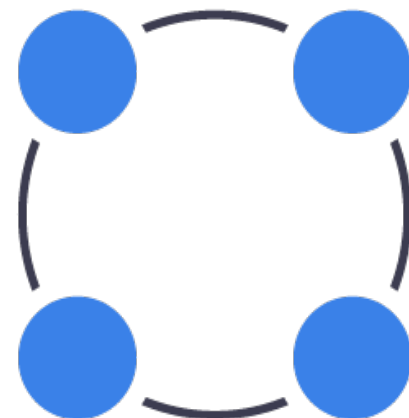


Мета-анализ ChIP-seq для NF-κB в клеточных линиях человека

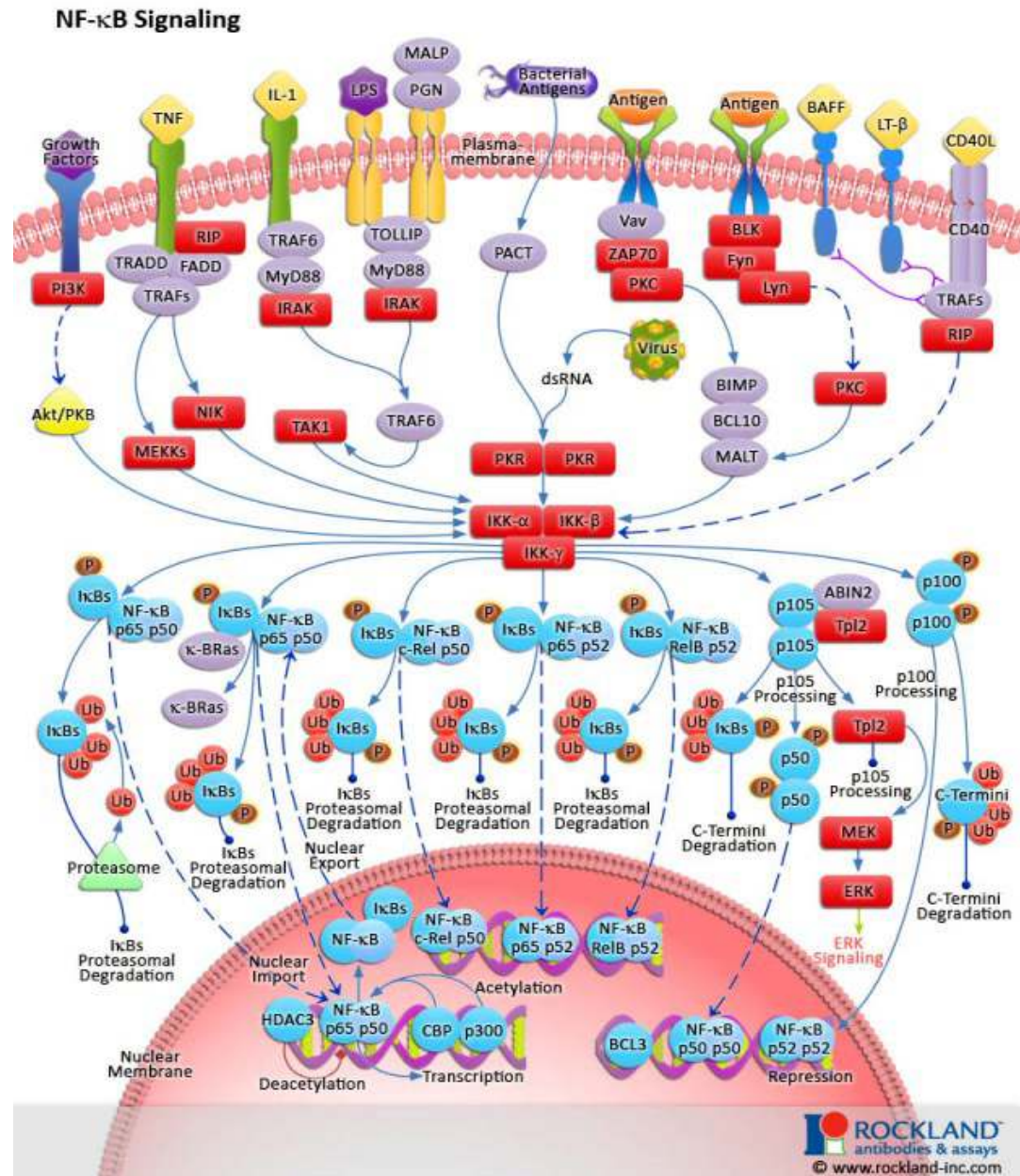
Панюшев Николай

Руководитель: Александр Предеус



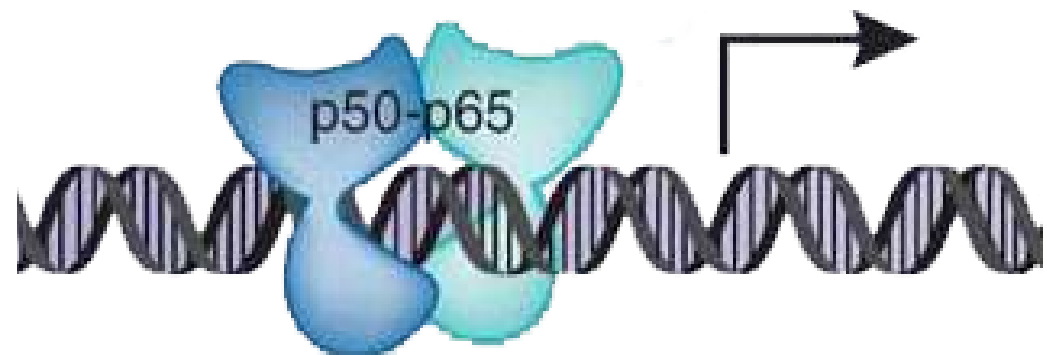
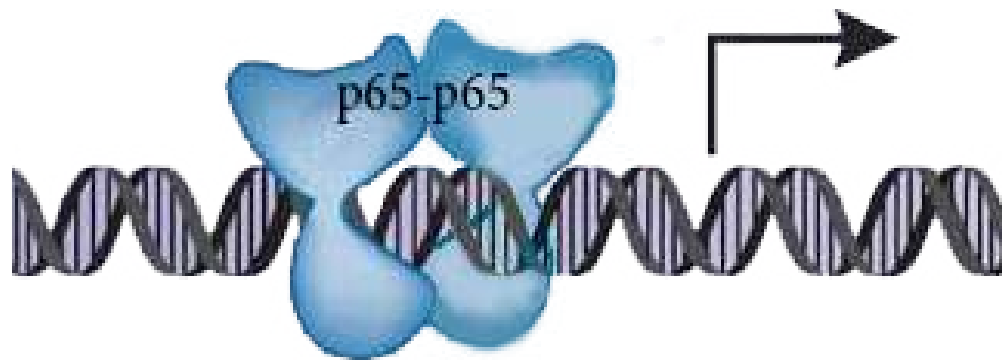
Транскрипционный фактор NF-κB

- Регулирует гены воспалительного ответа, апоптоза клеточного цикла
- активируется цитокинами (TNF, IL-1), бактериальными и вирусными продуктами и факторами стресса (активные формы кислорода или УФ)



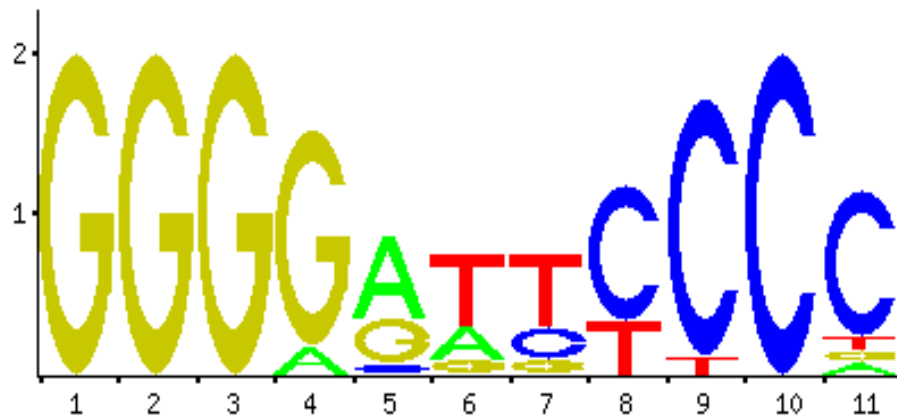
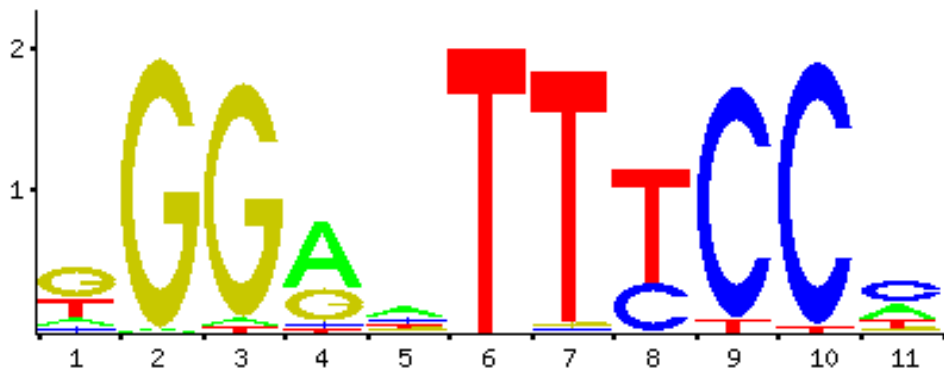
Механизм активации транскрипции

- κВ - сайты рядом с 13600 генов
- Но активируется транскрипция далеко не всех генов!



Гипотеза 1

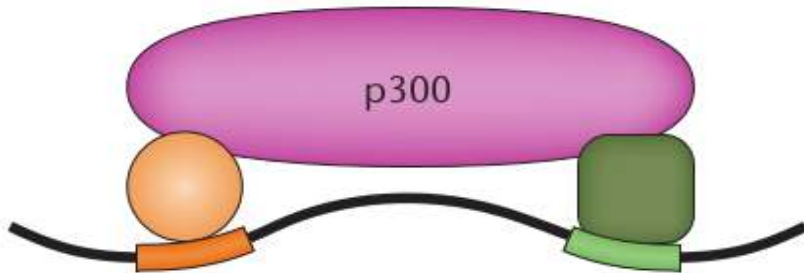
кВ - сайт активен, если у него **«хорошая»** последовательность сайта связывания:



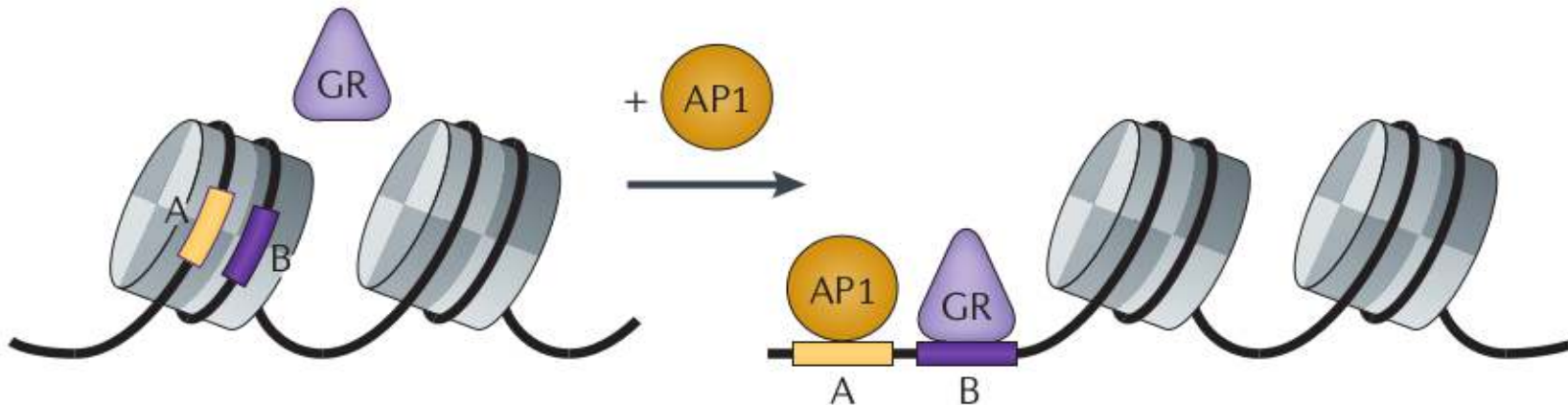
Гипотеза 2

кВ - сайт активен, если у него правильное окружение

a Co-binding to common cofactors or common complexes (transcriptional synergy)



b Activating chromatin remodelling (e.g. a pioneer TF)



Задачи

- Найти функциональные kV-сайты по данным Chip-seq (TNF-a VS control)
- Выявить корреляции между последовательностью сайта и его активностью
- Найти корреляции между положениями сайтов и модификациями и его активностью

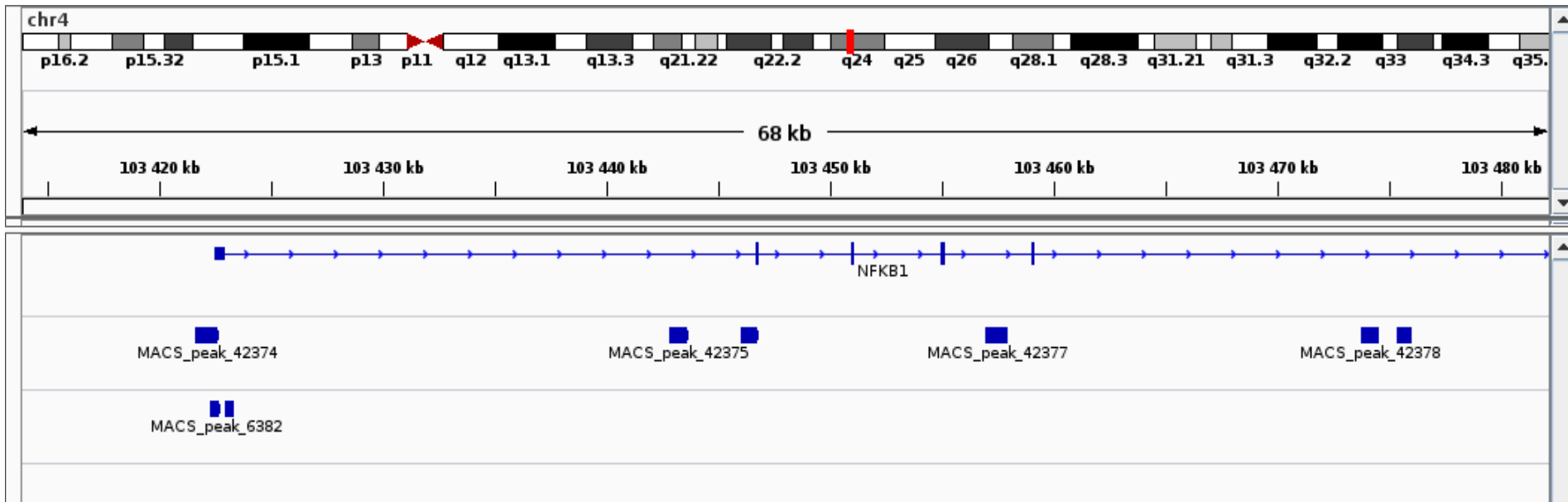
Методы

- Клеточная линия — IMR90 (эмбриональные фибробласты человека)
- Выявили пики RelA (MACS) в базальном состоянии, и после стимуляции TNF-а
- И пики, которые пропадают или появляются при активации TNF-а (diff MACS)

Результаты

1. Количество обнаруженных сайтов связывания:

- Присутствуют в базальном состоянии — 229 шт
- При обработке TNF-а — 9372 шт

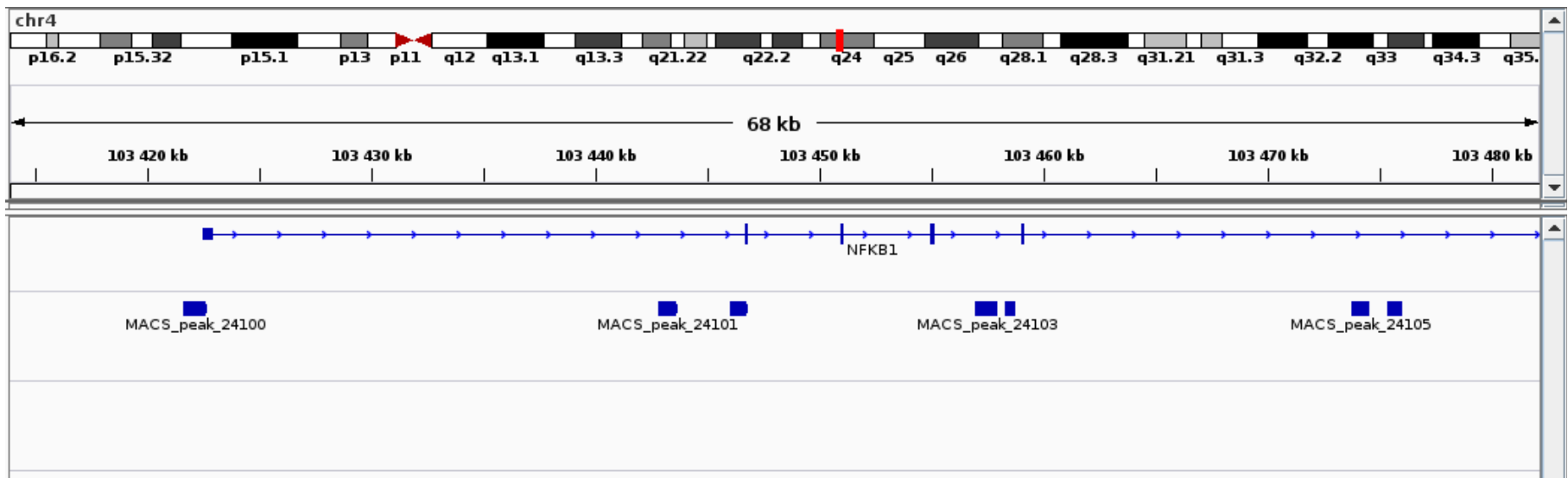


+TNF
as is

Результаты

2. Сайты, с которыми RelA связан в нативном состоянии, но не связан при активации TNF-а практически отсутствуют

- Появляются при обработке TNF-а — 5472 шт
- Исчезают при обработке TNF-а — 183 шт



Что еще сделано:

- Составлена база по Chip-seq, RNA-seq, microarray экспериментам
- Выровнены Chip-seq эксперименты по хроматиновым модификациям
- Выявили пики хроматиновых модификаций (SICER+MACS)

H3K4me1 — промоторы и энхансеры

H3K4me3 — промоторы

H3K27ac — активные регуляторы

H3K36me3 — тело гена.

Летом продолжим:

- Оценим уровень экспрессии по RNA-seq
- Расклассифицируем сайты по функциональным элементам
- Будем искать отличия в консенсусных последовательностях
- И будем искать коактиваторы
- Если что-то получится, сделаем на других линиях (A549, HELA, HUVEC, adipocytes, MCF-7)

Спасибо за внимание!