

УДК 575.24:595.773.4

ГЕНЫ СЕМЕЙСТВА *d4* ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ: СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКСПРЕССИЯ

© 2013 г. Д. А. Куликова*, **, И. Б. Мерцалов*, **, О. Б. Симонова*

* Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 26

** Институт биологии гена РАН, 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

E-mail: osimonova@hotmail.com

Поступила в редакцию 17.09.10 г.

Окончательный вариант получен 28.11.10 г.

Ранее было обнаружено новое эволюционно консервативное семейство генов *d4*. Было показано, что белки этого семейства обладают общим планом строения, включающим набор уникальных доменов. Название семейства определяется доменом D4, который входит в состав белков, кодируемых генами-ортологами. Белки этого семейства могут входить в состав SWI/SNF хроматин-ремоделирующих комплексов позвоночных животных (BAF-комплексов) и выступать в качестве регуляторов транскрипции. В геноме позвоночных животных есть три гена *d4*: *neuro-d4* (*Dpf1*), *ubi-d4/Requiem* (*Dpf2*) и *Cer-d4* (*Dpf3*). Анализ компьютерных баз данных геномов других организмов обнаружил единственного гомолога семейства *d4* у дрозофилы, у нематоды и у гидры, и только геном прокариот и низших эукариот (дрожжи) лишен этих генов. Данный обзор посвящен истории исследования и сравнительному описанию структурной организации и экспрессии этих генов у позвоночных животных.

Ключевые слова: семейство генов *d4*, нейрогены, альтернативный сплайсинг, транскрипция, специфическая экспрессия генов, убиквитинная экспрессия генов.

DOI: 10.7868/S0475145013010047

ВВЕДЕНИЕ

В начале 90-х годов группой В.Л. Бухмана был идентифицирован ранее неизвестный нейроспецифический ген, *neuro-d4*. Этот ген был клонирован при дифференциальном скрининге библиотеки кДНК, выделенной из коры головного мозга 7–9-дневных крыс (Buchman et al., 1992). Этот ген стал родоначальником семейства генов *d4*. В это семейство входят три гена: *neuro-d4*, *ubi-d4/Requiem* и *Cer-d4* (или *Dpf1*, *Dpf2* и *Dpf3* согласно нуклеотидной базе данных <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>). Белки, кодируемые генами этого семейства, обладают общим планом строения и высокой гомологией аминокислотных последовательностей структурных доменов (рис. 1).

В их N-концевой области находится уникальный домен 2/3, который содержит сигнал ядерной локализации, вероятно, необходимый для проникновения белков в ядро клетки. В центральной части белковой молекулы расположен домен, гомологичный известным ДНК-связывающим последовательностям цинковых пальцев *Krüppel*-типа и последовательность отрицательно заряженных аминокислот (предполагаемый активатор транскрипции) (Buchman et al., 1992). В C-концевой области находится домен D4, структура которого представляет собой расположенные друг за другом два “цинковые пальца” PHD-типа (Aasland et al., 1995), которые участвуют во взаимодействии с модифицированными гистоновыми белками H3 и H4 (Lange et al., 2008).

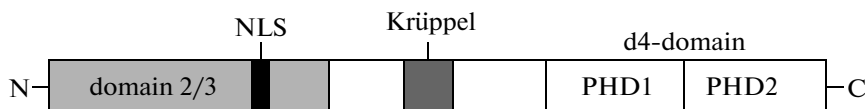


Рис. 1. Общий план строения белков D4. Domain 2/3 – домен 2/3, специфичный для белков семейства *d4*, NLS – сигнал ядерной локализации, Krüppel – последовательность, гомологичная “цинковому пальцу” Крюппель-типа, acidic – последовательность отрицательно заряженных аминокислот, d4-domain – домен, специфичный для генов семейства *d4* и содержащий два последовательно расположенных парных “цинковых пальца” PHD-типа.

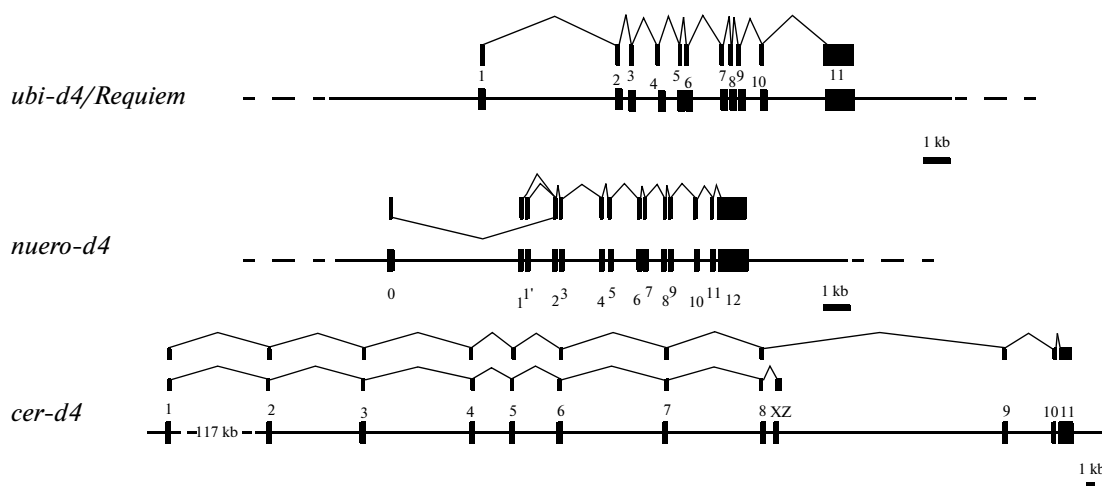


Рис. 2. Структурная организация и схема сплайсинга экзонов генов семейства *d4* эукариот. Тонкие линии — геномная ДНК; закрашенные прямоугольники — экзоны, им также соответствуют обозначения цифрами; соединяющие экзоны линии показывают различные варианты сплайсинга.

Несмотря на то, что общая структура белков этого семейства сходна, гены, их кодирующие, различаются как по своей организации, так и по времени и паттерну экспрессии. Ниже каждый из этих генов будет описан отдельно.

ubi-d4/Requiem

Этот ген был описан группой В.Л. Бухмана и группой Габига. Первые клонировали его в результате скрининга библиотек мыши, цыпленка и человека после их гибридизации с зондом гена *neuro-d4* (Chestkov et al., 1996). Группа Габига обнаружила его при попытке изолировать гены, связанные с запрограммированной гибелью клеток. Они использовали интерлейкин-зависимую линию миелоидных клеток млекопитающих (FDCP-1T) для трансформации их к-ДНК-ой библиотекой, выделенной из селезенки мыши, и созданной на основе экспрессионного вектора рсDNAI. Далее трансформированные клетки культивировались в среде с дефицитом интерлейкина-3 в течение десяти дней. В результате был обнаружен единственный клон, несущий последовательность неизвестного гена, экспрессия которого способствовала выживанию клеток в среде, лишенной интерлейкина-3. Соответствующий ген был клонирован и секвенирован. Габиг предположил, что он необходим для исполнения программы апоптотической гибели клеток, поэтому и дал ему такое мрачное название — *Requiem* (Gabig et al., 1994, 1998).

Экспрессия. Оказалось, что *Requiem* имеет один единственный транскрипт, который выявляется во всех исследованных эмбриональных и зрелых тканях (рис. 3). При этом уровень его экспрессии во всех тканях (за исключением передне-

го мозга эмбриона) практически одинаков. Отсюда его другое название “убиквитарно экспрессирующийся *d4*-ген” — *ubi-d4*. В эмбриональном переднем мозге экспрессия *ubi-d4* существенно снижена (Gabig et al., 1994). Отсутствие сплайс-вариантов и одинаковый уровень экспрессии гена *ubi-d4* позволили сделать вывод о том, что эукариотическим клеткам требуется стабильная концентрация белка Ubi-d4. *ubi-d4* человека был локализован на хромосоме в локусе 11q13. В этом же районе находится хорошо известный, но до того времени не клонированный, ген-супрессор опухолей-3 (*tumorigenicity-3*). Авторы решили, что *ubi-d4*, возможно, является этим геном (Chestkov et al., 1996).

В геноме мыши ген *ubi-d4/requiem* локализовали на 19-й хромосоме (Gabig et al., 1998). Он состоит из одиннадцати экзонов, а его общая протяженность составляет около 15.5 т.п.н. (рис. 2). Транскрипт *ubi-d4/requiem* ограничивается одним вариантом, представляющим собой сплайсинг всех одиннадцати экзонов в единую мРНК (Куликова и др., 2000; Mertsalov et al., 2000).

Изучение экспрессии белка методом Вестерн-блот анализа, проведенного с помощью поликлональных антипептидных антител, показал, что белок Ubi-d4 присутствует как в ядерной (что ожидалось, исходя из наличия сигнала ядерной локализации в аминокислотной последовательности), так и в цитоплазматической фракциях тканей мозга. Предполагают, что этот белок функционирует в ядерном и в цитоплазматическом компартментах, возможно, образуя комплексы с разными белками (Gabig et al., 1998).

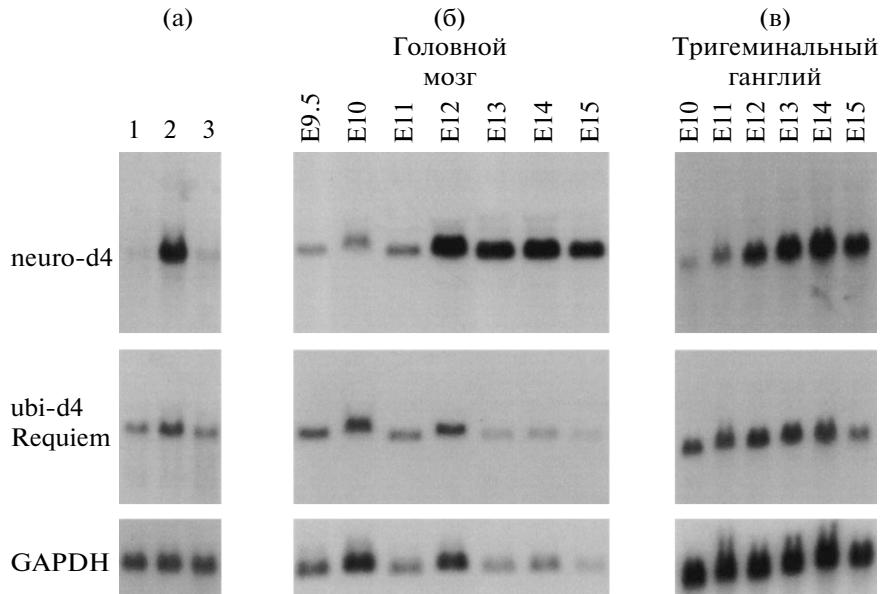


Рис. 3. Динамика специфической экспрессии генов *neuro-d4* и *ubi-d4/Requiem* мыши (Нозерн-блот анализ totalной РНК с мечеными зондами, специфичными для *neuro-d4* и *ubi-d4/Requiem*). (а) – РНК была выделена из целых эмбрионов мыши стадии E8.5 (1); из головы (2) и тела (3) эмбрионов стадии E16. (б, в) – экспрессия этих генов в эмбриональном головном мозге (б) и в тригеминальном ганглии (в) (верху обозначены стадии эмбрионального развития). Внизу приведена картина гибридизации с маркерным геном *GAPDH* (глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы) для индикации количества РНК, нанесенной на дорожку.

neuro-d4

Как уже было сказано выше, этот ген явился родоначальником семейства *d4*. Его клонировали из коры головного мозга крысы. Затем была определена структура гена *neuro-d4* человека и мыши. Было показано, что этот ген состоит из двенадцати экзонов, при этом границы экзонов и интронов гена человека и мыши соответствуют границам экзонов и интронов гена крысы (Buchman et al., 1992; Chestkov et al., 1996).

Из мозга мыши были клонированы четыре варианта кДНК, различающиеся по структуре 5'-области, расположенной перед вторым экзонам (Мерцалов и др., 2000; Mertsalov et al., 2000). Однако, последовательности, соответствующие первому экзону в трех вариантах кДНК, имели иницирующие кодоны, попадающие в основную рамку считывания. Этот факт позволил предположить возможность формирования трех видов транскриптов за счет трех альтернативных первых экзонов. Видимо, эти транскрипты должны независимо транскрибироваться с собственных промоторов. При сравнении нуклеотидной последовательности кДНК-клонов с последовательностью геномных клонов было обнаружено два альтернативных первых экзона – I и I', разделенных последовательностью размером 160 п.н. Третий вариант первого экзона (экзон I⁰) находится на расстоянии 4 т.п.н. выше экзона I'. В геноме мыши экзоны расположены в последова-

тельности: экзон I⁰, затем экзоны I и I', соответственно. Далее следуют остальные одиннадцать экзонов. Четвертый вариант кДНК имел в 5'-области последовательность длиной 591 п.н., являющуюся частью первого интрона. Возможные рамки считывания внутри этой последовательности быстро терминируются, и первый иницирующий кодон, попадающий в основную рамку считывания, находится в последовательности конца второго экзона. Промотор этого транскрипта, вероятно, находится внутри первого интрона (Mertsalov et al., 2000).

У крысы также был обнаружен вариант кДНК гена *neuro-d4*, свидетельствующий о существовании у него альтернативных первых экзонов. Кроме того, был клонирован фрагмент геномной ДНК, содержащий экзон I⁰, который, как и в геноме мыши, расположен далеко выше области, содержащей остальные экзоны (В.Л. Бухман, неопубликованные данные). У человека варианты кДНК, свидетельствующие о существовании альтернативных транскриптов, были найдены в ходе выполнения мирового проекта “Геном человека” и их последовательность можно найти в нуклеотидной базе данных (Gene ID: 8193) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

Для гена крысы было показано, что он имеет и другие многочисленные сплайс-варианты мРНК. Сплайсинг вырезает некоторые экзоны или их части, формируя делетированные транскрипты. Однако ряд транскриптов может содержать фраг-

менты из области интронов, вероятно за счет альтернативных донорных и акцепторных сайтов, расположенные внутри экзонов и интронов, при этом рамка считывания не нарушается. В других случаях происходит сбой рамки считывания, в результате чего терминируется трансляция, которая затем начинается с альтернативного ATG кодона, что приводит к укорочению белковой молекулы с N-конца (Buchman et al., 1992). Подобная сложная схема сплайсинга принципиально возможна и для транскриптов гена *neuro-d4* мышцы, так как было обнаружено, что ген мышцы содержит последовательности и сплайс-сайты, гомологичные тем, которые используются при необычном сплайсинге мРНК *neuro-d4* крысы (Мерцалов и др., 2000; Mertsalov et al., 2000). И хотя похожие варианты кДНК мышцы пока не были клонированы, два дополнительных варианта мРНК гена *neuro-d4* есть и у мышцы. Первый из них формируется в результате сплайсинга, когда используется альтернативный донорный сайт, расположенный внутри 6-го экзона, что должно приводить к делеции части нуклеотидной последовательности 6-го экзона, нарушению рамки считывания и терминации трансляции. Вероятно, синтез белка в этом случае начинается с другого ATG-кодона, расположенного внутри 6-го экзона. Белок, транслируемый с такой мРНК, становится короче на 179 аминокислот и попадает в основную рамку считывания 7-го экзона. Он не имеет сайта ядерной локализации и первого цистеина, необходимого для формирования домена Крюпель-типа. Формирование второго варианта мРНК возможно при использовании альтернативного акцепторного сайта 10-го интрона. При этом мРНК имеет инсерцию в 30 нуклеотидов, соответствующую прилегающей к 11-му экзону последовательности 10-го интрона. Белок, транслируемый с этой мРНК, содержит внутри RHD-домена дополнительно десять аминокислот, которые должны изменять его пространственную конфигурацию. Наличие сплайс-вариантов мРНК, кодирующих белок, в котором отсутствуют домен Крюпель-типа, последовательность отрицательно заряженных аминокислот и сайт ядерной локализации, позволил предположить, что продукт гена *neuro-d4* является не только нейроспецифическим ядерным фактором, но и играет важную роль в цитоплазме (Buchman et al., 1992; Chestkov et al., 1996).

Если сравнить последовательности экзонов генов *neuro-d4* и *ubi-d4/requiem* мышцы, то можно обнаружить высокую гомологию экзонов, кодирующих а.к. последовательности N- и C-концевых областей, и совпадение мест сплайсинга экзонов в гомологичной последовательности (Mertsalov et al., 2000). Однако, длина интронов между гомологичными экзонами разная. Некоторое сходство в структуре генов *ubi-d4/requiem* и

neuro-d4 мышцы обнаруживается в расположении первых экзонов. Так первый экзон *ubi-d4/requiem* и один из трех альтернативных первых экзонов *neuro-d4* не только кодируют высокомолекулярные а.к.-последовательности, но и расположены одинаково на большом расстоянии выше области, кодирующей остальные экзоны. Таким образом, высокая степень гомологии кДНК генов *ubi-d4/requiem* и *neuro-d4* указывает на возможную общность их происхождения, а различие в последовательности и длине интронов, разделяющих гомологичные экзоны — на достаточно сильную степень эволюционной дивергенции.

Экспрессия. Результаты Нозерн-блот анализа и гибридизации *in situ* показали, что *neuro-d4* у мышцы экспрессируется в большинстве зрелых постмитотических нейронов центральной и периферической нервной системы кроме нейроblastов. Начало экспрессии этого гена приходится на середину эмбрионального периода, с резким подъемом уровня м-РНК между одиннадцатым и двенадцатым днями эмбрионального развития во всех исследованных отделах ЦНС и в периферических ганглиях эмбрионов мышцы (рис. 3) (Mertsalov et al., 2000). В отличие от *ubi-d4*, уровень экспрессии *neuro-d4* в мозгу крысы уменьшается в течение постнатального развития (Buchman et al., 1992).

Таким образом *neuro-d4* — это нейроспецифический ген, экспрессия которого изменяется в эмбриональном и постнатальном периодах развития млекопитающих и сохраняется на довольно высоком уровне в течение жизни в центральной и периферической нервной системе (Buchman et al., 1992). Для выяснения возможной функции белка NEURO-D4 было изучено влияние его суперэкспрессии на морфологические и физиологические характеристики культивируемых нейронов. Были обнаружены два типа эффектов, появляющихся после микроинъекции плазмид, содержащих кДНК гена *neuro-d4* под контролем сильного вирусного промотора, в ядра нейронов переднего цервикального (шейного) ганглия симпатической нервной системы. Существенный процент нейронов с суперэкспрессией *neuro-d4* приобретает способность выживать в культуре клеток в отсутствие нейротрофических факторов в среде культивирования, в то время как для выживания в культуре клеток, не инъецированных или инъецированных контрольной плазмидой, нейронов этого типа абсолютно необходим фактор роста нервов (NGF). Таким образом, было предположено, что *neuro-d4* в нейронах, как и *ubi-d4* в миелоидных клетках, принимает участие в регуляции процесса апоптотической смерти. При культивировании нейронов, суперэкспрессирующих *neuro-d4*, в присутствии NGF наблюдались и существенные морфологические изменения этих

клеток, связанные с процессом роста их отростков (Chestkov et al., 1996).

Cer-d4

Третьего представителя семейства генов *d4* выявили при анализе генома человека. Его локализовали на хромосоме 14 в районе q24.3-q31 (Chestkov et al., 1996). Затем он был обнаружен в геномах мыши (хромосома 12, район 12D3) и цыпленка (Ninkina et al., 2001). Свое название этот ген получил из-за высокого уровня своей экспрессии в пирамидальных нейронах мозжечка (*cerebellum*).

У *Cer-d4* сложная геномная организация. Его экзон-интронную структуру исследовали сначала у цыпленка, затем у мыши. Оказалось, что у цыпленка этот ген кодирует белковый продукт, типичный для всех остальных членов семейства *d4*, но отличный по а.к.-последовательности от двух других представителей белков D4: NEURO-D4 и UBI-D4. Два из четырех клонов кДНК гена *Cer-d4*, полученных после скрининга кДНК-овой библиотеки мозга цыпленка, кодировали полноразмерные белковые продукты, которые оказались усеченной версией белка CER-D4, полученной в результате альтернативного сплайсинга мРНК. Эта усеченная форма сохраняла N-терминальные домены, но S-терминального домена D4 у нее не было. Выяснилось, что усеченная форма образуется в результате замены области, лежащей ниже четвертого цистеина первого “цинкового пальца” PHD-типа, новой короткой а.к.-последовательностью, названной XZ. Сравнительный анализ этой последовательности на гомологию с известными на сегодняшний день последовательностями из доступных баз данных установил ее уникальность. Один из клонов, кодирующий усеченную версию XZ белка CER-D4, обладал дополнительной последовательностью длиной 39 п.н., локализованной между доменом 2/3 и доменом “цинковых пальцев” Крюппель-типа. Такая же последовательность присутствовала в полноразмерном клоне, у которого была дополнительная последовательность длиной 117 п.н. в другом месте, однако, расположенная там же, в области между доменом 2/3 и доменом “цинковых пальцев” Крюппель-типа (Ninkina et al., 2001).

После клонирования части гена *Cer-d4* мыши стало ясно, что усеченная версия его белкового продукта, имеющая XZ-последовательность, является характерной особенностью данного представителя семейства *d4*, а нуклеотидная последовательность экзона, кодирующая XZ у цыпленка и мыши, является консервативной. Из-за сложной организации и наличия протяженных интронов, отличающих его от других представителей семейства, ген *Cer-d4* мыши не был проклонирован целиком. Анализ современной нуклеотидной

базы данных мыши показал, что ген *Cer-d4* состоит из 11 экзонов и занимает область в геноме около 274 т.п.н., в основном из-за значительных размеров большинства интронов. У человека этот ген также состоит из 11 экзонов и занимает область 275 т.п.н. Остальные 2 гена семейства *d4* (*neuro-d4*, *ubi-d4/Requiem*), во всяком случае, у исследованных организмов (человек, крыса, мышь) довольно компактны за исключением длинных первых интронов (см. выше). Тем не менее, количество экзонов и положения экзон-интронных границ, отвечающих за а.к.-последовательности белковых продуктов, остаются консервативны у всех трех представителей генного семейства *d4* (Mertsalov et al., 2000). Единственное отличие есть у гена *neuro-d4*. Это дополнительный экзон (экзон 8), благодаря чему в кодируемом белке увеличивается расстояние между доменом “цинковых пальцев” Крюппель-типа и доменом D4.

мРНК гена *Cer-d4*, также как мРНК *neuro-d4*, имеет многочисленные сплайс-варианты, часто аналогичные сплайс-вариантам *neuro-d4*. Альтернативный сплайсинг транскриптов является, по видимому, одной из характерных и важных особенностей нейроспецифических (*neuro-d4* и *Cer-d4*) членов семейства *d4*. Очевидно, поэтому *neuro-d4* и *Cer-d4* сложно организованы. У них множество экзонов, есть альтернативные донорные и акцепторные сайты сплайсинга и альтернативные промоторы.

Экспрессия. У генов *Cer-d4* и *neuro-d4* картина экспрессии сходная: у мыши они экспрессируются начиная с 12-ого эмбрионального дня только в нейронах центральной и периферической нервной системы. Существенным отличием является отсутствие экспрессии *Cer-d4* в эмбриональном переднем мозге и, соответственно, в коре головного мозга в постнатальном периоде (Ninkina et al., 2001).

Экспрессия *ubi-d4* принципиально отличается от экспрессии двух других членов семейства: единственный транскрипт выявляется во всех исследованных эмбриональных и зрелых тканях (Gabig et al., 1994). При этом уровень его экспрессии во всех тканях практически одинаков. Особенности экспрессии этих генов, возможно, отражают последовательность их возникновения в процессе эволюции. Предполагается, что *ubi-d4* имеет более древнее происхождение так как его экспрессия необходима всем клеткам организма во все периоды онтогенеза на одинаково стабильном уровне и не требует сложного механизма регуляции на транскрипционном и посттранскрипционном уровне. Другие гены семейства более специализированы, экспрессия их ограничена нервной системой, и уровень этой экспрессии различается в различные периоды онтогенеза.

В целом, функции белков семейства D4 до сих пор остаются неизвестными, однако уже сейчас можно сказать, что они очень важны как для функционирования отдельных клеток, так и для развития организма в целом. Недавно показали, что белки семейства D4 могут входить в состав BAF-комплексов (SWI/SNF хроматин-ремоделирующих комплексов позвоночных), и быть регуляторами транскрипции (Lessard et al., 2007). Изменение субъединичного состава BAF-комплексов с участием белков PHF10, NEURO-D4 и CER-D4 играет важную роль в развитии нервной системы. В процессе дифференцировки клеток-предшественников в постмитотические нейроны происходит изменение субъединичного состава этих комплексов, в частности замена белка PHF10/BAF45a на белки, кодируемые нейроспецифическими генами *d4*: NEURO-D4/BAF45b и (или) CER-D4 (определенной изоформой, известной как CER-D4-XZ или BAF45c). Таким образом формируется нейрональный комплекс pBAF, который специфичен для дифференцированных постмитотических нейронов (Lessard et al., 2007). CER-D4 связывается с модифицированными (ацетилированными и метилированными) N-концевыми последовательностями гистонов H3 и H4. Было показано, что изоформа CER-D4-(DPF3) участвует в развитии сердечной мышцы и скелетной мускулатуры позвоночных животных. Дисфункция гена у *D. rerio* приводит к морфологическим нарушениям в сердце, а также дезорганизации миофибрилл сердечной мышцы и скелетной мускулатуры (Lange et al., 2008). На клеточной линии C2C12 мышцы показана роль *Cer-d4* как активатора транскрипции генов *Pitx2* и *Jmjd1c* (Zeng et al., 2010).

Белок UBI-D4/REQUIEM является корепрессором для ядерного эстроген-подобного рецептора ER α и связывается с ацетилированным гистоном H3 и гистон-деацетилазой HDAC1 (Matsuyama et al., 2010). Однако другими исследователями было показано, что UBI-D4/REQUIEM выступает в роли коактиватора транскрипции в неканоническом NF- κ B сигнальном пути при стимуляции линии клеток HT-29 лимфотоксином и связывается с транскрипционным фактором RelB/p52 и с SWI/SNF-подобным комплексом (Tando et al., 2010).

В заключении отметим, что гены семейства *d4* отличаются сильным эволюционным консерватизмом. Они обнаружены у человека, крысы, мыши, цыпленка, лягушки *Xenopus laevis* (Konishi et al., 1999), а также в геномах нематоды *C. elegans* (Wilson et al., 1994), плодовой мушки *D. melanogaster* (Nabirochkina et al. 2002; Симонова О.Б. и др., 2005) и гидры (*H. magnipapillata*, Gene ID: 100200083, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) и отсутствуют только у прокариотов и у низших эукариотов (дрожжей) (Chestkov et al., 1996). Учиты-

вая этот консерватизм можно предположить, что все три *d4*-гена произошли от одного предшественника с компактной структурой, обусловленной короткими интронами. Тем не менее, в процессе эволюции интроны генов постепенно увеличивались в размере, возможно за счет дупликаций и инсерций различных мобильных элементов. Альтернативный сплайсинг транскриптов является одной из характерных и важных особенностей нейроспецифических (*neuro-d4* и *Cer-d4*) членов семейства *d4*. Большинство вариантов сплайсинга не приводят к значительным изменениям в размерах мРНК, но влияют, иногда существенно, на структуру кодируемых белков. В 5'-области этих генов были идентифицированы три альтернативных первых экзона со своими внутренними стартом кодонами (экзоны 0, 1, 1'). Другие сплайс-варианты приводили к делециям "цинкового пальца" Крюппель-типа, части или всего домена D4, к изменениям размера петли в "цинковом пальце" и расстояния между доменами. Очевидно, что такие структурные изменения должны менять функциональные свойства белков, а процессы, их формирующие, должны быть результатом тонкой внутриклеточной регуляции. Косвенным свидетельством функциональной важности вариативности белков D4 является эволюционный консерватизм описанных вариантов, обнаруженный при анализе транскриптов крысы, человека, цыпленка и даже нематоды (Chestkov et al., 1996).

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проекты №№ 12-04-00839-а, 10-04-01120-а, 11-04-02047-а) и Программой фундаментальных исследований Президиума РАН "Живая природа: современное состояние и проблемы развития".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Куликова Д.А., Мерцалов И.Б., Нинкина Н.Н. и др. Генная организация гена *ubi/requet* мыши // ДАН. 2000. Т. 370. № 5. С. 711–714.
- Мерцалов И.Б., Куликова Д.А., Нинкина Н.Н. и др. Генная организация гена *neuro-d4* мыши // Генетика. 2000. Т. 36. № 3. С. 314–317.
- Симонова О.Б., Куликова Д.А., Мерцалов И.Б. и др. Исследование суперэкспрессии нового гена *toothrin* у дрозофилы // Генетика. 2005. Т. 41. № 2. С. 196–202.
- Aasland R., Gibson T.J., Stewart A.F. The PHD finger: implications for chromatin-mediated transcriptional regulation // Trends Biochem. Sci. 1995. V. 20. P. 56–59.
- Buchman V.L., Ninkina N.N., Bogdanov Yu.D. et al. Differential splicing creates a diversity of transcripts from a neurospecific developmentally regulated gene encoding a protein with new zinc-finger motifs // Nucleic Acids Res. 1992. V. 20. P. 5571–5585.

- Chestkov A.V., Baka I.D., Kost M.V. et al.* The *d4* Gene family in the Human Genome // *Genomics*. 1996. V. 36. P. 174–177.
- Gabig T.G., Mantel P.L., Rosli R., Crean C.D.* *Requiem*: a novel zinc finger gene essential for apoptosis in myeloid cells // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 29515–29519.
- Gabig T.G., Crean C.D., Klenk A. et al.* Expression and chromosomal localization of the *Requiem* gene // *Mamm. Genome*. 1998. V. 9. P. 660–665.
- Konishi M., Hiraoka Y., Ogawa M. et al.* Molecular cloning and expression of *Xenopus laevis Requiem* cDNA // *BBA*. 1999. V. 1445. P. 172–176.
- Lange M., Kaynak B., Forster U.B. et al.* Regulation of muscle development by DPF3, a novel histone acetylation and methylation reader of the BAF chromatin remodeling complex // *Genes Dev.* 2008. V. 22. № 17. P. 2370–2384.
- Lessard J., Wu J., Ranish J.A. et al.* An essential switch in subunit composition of a chromatin remodeling complex during neural development // *Neuron*. 2007. V. 55. P. 201–215.
- Matsuyama R., Takada I., Yokoyama A. et al.* Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-related receptor alpha through histone deacetylase 1 // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 24. P. 18166–18176.
- Mertsalov I.B., Kulikova D.A., Alimova-Kost M.V. et al.* Structure and expression of two members of the *d4* gene family in mouse // *Mamm. Genome*. 2000. V. 11. P. 72–74.
- Nabirochkina E., Simonova O.B., Mertsalov I.B. et al.* Expression pattern of *dd4*, a sole member of the *d4* family of transcription factors in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Dev.* 2002. V. 114. P. 119–123.
- Ninkina N.N., Mertsalov I.B., Kulikova D.A. et al.* *Cer4*, third member of the *d4* gene family: expression and organization of genomic locus // *Mamm. Genome*. 2001. V. 12. P. 862–866.
- Tando T., Ishizaka A., Watanabe H., Ito T. et al.* *Requiem* protein links RelB/p52 and the Brm-type SWI/SNF complex in a noncanonical NF-kappaB pathway // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 29. P. 21951–21960.
- Wilson R., Ainscough R., Anderson K. et al.* 2.2 Mb of contiguous nucleotide sequence from chromosome III of *C. elegans* // *Nature*. 1994. V. 368. P. 32–38.
- Zeng L., Zhang Q., Li S. et al.* Mechanism and regulation of acetylated histone binding by the tandem PHD finger of DPF3b // *Nature*. 2010. V. 466. № 7303. P. 258–262.

***d4* Family Genes: Genomic Organization and Expression**

D. A. Kulikova^{a,b}, I. B. Mertsalov^{a,b}, and O. B. Simonova^{b,*}

^a Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

^b Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

*e-mail: osimonova@hotmail.com

Abstract—A family of closely related genes, named the *d4* family, has been previously identified in mammals. It comprises three genes encoding structurally related proteins. The hallmark of the family is *d4* domain—a double-paired finger motif that consists of two tandemly arranged PHD finger domains. These genes are expressed in various tissues and at various developmental stages. Two of those, *neuro-d4* and *cer-d4*, are strictly neurospecific and their expression is developmentally regulated. Another gene, *ubi-d4/Requiem* is ubiquitously expressed in all embryonic and adult tissues at the same levels. *d4* family genes are evolutionary conserved. Human, mouse, rat, and chicken *d4* genes have been cloned. The only *d4*-like gene was found in the genome of nematode *C. elegans*. The sole member of *d4* family was identified also in the genome of *D. melanogaster*. However, *d4* genes are not believed to be present in the genomes of prokaryotes and yeast. This review describes genomic organization and expression of *d4* family genes in different organisms.

Keywords: *d4* family genes, neurogenes, alternative splicing, transcription, specific gene expression, ubiquitously expressed genes.