

## РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ ПО МЕХАНИЗМУ ОСТАНОВКИ КОМПЛЕКСА РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ II

© Н. Е. Воробьева

Институт биологии гена РАН, Москва;  
электронный адрес: [nvorobyova@gmail.com](mailto:nvorobyova@gmail.com)

Долгие годы считалось, что основной точкой для осуществления регуляции транскрипции гена является привлечение РНК-полимеразы II к области промотора. Однако позднее было обнаружено, что многие гены, находящиеся в неактивном состоянии, тем не менее имеют на промоторе собранный комплекс РНК-полимеразы II. На генах такого типа регуляция транскрипции осуществляется путем стимуляции перехода комплекса, связанного с промотором, в элонгирующую фазу. В настоящем обзоре суммируются имеющиеся данные о феномене регуляции транскрипции генов по механизму паузы РНК-полимеразы II. Рассматриваются как детальный механизм этого процесса, изученный на модели генов теплового шока дрозофилы, так и новые данные, полученные в полногеномных исследованиях. В обзоре также приводятся основные гипотезы о функциональных причинах регуляции генов по данному механизму.

Ключевые слова: транскрипция, пауза РНК-полимеразы II, остановка РНК-полимеразы II.

Полное секвенирование генома человека несомненно является самым большим достижением молекулярной биологии за последние 10 лет. Картирование всех генов было важным шагом на пути выявления природы заболеваний человека (Human genome sequencing consortium international, 2004). Но в настоящее время, в постгеномную эру, становится понятным, что следующим шагом должно быть полное понимание механизмов работы генов и функций кодирующих их белков. Эта сложнейшая задача, несомненно, будет служить недостижимой целью еще многим поколениям молекулярных биологов.

Первый этап реализации генетической информации — транскрипция гена. Зачастую именно на данном уровне осуществляется регуляция его работы, реализуется решение включить или выключить ген. От изменения транскрипции гена зависит появление в клетке кодируемого этим геном белка. Таким образом, нарушение транскрипции даже одного-единственного гена может приводить к значительным изменениям физиологических программ развития и ответа на стресс, а также к развитию патологических состояний (Conaway, Conaway, 1999; Bregman et al., 2000).

Многие годы считалось, что основной точкой для осуществления регуляции транскрипции гена является привлечение РНК-полимеразы II к области промотора (Weake, Workman, 2010). Устоявшийся, догматический механизм регуляции транскрипции заключается в следующем: после поступления сигнала активации транскрипции промотор и (или) энхансер гена связывает некий транскрипционный активатор, который в свою очередь стимулирует привлечение комплекса РНК-полимеразы II (рис. 1, а). После связывания с промотором РНК-полимераза II переходит в фазу элонгации, а после окончания

транскрипции уходит с гена до следующего раунда привлечения. Однако позднее было обнаружено, что многие гены, находящиеся в неактивном состоянии, тем не менее имеют на промоторе собранный комплекс РНК-полимеразы II (Nechaev, Adelman, 2008). После активации транскрипции подобных генов уровень РНК-полимеразы II на промоторе гена не меняется, а вот уровень в кодирующей части значительно возрастает (рис. 1, б).

Был предложен механизм, объясняющий регуляцию подобных генов: точкой воздействия транскрипционного сигнала, активирующего транскрипцию на таком гене, является не привлечение РНК-полимеразы II, а стимуляция перехода комплекса, связанного с промотором, в элонгирующее состояние. Впервые данный феномен был описан для генов теплового шока *Drosophila melanogaster* и *c-myc* человека (Kerppola, Kane, 1988; Rougvie, Lis, 1988). Долгие годы регуляция генов по данному механизму представлялась исключительным случаем и изучалась на отдельных модельных генах. Совсем недавно при помощи полногеномных методов обнаружили, что большинство генов эукариотических организмов содержит на промоторе РНК-полимеразу II в состоянии паузы, способную к элонгации (Gilchrist et al., 2010), т. е. транскрипция большинства эукариотических генов в той или иной степени регулируется по механизму нарушения элонгации РНК-полимеразы II.

Продемонстрировано, что стимуляция элонгации, но не инициации транскрипции РНК-полимеразой II является основной функцией патогенных белков, образуемых в результате перегруппировки гена белка MLL при острых лейкозах (Byun et al., 2012). В результате транслокаций данного гена происходит образование слитных белков, состоящих из метилтрансферазной части белка MLL и

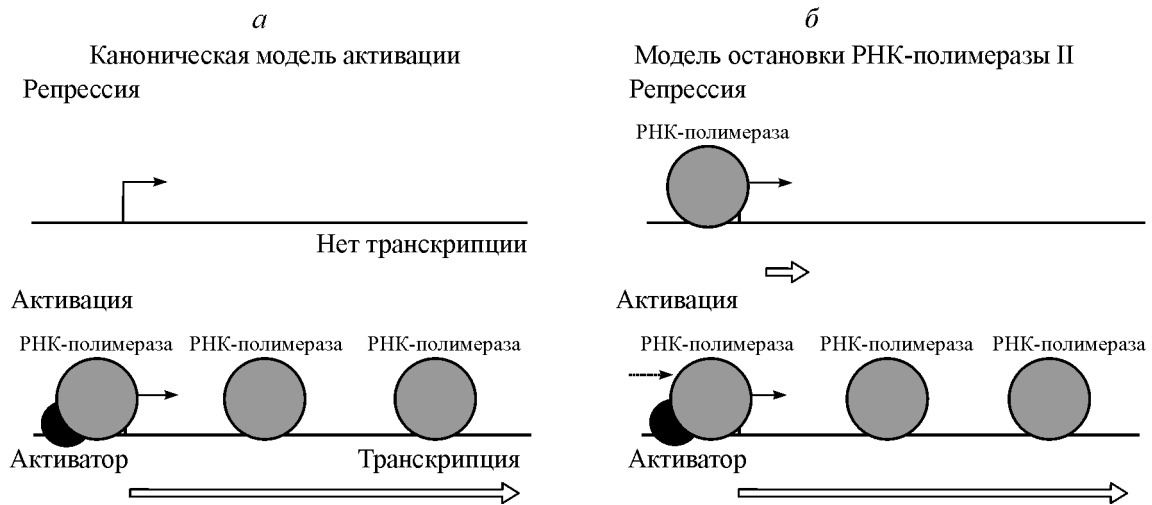


Рис. 1. Две модели (а, б) механизмов регуляции транскрипции генов.

а — каноническая модель или модель привлечения РНК-полимеразы II. В репрессированном (неактивном) состоянии гена РНК-полимеразы II нет ни на промоторе, ни в кодирующей области гена. В результате активации транскрипции на промотор гена привлекается активаторный белок, который в свою очередь стимулирует привлечение комплекса РНК-полимеразы II. Для активации транскрипции гена лимитирующей по времени стадией является рекрутирование РНК-полимеразного комплекса. После привлечения на промотор РНК-полимераза II без задержки переходит на кодирующую область гена в стадию элонгации. б — модель регуляции транскрипции при помощи остановки комплекса РНК-полимеразы II. В репрессированном (неактивном) состоянии на промоторе гена присутствует комплекс РНК-полимеразы II. В результате активации транскрипции на промотор гена привлекается активаторный белок, но мишенью его действия является не привлечение РНК-полимеразы II, а стимуляция элонгации транскрипции. Под действием активаторов предварительно собранный комплекс РНК-полимеразы II переходит с промотора на кодирующую область гена и приступает к элонгации. Для активации транскрипции гена лимитирующей по времени стадией является переход комплекса РНК-полимеразы II с промоторной в кодирующую область гена.

доменов, стимулирующих элонгационный процесс РНК-полимеразы II (Smith et al., 2011). После экспрессии данные слитные белки привлекаются на гены и вызывают патологическое повышение уровня транскрипции. Открытие направленного воздействия данных белков на элонгацию РНК-полимеразы II способствовало возрастанию интереса к изучению механизмов этого процесса. Исследование процесса перехода комплекса РНК-полимеразы II из инициации в состояние элонгации представляет собой в настоящее время одну из горячих тем молекулярной биологии.

В настоящем обзоре суммируются данные, относящиеся к изучению регуляции транскрипции генов по механизму остановки комплекса РНК-полимеразы II и нарушения элонгации. Представлены данные, полученные как в экспериментах на отдельных генах, так и полногеномные исследования. В заключение суммируются гипотезы о функциональности данного способа регуляции транскрипции как на уровне работы отдельных генов, так и на уровне организма.

### Регуляция транскрипции генов теплового шока

Впервые механизм регуляции транскрипции генов при помощи остановки РНК-полимеразы II был описан для гена дрожжей *hsp70* (Rougvie, Lis, 1988). Этот ген до сих пор является основной моделью для исследования данного феномена. К настоящему времени механизм регуляции транскрипции гена *hsp70* изучен достаточно детально (Levine, 2011).

Активация транскрипции гена *hsp70* происходит под воздействием теплового шока и в короткие сроки (10—20 мин) достигает высокого уровня. Около 20 лет назад обнаружили, что промотор *hsp70* содержит связан-

ный с ним комплекс РНК-полимеразы II даже в неактивном состоянии гена (Rougvie, Lis, 1988). Более того, было продемонстрировано, что РНК-полимераза II не только связана с промотором, но и полностью готова для транскрипции (Gene et al., 1991). Под воздействием соли в высокой концентрации или детергента РНК-полимераза II выходит из состояния остановки транскрипции и продолжает транскрибировать ген *hsp70*. Позднее были описаны основные белки, необходимые для остановки комплекса РНК-полимеразы II и обнаружены факторы, отвечающие за выход комплекса из состояния паузы (Wu et al., 2003; Ni et al., 2004; Gilmour, 2009), т. е. к настоящему времени описаны основные факторы, отвечающие за регуляцию транскрипции гена *hsp70* (рис. 2).

В неактивном состоянии гена РНК-полимераза II привлекается на промотор гена (рис. 2, а). Позже происходит фосфорилирование С-концевого домена РНК-полимеразы II по Ser-5 (в составе гексааминокислотных повторов) при помощи киназы *cdk7*, комплекс покидает промотор и начинается транскрипция. После синтеза РНК длиной 40—60 нуклеотидов полимеразный комплекс останавливается при участии негативных регуляторов транскрипции комплексов DSIF и NELF. В таком состоянии (компетентном для транскрипции) промотор гена *hsp70* ожидает активационного сигнала, т. е. теплового шока. Под воздействием теплового шока происходит рекрутирование на промотор гена *hsp70* активатора HSF (рис. 2, б). Выход комплекса РНК-полимеразы II из состояния паузы регулируется позитивным фактором элонгации транскрипции p-TEFb (positive transcription elongation factor b), состоящим из *сусТ* и *cdk9*. Циклинзависимая киназа, входящая в состав данного фактора, фосфорилирует С-концевой домен РНК-полимеразы II по положению Ser-2, а также фосфорилирует факторы DSIF и NELF. В фосфорилированном состоянии фактор DSIF становится положительным регулятором элонгации

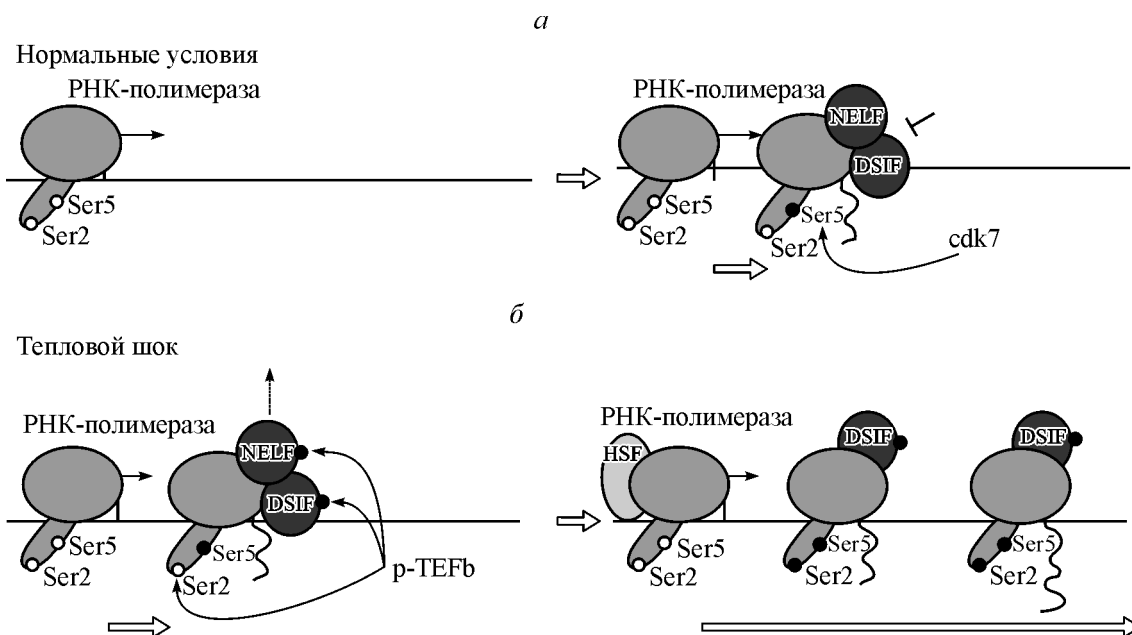


Рис. 2. Механизм остановки комплекса РНК-полимеразы II в процессе активации транскрипции модельного гена *hsp70*.

*a* — при нормальной температуре ген *hsp70* находится в неактивном состоянии. Даже в неактивном состоянии гена на его промотор осуществляется эффективное привлечение комплекса РНК-полимеразы II. Более того, на гене происходят все этапы инициации транскрипции. С-концевой домен РНК-полимеразы II фосфорилируется по положению Ser5 (при помощи киназы cdk7), и комплекс покидает промотор, начиная синтез РНК. Но формирования комплекса РНК-полимеразы, способного к эффективной элонгации, не происходит и транскрипция останавливается, когда новосинтезированная РНК достигает 40—60 нуклеотидов. В таком состоянии ген *hsp70* ожидает сигнала активации транскрипции. Это состояние получило название «остановленный комплекс РНК-полимеразы». Основную роль в стабилизации данного комплекса играют транскрипционные комплексы NELF и DSIF. *б* — под действием теплового шока происходит активация транскрипции гена *hsp70*. Мишенями для действия активирующего сигнала являются не комплексы РНК-полимеразы II, связанные с промотором, а комплексы в состоянии остановки элонгации. Под действием позитивного фактора элонгации транскрипции (p-TEFb) происходит фосфорилирование комплекса РНК-полимеразы II по положению Ser2 в С-концевом домене. Данная модификация является маркером образования комплекса, способного к эффективной элонгации. Фактор p-TEFb фосфорилирует негативные регуляторы NELF и DSIF, в результате первый комплекс покидает ген *hsp70*, а второй становится позитивным регулятором элонгации. Результатом действия активирующего сигнала становится переход комплекса РНК-полимеразы II из состояния остановки в состояние активной элонгации на кодирующей области гена. Начинается синтез полноразмерных транскриптов гена *hsp70*.

транскрипции, а фактор NELF покидает ген *hsp70*. В результате работы фактора p-TEFb снимается ингибирующее воздействие на РНК-полимеразу II и комплекс переходит в стадию элонгации транскрипции.

Долгое время считалось, что регуляция транскрипции по механизму остановки РНК-полимеразы II характерна только для генов, активирующихся в состоянии стресса. Позднее были выявлены и другие гены, транскрипция которых также регулируется по данному механизму.

### Другие модельные системы генов, транскрипция которых регулируется по механизму остановки РНК-полимеразы II

Феномен регуляции транскрипции по механизму остановки РНК-полимеразы II был обнаружен для гена *c-myc* человека одновременно с описанием его для гена *hsp70* дрозофилы (Nerveu, Marcu, 1986). На промоторе гена *c-myc* в покоящемся состоянии была обнаружена РНК-полимераза II и детектирована транскрипция. На данном гене транскрипция останавливается в районе 3'-конца первого экзона и полноразмерная мРНК не синтезируется. Данный ген широко используется для изучения феномена торможения РНК-полимеразы. Было показано, что сайты, расположенные в первом экзоне гена *c-myc*, способны вызывать преждевременную терминацию синтеза РНК при транскрипции, осуществляемой не

только РНК-полимеразой II, но и РНК-полимеразой III (Kerppola, Kane, 1988). Кроме того, при изучении механизмов активации транскрипции при участии промоторной области этого гена было обнаружено, что целью для действия энхансеров гена может служить не инициация сборки промоторных комплексов, а стимуляция перехода РНК-полимеразного комплекса в фазу элонгации (Krumm et al., 1995).

Позднее было обнаружено, что основные факторы остановки РНК-полимеразы NELF и DSIF могут осуществлять регуляцию транскрипции по механизмам, отличным от тех, которые реализуются на генах *hsp70* и *c-myc*. Так, в случае активно транскрибируемого гена  $\beta$ -актина человека данные факторы останавливают РНК-полимеразу II ниже промотора гена приблизительно на 800 н. п., а не в проксимальной области (Egloff et al., 2009). Такое торможение РНК-полимеразы имеет временный эффект, так как данный ген активно транскрибируется. Однако в точке временной остановки РНК-полимеразы происходит фосфорилирование С-концевого домена РНК-полимеразы II по Ser-2. Авторы работы связывают это преобразование РНК-полимеразного комплекса с самим феноменом остановки. Торможение РНК-полимеразного комплекса не в проксимальной, а в дистальной части гена было также обнаружено на гене, кодирующем малую ядерную РНК U2 человека. Показано, что на данном гене механизм торможения РНК-полимеразы II служит для регуляции не элонгации, а терминации транскрипции (Egloff et al., 2009).

**Гипотезы, описывающие функциональный смысл  
регуляции транскрипции гена  
по механизму остановки РНК-полимеразы**

Физиологические	Молекулярные
Синхронная активация генов в различных клетках организма	Терминация транскрипции
Синхронная по времени активация генов в развитии	Подавление транскрипции активированного гена
Подготовка гена к скорой активации в каскадах	«Проверка» сборки элонгационного комплекса РНК-полимеразы Инсуляторная активность

**Временная остановка РНК-полимеразы II  
на гене в процессе активной транскрипции**

Долгое время изучение факторов, вызывающих остановку РНК-полимеразы II, производилось на нескольких модельных генах, но с появлением полногеномных методов исследования стало возможным изучать данный феномен более широко.

При помощи РНК-интерференции в клетках дрозофилы был снижен уровень белков комплекса NELF, ответственного за остановку РНК-полимеразы, и исследован профиль экспрессии генов (Gilchrist et al., 2007). Оказалось, что только у одной трети из пула генов уровень транскрипции вырос под воздействием нокдауна этого комплекса. В то же время две трети изменившихся генов понизили уровень своей транскрипции, т. е. в процессе регуляции многих генов организма фактор NELF не только не репрессирует транскрипцию, но даже важен для поддержания высокого транскрипционного уровня (Gilchrist et al., 2007). Таким образом, факторы, регулирующие процесс остановки РНК-полимеразы II, не только репрессируют транскрипцию генов, но также нужны для нормального функционирования экспрессирующегося гена. По-видимому, во время активной транскрипции такие факторы осуществляют временную остановку РНК-полимеразного комплекса, используемую геном для модификаций элонгирующего комплекса таких как фосфорилирование Ser-2 С-концевого домена РНК-полимеразы II. Действительно, в дальнейших полногеномных исследованиях продемонстрировано, что количество факторов комплекса NELF, связанных с промотором, прямо коррелирует с количеством модифицированной по Ser-2 РНК-полимеразы II (Gilchrist et al., 2010). В последних исследованиях было доказано, что большинство генов дрозофилы регулируется по механизму остановки комплекса РНК-полимеразы II (Core et al., 2012).

Таким образом, механизм регулирования транскрипции, считавшийся ранее исключительным, к настоящему времени обнаружен как характерный почти для всех генов организма. Такое широкое распространение этого феномена делает необходимым процесс его детального изучения. Основным вопросом изучаемой области в настоящее время является определение функций данного явления. Для какой цели транскрибирующимся генам необходимо останавливать РНК-полимеразный комплекс во время транскрипции? В настоящее время ответ на этот вопрос существует только в виде различных гипотез.

**Функциональный смысл  
регуляции транскрипции по механизму  
остановки РНК-полимеразы II**

Основные гипотезы, описывающие функциональный смысл регуляции транскрипции гена по механизму остановки РНК-полимеразы, могут быть разделены на 2 большие группы (см. таблицу). Первая группа, физиологическая, рассматривает важность данного механизма для регуляции генов на организменном уровне. Вторая группа описывает роль данного феномена в сложном и многоступенчатом процессе транскрипции конкретного гена. К первой группе можно отнести использование данного механизма регуляции транскрипции генов для синхронизации активации транскрипции генов в разных клетках организма, причем это может быть важно для синхронизации как в пространстве, так и во времени. Ко второй группе относятся использование торможения РНК-полимеразы для перестройки и модификации самого РНК-полимеразного комплекса, а также функционирование промотора гена, находящегося в состоянии паузы в других молекулярных процессах, не связанных с транскрипцией данного гена (например, инсуляция).

**Синхронная активация транскрипции гена  
в различных клетках организма**

Несколькими группами исследователей было обнаружено, что механизм регуляции транскрипции при помощи остановки РНК-полимеразы II в большой степени характерен для генов развития и почти совсем не присущ генам домашнего хозяйства (Zeitlinger et al., 2007; Gilchrist et al., 2012). По своим функциям гены развития отличаются от остальных генов тем, что их экспрессия осуществляется в узких временных или пространственных рамках (стадия развития или определенная ткань). Гены такого типа должны подвергаться очень точной регуляции транскрипции, так как экспрессия таких генов в неправильное время и в неправильном месте может изменить всю схему развития и даже вызвать гибель организма. Впервые регуляция транскрипции по механизму остановки РНК-полимеразы была выявлена для генов раннего эмбрионального развития дрозофилы (Boettiger, Levine, 2009). Продемонстрировано, что гены, активирующиеся синхронно во многих клетках эмбриона, на остальных стадиях развития дрозофилы содержат на промоторе РНК-полимеразу, находящуюся в состоянии паузы. В то же время гены, имеющие стохастический паттерн экспрессии в клетках эмбриона, не содержат на своем промоторе РНК-полимеразы. Регуляция транскрипции гена по механизму остановки РНК-полимеразы II необходима для реализации синхронного паттерна активации транскрипции в клетках организма. Видимо, индукция перехода РНК-полимеразного комплекса из стадии инициации в элонгацию под действием гормонального или стрессового сигнала представляет собой менее сложно синхронизируемый процесс, чем привлечение РНК-полимеразы к промотору гена. Появляющийся на определенной стадии развития гормональный сигнал проникает одновременно во все клетки и стимулирует активную элонгацию РНК-полимеразного комплекса.

Синхронизация активации транскрипции в клетках необходима не только для единой пространственной активации, но и для синхронизации во времени. Совсем не-



давно обнаружено, что один из основных генов экдизонового каскада дрозофилы регулируется по механизму остановки РНК-полимеразы II (Vorobyeva et al., 2012). Ген *ftz-fl* является ранне-поздним геном экдизонового каскада, и его транскрипция активируется после падения титра экдизона (Woodard et al., 1994). Обнаружено, что при высоком титре экдизона на промоторе гена и в его проксимальной части формируются комплекс, содержащий активатор для данного гена, комплексы, ремоделирующие хроматин, и сам комплекс РНК-полимеразы II (Vorobyeva et al., 2012). Таким образом, еще на стадии, предшествующей активации, на данном гене происходят подготовка к его последующей активации и формирование остановленного комплекса РНК-полимеразы II. Обнаруженный механизм регуляции представляет собой новую гипотезу для функционального осмысления причин регуляции генов по механизму остановки РНК-полимеразы.

Дело в том, что регуляция развития организма происходит при помощи активации сложных многоступенчатых каскадов экспрессии генов, таких как экдизоновый каскад (King-Jones, Thummel, 2005). В таком каскаде активация транскрипции генов происходит в очень узких временных рамках (1—2 ч), но при этом в четкой последовательности. Очень часто в подобных каскадах ранние гены регулируют транскрипцию более поздно активирующихся генов. Реализация такой сложной схемы требует дополнительных механизмов регуляции. Одним из таких механизмов является регуляция транскрипции при помощи остановки комплекса РНК-полимеразы. Такая схема активации, с одной стороны, помогает подготовить ген к активной транскрипции на следующей стадии каскада (привлечение РНК-полимеразы и начало синтеза РНК), а с другой стороны, контролирует синхронность активации транскрипции в нужный момент времени (в случае гена *ftz-fl* сигналом служит падение титра гормона экдизона).

### Роль механизма остановки комплекса РНК-полимеразы II в молекулярном процессе транскрипции гена

Кроме функции синхронизации транскрипции генов в разных клетках организма механизм остановки РНК-полимеразы II оказывает влияние и на сам молекулярный процесс транскрипции данного гена. Так, остановка РНК-полимеразы II необходима для правильной терминации транскрипции гена мяРНК человека U2 (Egloff et al., 2009). Обнаружено, что снижение уровня негативного фактора элонгации NELF в клетках нарушает терминацию данного гена. Позднее для генов теплового шока дрозофилы была показана связь торможения РНК-полимеразы с удалением фактора HSF с промотора генов (Ghosh et al., 2011), т. е. механизм остановки РНК-полимеразы оказался важным для подавления транскрипции генов после теплового шока.

В работе по изучению регуляции транскрипции гена экдизонового каскада было обнаружено участие комплекса ремоделирования хроматина в формировании паузы РНК-полимеразы II (Vorobyeva et al., 2012). В результате нокдауна компонента этого комплекса наблюдалось нарушение временной остановки РНК-полимеразы II в процессе активной транскрипции гена. Результатом нарушения временного торможения РНК-полимеразы явилось падение количества элонгирующей РНК-полимеразы и

нарушение ее фосфорилирования по Ser-2 С-концевого домена, т. е. в процессе временной остановки комплекса РНК-полимеразы II при активной транскрипции может формироваться дополнительная точка проверки правильности сборки элонгирующего комплекса РНК-полимеразы, маркером которого является фосфорилирование Ser-2. Нарушение временной остановки приводит к образованию неправильных, непродуктивных комплексов и как следствие — к снижению количества элонгирующей РНК-полимеразы.

Кроме участия данного феномена в процессе транскрипции конкретного гена возможно и наличие дополнительных молекулярных функций, связанных с функционированием генома в целом. Недавно продемонстрировано, что промоторы, содержащие РНК-полимеразу в состоянии паузы, могут функционировать как инсуляторы (Chopra et al., 2009). А снижение уровня белков — негативных факторов элонгации — вызывает понижение инсуляторной активности не только таких промоторов, но и классических эндогенных инсуляторных последовательностей.

### Заключение

За последние 20 лет изучение механизмов регуляции транскрипции при помощи остановки комплекса РНК-полимеразы II прошло сложный путь. Отношение к данному транскрипционному феномену значительно изменилось. Вначале он был воспринят как некий частный случай репрессии транскрипции на отдельных стрессиндуцируемых генах. В настоящее время считается, что в той или иной степени данный механизм реализуется практически на всех генах организма. Появление новой информации вызвало большой рост интереса к данной области исследований. Однако до сих пор остается сравнительно мало изученным как сам молекулярный механизм этого процесса, так и его молекулярный и физиологический смысл.

Работа была выполнена при финансовой поддержке программы «Молекулярная и клеточная биология», Программы президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых (проекты МК-5961.2012.4 и МД-4874.2011.4), а также фонда «Династия» Дмитрия Зимина.

### Список литературы

- Boettiger A. N., Levine M., 2009. Synchronous and stochastic patterns of gene activation in the *Drosophila* embryo. *Science*. 325 : 471—473.
- Bregman D. B., Pestell R. G., Kidd V. J., 2000. Cell cycle regulation and RNA polymerase II. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 5 : D244—D257.
- Byun J. S., Fufa T. D., Wakano C., Fernandez A., Haggerty C. M., Sung M. H., Gardner K., 2012. ELL facilitates RNA polymerase II pause site entry and release. *Nature Commun.* 3 : 633.
- Chopra V. S., Cande J., Hong J. W., Levine M., 2009. Stalled Hox promoters as chromosomal boundaries. *Genes and Development*. 23 : 1505—1509.
- Conaway J. W., Conaway R. C. 1999. Transcription elongation and human disease. *Ann. Rev. Biochem.* 68 : 301—319.
- Core L. J., Waterfall J. J., Gilchrist D. A., Fargo D. C., Kwak H., Adelman K., Lis J. T. 2012. Defining the status of RNA polymerase at promoters. *Cell Reports*. 2 : 1025—1035.

- Egloff S., Al-Rawaf H., O'Reilly D., Murphy S. 2009. Chromatin structure is implicated in «late» elongation checkpoints on the U2 snRNA and  $\beta$ -actin genes. *Mol. Cell. Biol.* 29 : 4002—4013.
- Gene I. D., Brien T. O., Lis John T., 1991. RNA polymerase II pauses at the 5' end of the transcriptionally induced *Drosophila* hsp70 gene. *Mol. Cell. Biol.* 11 : 5285—5290.
- Ghosh S. K. B., Missra A., Gilmour D. S. 2011. Negative elongation factor accelerates the rate at which heat shock genes are shut off by facilitating dissociation of heat shock factor. *Mol. Cell. Biol.* 31 : 4232—4243.
- Gilchrist D., Dos Santos G., Fargo D. C., Xie B., Gao Y., Li L., Adelman K. 2010. Pausing of RNA polymerase II disrupts DNA-specified nucleosome organization to enable precise gene regulation. *Cell.* 143 : 540—551.
- Gilchrist D. A., Fromm G., dos Santos G., Pham L. N., McDaniel I. E., Burkholder A., Fargo D. C., Adelman K. 2012. Regulating the regulators: the pervasive effects of Pol II pausing on stimulus-responsive gene networks. *Genes and Development.* 26 : 933—944.
- Gilchrist D. A., Nechaev S., Lee C., Ghosh S. K., Collins J. B., Li L., Gilmour D. S., Adelman K. 2007. NELF-mediated stalling of Pol II can enhance gene expression by blocking promoter-proximal nucleosome assembly. 22 : 1921—1933.
- Gilmour D. S. 2009. Promoter proximal pausing on genes in metazoans. *Chromosoma.* 118:1—10.
- Human Genome Sequencing Consortium International. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 431 : 931—945.
- Kerppola T. K., Kane C. M. 1988. Intrinsic sites of transcription termination and pausing in the c-myc gene. *Mol. Cell. Biol.* 8 : 4389—4394.
- King-Jones K., Thummel C. S. 2005. Nuclear receptors — a perspective from *Drosophila*. *Nature Reviews. Genetics.* 6 : 311—323.
- Krumm A., Hickey L. B., Groudine M. 1995. Promoter-proximal pausing of RNA polymerase II defines a general rate-limiting step after transcription initiation. *Genes and Development.* 9 : 559—572.
- Levine M. 2011. Paused RNA polymerase II as a developmental checkpoint. *Cell.* 145 : 502—511.
- Nechaev S., Adelman K. 2008. When stalling speeds things up Pol II Stalling: a Historical Perspective. *Cell Cycle.* 7 : 1539—1544.
- Nepveu A., Marcu K. B., 1986. Intragenic pausing and anti-sense transcription within the murine c-myc locus. *EMBO J.* 5 : 2859—2865.
- Ni Z., Schwartz B. E., Werner J., Suarez J. R., Lis J. T. 2004. Coordination of transcription, RNA processing, and surveillance by P-TEFb kinase on heat shock genes. *Mol. Cell.* 13 : 55—65.
- Rougvié A. E., Lis J. T. 1988. The RNA polymerase II molecule at the 5' end of the uninduced hsp70 gene of *D. melanogaster* is transcriptionally engaged. *Cell.* 54 : 795—804.
- Smith E., Lin C., Shilatifard A. 2011. The super elongation complex (SEC) and MLL in development and disease. *Genes and Development.* 25 : 661—672.
- Vorobyeva N. E., Nikolenko J. V., Nabirochkina E. N., Krasnov A. N., Shidlovskii Y. V., Georgieva S. G. 2012. SAYP and Brahma are important for «repressive» and «transient» Pol II pausing. *Nucleic Acids Research.* 40 : 7319—7331.
- Weake V. M., Workman J. L. 2010. Inducible gene expression: diverse regulatory mechanisms. *Nature reviews. Genetics.* 11 : 426—437.
- Woodard C. T., Baehrecke E. H., Thummel C. S. 1994. A molecular mechanism for the stage specificity of the *Drosophila* prepupal genetic response to ecdysone. *Cell.* 79 : 607—615.
- Wu C., Yamaguchi Y., Benjamin L. R., Horvat-Gordon M., Washinsky J., Enerly E., Larsson J., Lambertsson A., Handa H., Gilmour D. 2003. NELF and DSIF cause promoter proximal pausing on the hsp70 promoter in *Drosophila*. *Genes and Development.* 17 : 1402—1414.
- Zeitlinger J., Stark A., Kellis M., Hong J. W., Nechaev S., Adelman K., Levine M., Young R. A. 2007. RNA polymerase stalling at developmental control genes in the *Drosophila melanogaster* embryo. *Nature Genetics.* 39 : 1512—1516.

Поступила 26 XI 2012

## MECHANISM OF TRANSCRIPTION REGULATION BY RNA POLYMERASE II PAUSING

N. E. Vorobyeva

Institute of Gene Biology RAS, Moscow;  
e-mail: nvorobyeva@gmail.com

For many years, the recruitment of Pol II to promoter region was considered to be the key step in the regulation of transcription. However, Pol II complex was then detected at the promoters of transcriptionally inactive genes. On that kind of genes, transcription regulation is realized by stimulation of promoter bound complex transition into the elongation phase. The available data concerning phenomenon of the transcription regulation by RNA polymerase II pausing mechanism are summarized in the current review. Here we discuss both the detailed mechanism of this process, which was studied in the model of heat shock genes in *Drosophila*, and some new data obtained from genome-wide studies. Hypotheses concerning functional role of the genes transcriptional regulation by RNA polymerase pausing mechanism are suggested.

Key words: transcription, RNA polymerase II pausing, RNA polymerase II stalling.