

УДК 575

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ НА ПОСТТРАНСКРИПЦИОННОМ УРОВНЕ

С.А. КОРИНФСКАЯ¹, В.К. ЧМЫХАЛО¹, А.А. СТЕПАНОВА², И.Ю. ЩЕГЛОВА²,
А.А. БЕЛАНОВА¹, М.С. МАКАРЕНКО¹, А.А. АЛЕКСАНДРОВА¹, Д.С. СМИРНОВ³,
П.В. ЗОЛОТУХИН¹

e-mail: efilym2007@mail.ru

¹Южный федеральный университет, Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, 194/1²НАО «Наука», Россия, 344034, г. Ростов-на-Дону, ул. Загорская, 23а³ГК «Эволюция», Россия, 344013, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 112

Экспрессия генов представляет собой сложный многоступенчатый процесс, очень тонко регулируемый клеткой на каждом своем этапе. Стрессовые состояния вызывают существенные изменения в работе сигнальных каскадов, в том числе и на посттранскрипционном уровне экспрессии; запускаются регуляторные механизмы, обуславливающие ответ клетки на стресс. Для эффективной разработки тест-систем и инструментов молекулярной диагностики, новых подходов в персонализированной медицине, а также терапии широкого спектра заболеваний, в число которых входят и стресс-индуцированные, необходимо глубокое понимание механизмов функционирования клеточных каскадов на всех уровнях от получения экзогенного/эндогенного сигнала клеткой до формирования конечного биохимического ответа на этот сигнал.

Один из наиболее трудных для понимания уровней этой цепи событий – это экспрессия пре-мРНК транскриптов и их последующее созревание. Недавние исследования показывают, что эпигенетические факторы вносят мощный вклад в этот уровень реализации наследственной информации. Данный обзор посвящён этим новейшим представлениям о функционировании клетки и их прикладном значении.

Ключевые слова: сплайсинг, эпигеном, транскрипция, уровни регуляции реализации наследственной информации, интерактомика.

EPIGENETIC REGULATION OF GENE EXPRESSION AT THE POSTTRANSCRIPTIONAL LEVEL.

S.A. KORINFSKAYA¹, V.K. CHMYKHALO¹, A.A. STEPANOVA², I.Y. SHCHEGLOVA², A.A.
BELANOVA¹, M.S. MAKARENKO¹, A.A. ALEXANDROVA¹, D.S. SMIRNOV³, P.V. ZOLOTUKHIN¹

¹ Southern Federal University, Russia, 344090, Rostov-on-Don, 194/1 Stachki av.² Nauka CJSC, Russia, 344034, Rostov-on-Don, 23a Zagorskaya st.³ Evolution Corporate Group, Russia, 344013, Rostov-on-Don, 112 Mechnikova st.

Gene expression is a complex multi-step process, which is accurately regulated at each stage by the cell. Stress conditions induce significant changes in signaling pathways triggering regulatory mechanisms providing cell stress response. Development of systems-biology tools for molecular diagnostics and personalized treatment algorithms for a wide range of pathologies, including those induced by various stress conditions, requires deep understanding of the functioning of cellular signalling mechanisms on all of their levels, from the receipt of the external/internal signal and to eventual biochemical response. One of the most complicated levels of this chain of events is pre-mRNA expression occurring in line with maturation of mRNA. Recent studies demonstrate epigenetic factors to be a powerful contributor to this level of realization of hereditary information. This review is dedicated to these novel insights into the cell, and to related applied topics.

Key words: splicing, epigenome, transcription, hereditary information realization levels, interactomics

doi: 10.18522/2218–2268–2016–1–79–84

Введение

Прикладная интрактомика открывает новые возможности в разработке методов дифференциальной диагностики сложных, гетерогенных групп заболеваний, подходов к исследованию их этиологии и терапии, а также делает доступными новые перспективы в фармакологическом дизайне лекарственных средств [Zolotukhin et al., 2013]. Одной из главных задач прикладной интрактомики является профилирование эффективности работы регуляторных контуров клетки и состояния клеточных каскадов на всех уровнях экспрессии генов. Каждый уровень реализации наследственной информации, от эпигенома до метаболома, имеет очень тонкие механизмы регуляции [Золотухин и соавт., 2014; Коринфская, Чмыхало и соавт., 2015].

Посттранскрипционная регуляция экспрессии генов

Первичные транскрипты эукариотических генов, прежде чем они будут экспортированы в цитоплазму и транслированы в зрелый белковый продукт, должны пройти все этапы процессинга, к которым относят экзпирование, полиаденилирование и сплайсинг (вырезание некодирующих последовательностей (интронов) из транскрипта и сшивание кодирующих (экзонов)) [Коринфская, Чмыхало и соавт., 2015].

В результате процесса, называемого альтернативным сплайсингом, некоторые экзоны также могут быть селективно удалены из пре-мРНК. Из одного первичного транскрипта может быть транслировано целое семейство белков (изоформ). Около 95 % всех эукариотических генов подвержены этому процессу [Hoskins et al., 2012]. Таким образом, альтернативный сплайсинг обеспечивает белковое разнообразие в эукариотической клетке.

Такой важный и сложный процесс регулируется огромным количеством (более 200) белков и рибонуклеопротеинов (RNP) [Will et al., 2001], протекает котранскрипционно [Gelfman et al., 2013; Proudfoot et al., 2002] и тесно взаимосвязан с хроматиновыми структурами, а также отвечает изменениями качественного и количественного состава вовлечённых в процесс факторов на такие стимулы, как поток ионов кальция [Sharma

et al., 2014], эстрогены [Dago et al., 2015], окислительный стресс и тепловой шок, изменение циркадных ритмов организма [Warns et al. 2016; Lehtinen et al., 2013; Makarenko et al, 2014]. Нарушения в регуляции альтернативного сплайсинга приводят к сдвигу рамки считывания, пропуску таргетного экзона или к включению интронов в транскрипт, что является причиной появления преждевременных стоп-кодонов на мРНК. Дефектные продукты сплайсинга, имеющие преждевременные стоп-кодоны, утилизируются клеткой по NMD-пути [Коринфская, Макаренко и соавт., 2015]. В тех случаях, когда смысловые ошибки в транскриптах не распознаются системами, обеспечивающими их деградацию, мРНК могут попасть в цитоплазму и быть транслированными в дефектный белковый продукт [Коринфская, Макаренко и соавт., 2015]. Стрессовые состояния также могут вызвать изменения в работе этой системы на данном уровне посттранскрипционной регуляции [Коринфская, Макаренко и соавт., 2015]. Так, например, некоторые РНК-связывающие белки и рибонуклеопротеины (hnRNPD, BRF1, ZFP36 (TTP)) индуцируют целенаправленную деградацию нормальных зрелых транскриптов, либо, наоборот, поддерживают их стабильность и усиливают трансляцию белковых продуктов (ELAVL1 (HuR)) в ответ на изменение окислительного статуса в клетке [Abdelmohsen et al., 2008; Akaike et al., 2014; Коринфская, Чмыхало и соавт., 2015].

Подобный исход может привести к развитию различных заболеваний, таких как синдром Швахмана–Даймонда [Тора et al., 2016], спинальная мышечная атрофия [Workman et al., 2012], атипичный кистозный фиброз, пигментный ретинит, синдром Тауби–Линдера, некоторые виды онкологических и аутоиммунных заболеваний [Makarenko et al., 2014; Heyd et al., 2010; Inoue et al., 2016].

Эпигенетическая регуляция альтернативного сплайсинга

Регуляция альтернативного сплайсинга на эпигенетическом уровне может осуществляться через опосредованное взаимодействие факторов сплайсинга или субъединиц сплайсосомы с хроматином, или благодаря некодирующим РНК.

2.1. Метилирование ДНК

Метилирование ДНК в области промотера гена ведёт к ингибированию его экспрессии, однако роль метилирования во внутригенных участках ДНК до сих пор полностью не изучена. Есть данные о том, что этот эпигенетический механизм также играет существенную роль в том, какой экзон должен быть включён в мРНК той или иной изоформы белка. Метилирование ДНК в участках, соответствующих эксонам, чаще всего приводит к включению этих экзонов в транскрипт [Maunakea et al., 2013; Yearim et al., 2015].

Аберрантный сплайсинг может стать результатом как изменения профиля метилирования ДНК, так и нарушения экспрессии белков, распознающих метильные группы в островках CpG на ДНК. Одним из таких белков является MeCP2 – мутации в гене этого белка приводят к развитию синдрома Ретта [Dag et al., 2007], красной волчанки [Webb et al., 2009], нарушению (дисбалансу) окислительного статуса в нервных клетках [Felice et al., 2014; De Filippis et al., 2015; Pescorelli et al., 2015]. Интересно, что при окислительном стрессе наблюдается и обратный эффект – связывание MeCP2 с CpG-островками может быть затруднено из-за окисления гуанина [Valinluck et al., 2004; Filosa et al., 2015]. В другом случае метилирование особых участков на экзоне препятствует связыванию с ним белковых факторов, в частности CTCF, что, опять-таки, приводит к включению экзона в транскрипт при альтернативном сплайсинге. Этот пример описан для гена CD45 лимфоцитов человека [Shukla et al., 2011].

2.2. Факторы ремоделирования хроматина

Связующим звеном, которое объединяет эпигенетические модификации хроматина и альтернативный сплайсинг, являются так называемые адаптерные белки, чаще всего входящие в хроматин-ремоделирующие комплексы, имеющие домены для связывания с ковалентными модификациями гистонов и РНК-распознающими белками [Lucio et al., 2010; 2011].

Одной из таких адаптерных систем является система MRG15-PTB. Полипиримидин-связывающие белки (PTBs) – это факторы альтернативного сплайсинга, вызывающие исключение альтернативного экзона из транс-

крипта. Они присоединяются к пре-мРНК, будучи ассоциированными с адаптерным белком MORF4L1 (MRG15), компонентом гистон-ацетилтрансферазного комплекса НАТ, распознающим метилированные участки гистонов H3K36me3 и H3K4me3. Такие системы вовлечены в альтернативный сплайсинг генов FGFR2 в клеточной линии HEK 293, TPM2 в клетках hMSC и PKM2 в клетках PNT2 [Lucio et al., 2010; 2011].

Существуют и другие варианты адаптерных систем. Доказано взаимодействие белкового компонента KAT2A (Gcn5) комплекса гистоновой ацетилтрансферазы SAGA с белками, участвующими в изменении паттерна сплайсинга генов клеточного цикла в эмбриональных стволовых клетках под воздействием Мус.

В прикреплении всего пре-мРНК-белкового комплекса к хроматину и привлечении факторов сплайсинга и компонентов сплайсосомы, в частности U2 snRNP, участвует гетерохроматиновый белок 1 (HP1) [Yearim et al., 2015]. Более того, изоформа HP1 γ взаимодействует с белками семейства Argonaute – AGOs, которые являются частью РНК-интерферирующего комплекса RISC. Eric Batsché с соавт. приводят данные о том, что AGO1 и AGO2 способны взаимодействовать с широким спектром белковых (SR-белки, PTB, Sm-белки и другие) и рибонуклеопротеиновых факторов (hnRNPs) сплайсинга, белками ядерного матрикса, гистонами и регуляторами транскрипции, объединяя их все в единый процесс созревания мРНК-транскрипта [Batsché et al., 2015].

Таким образом, столь разнообразный и столь регулируемый хроматин становится своего рода специфическим скаффолдом для белков, регулирующих сплайсинг и последующие этапы созревания транскрипта.

2.3. Некодирующие РНК

Ещё одним эпигенетическим механизмом, участвующим в процессинге, являются некодирующие РНК.

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) это класс тканеспецифично-экспрессирующихся [Dinger et al., 2008] некодирующих РНК, имеющих длину более 200 нуклеотидов и задействованных в посттранскрипционном процессин-

ге и ремоделировании хроматина [Warns et al., 2016]. lncRNA проходят свои этапы процессинга (кэпирование и полиаденилирование) и могут быть комплементарны промотерам и энхансерам белок-кодирующих генов и регулировать экспрессию этих генов [Atkinson et al., 2012; Giannakakis et al., 2015].

Существует разновидность стресс-респонсивных длинных некодирующих РНК, называемых si-paancRNAs (stress-induced promoter-associated antisense ncRNAs). Antonis Giannakakis с соавторами приводят интересные данные о том, что в ответ на окислительный стресс в фибробластах человека полимеразы II (PolII) резко останавливается (остановка может длиться до 30 мин), что приводит к изменениям в посттранскрипционном процессинге, включая возможное появление дефектов в транскриптах с последующей утилизацией [Giannakakis et al., 2015]. С другой стороны, в ответ на окислительный стресс идёт усиленная транскрипция si-paancRNA, связывающихся с активаторами и репрессорами экспрессии целевых генов, белковые продукты которых вовлечены в ранний ответ на стресс. Более того, установлено, что si-paancRNA при стрессовом состоянии клетки ассоциируются с полирибосомой, и, как предполагают авторы, вызывают остановку трансляции, чтобы «очистить» и подготовить трансляционный аппарат для производства белков, участвующих в раннем ответе на окислительный стресс [Giannakakis et al., 2015].

Другие виды si-lncRNA экспрессируются в ответ на генотоксический стресс [Mizutani et al., 2012], гипоксию [Ferdin et al., 2013] и тепловой шок [Shamovsky et al., 2006] в клетках млекопитающих.

Любопытно, что транскрипция и процессинг некоторых разновидностей некодирующих РНК тесно сопряжены с ковалентными модификациями хроматина у *S. pombe*. Транскрипция lncRNA осуществляется с некодирующих центромерных участков. На целевой участок зарождающегося транскрипта некодирующей РНК присоединяются малые интерферирующие РНК (siRNA), образуя, таким образом, двуцепочечные участки. Эти участки распознаются комплексом RISC, а именно, его компонентом Ago1, как было упомянуто ранее, способным связываться с множеством регуляторных белков, в

том числе с факторами ремоделирования хроматина. Метилирование гистона H3K9 приводит к распространению гетерохроматина и ингибированию активности полимеразы II, осуществляющей транскрипцию lncRNA в центромерном участке ДНК. Интересно, что образование новых siRNA осуществляется в результате разрезания двуцепочечных РНК, образованных из тех же самых lncRNAs. Таким образом, замыкается петля негативной обратной связи в производстве новых siRNA и lncRNAs [Holoach et al., 2015].

Заключение

Обобщение современных данных молекулярной биологии позволяет сделать вывод о том, что альтернативный сплайсинг, транскрипцию, модификации гистонов и ДНК и считывание этого эпигенетического кода следует воспринимать как единый процесс созревания мРНК, события в котором происходят практически одновременно и который очень чувствителен к экзо- и эндогенным сигналам. Мутации в генах как ключевых белковых комплексов, обеспечивающих в целом протекание этого процесса, таких как сплайсосома и полимеразы II, так и в белках, участвующих в переключении с одного альтернативного транскрипта на другой, а также стрессовые воздействия на клетку – приводят к широкому спектру различных заболеваний.

Исследование взаимодействий между этими факторами в норме, патологии и при стрессовых состояниях – неотъемлемая часть развития прикладной интерактомики, как инструмента для разработки новых подходов в современной терапии и фармакологии, а также персонализированной медицины.

Источник финансирования и конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Исследования выполнены в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки НИР № 1878 «Разработка фундаментальных аспектов молекулярной диагностики и митохондриальной фармакологии».

Литература

Золотухин ПВ, Лебедева ЮА, Кузьминова ОН, Беланова АА, Коринфская СА, Чмыхало ВК, Александрова АА. Трансляция интерактомики в биомедицинскую практику: Oxidative status interactome map. Материалы III междунар. Конф. «Биотехнология. Взгляд в будущее»: в 2 т. Казань, 2014; 1: 81–82.

Коринфская СА, Макаренко МС, Золотухина ВА, Чмыхало ВК, Александрова АА, Смирнов ДС, Токаренко МР, Беланова АА, Золотухин ПВ. Значение механизмов регуляции альтернативного сплайсинга для прикладной интерактомики. Валеология. 2015; 3: 7–14.

Коринфская СА, Чмыхало ВК, Степанова АА, Щеглова ИЮ, Макаренко МС, Александрова АА, Смирнов ДС, Беланова АА, Золотухин ПВ. Деградация и стабилизация РНК белок-кодирующих локусов: информативно емкие для практики альтернативы трансляции. Валеология. 2015; 4: 106–111.

Abdelmohsen K, Kuwano Y, Kim HH, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by RNA-binding proteins during oxidative stress: implications for cellular senescence. *Biol Chem*. 2008; 389(3): 243–55. PMID: 18177264.

Akaike Y, Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Kajita K, Kurokawa K, Satake Y, Shoda K, Imoto I, Rokutan K. HuR regulates alternative splicing of the TRA2 β gene in human colon cancer cells under oxidative stress. *Mol Cell Biol*. 2014; 34(15): 2857–73. PMID: 24865968.

Atkinson SR, Marguerat S, Bähler J. Exploring long non-coding RNAs through sequencing. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23(2): 200–5. PMID: 22202731.

Batsché E, Ameyar-Zazoua M. The influence of Argonaute proteins on alternative RNA splicing. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2015; 6(1): 141–56. PMID: 25255778.

Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, Weng Z, Snyder M, Dermitzakis ET [et al.]. ENCODE Project Consortium, Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*. 2007; 447(7146): 799–816. PMID: 17571346.

Dago DN, Scafoglio C, Rinaldi A, Memoli D, Giurato G, Nassa G, Ravo M, Rizzo F, Tarallo R, Weisz A. Estrogen receptor beta impacts hormone-induced alternative mRNA splicing in breast cancer cells. *BMC Genomics*. 2015; 16: 367. PMID: 25956916.

De Filippis B, Valenti D, de Bari L, De Rasmio D, Musto M, Fabbri A, Ricceri L, Fiorentini C, Laviola G, Vacca RA. Mitochondrial free radical overproduction due to respiratory chain impairment in the brain of a mouse model of Rett syndrome: protective effect of CNF1. *Free Radic Biol Med*. 2015; 83: 167–77. PMID: 25708779.

Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, Askarian-Amiri ME, Ru K, Soldà G, Simons C [et al.]. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation. *Genome Res*. 2008; 18(9): 1433–45. PMID: 18562676.

Felice CD, Ragione FD, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Ciccoli L, Scalabri F, Marracino F, Madonna M, Belmonte G [et al.]. Oxidative brain damage in Mecp2-mutant murine models of Rett syndrome. *Neurobiol Dis*. 2014; 68(100): 66–77. PMID: 24769161.

Ferdin J, Nishida N, Wu X, Nicoloso MS, Shah MY, Devlin C, Ling H, Shimizu M, Kumar K, Cortez MA [et al.]. HINCUTs in cancer: hypoxia-induced noncoding ultraconserved transcripts. *Cell Death Differ*. 2013; 20(12): 1675–87. PMID: 24037088.

Filosa S, Pecorelli A, D'Esposito M, Valacchi G, Hajek J. Exploring the possible link between Mecp2 and oxidative stress in Rett syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2015; 88(Pt A): 81–90. PMID: 25960047.

Gelfman S, Cohen N, Yearim A, Ast G. DNA-methylation effect on cotranscriptional splicing is dependent on GC architecture of the exon-intron structure. *Genome Res*. 2013; 23(5): 789–99. PMID: 23502848.

Giannakakis A, Zhang J, Jenjaroenpun P, Nama S, Zainolabidin N, Aau MY, Yarmishyn AA, Vaz C, Ivshina AV, Grinchuk OV [et al.]. Contrasting expression patterns of coding and noncoding parts of the human genome upon oxidative stress. *Sci Rep*. 2015; 5: 9737. PMID: 26024509.

Heyd F, Lynch KW. Phosphorylation-dependent regulation of PSF by GSK3 controls CD45 alternative splicing. *Mol Cell*. 2010; 40(1): 126–37. PMID: 20932480.

Hirsch CL., Akdemir ZC, Wang L, Jayakumaran G, Trcka D, Weiss A, Hernandez JJ, Pan Q, Han H, Xu X [et al.]. Myc and SAGA rewire an alternative splicing network during early somatic cell reprogramming. *Genes Dev*. 2015; 29(8): 803–816. PMID: 25877919.

Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet*. 2015; 16(2): 71–84. PMID: 25554358.

Hoskins AA, Moore MJ. The spliceosome: a flexible, reversible macromolecular machine. *Trends Biochem Sci*. 2012; 37(5): 179–88. PMID: 22480731.

Inoue K, Fry EA. Aberrant splicing of the DMP1-ARF-MDM2-p53 pathway in cancer. *Int J Cancer*. 2016. E-pub ahead of print. PMID: 26802432.

Lehtinen S, Marsellach FX, Codlin S, Schmidt A, Clément-Ziza M, Beyer A, Bähler J, Orengo C, Pancaldi V. Stress induces remodelling of yeast interaction and co-expression networks. *Mol Biosyst*. 2013; 9(7): 1697–707. PMID: 23471351.

- Luco RF, Allo M, Schor IE, Kornblihtt AR, Misteli T. Epigenetics in alternative pre-mRNA splicing. *Cell*. 2011; 144(1): 16–26. PMID: 21215366.
- Luco RF, Pan Q, Tominaga K, Blencowe BJ, Pereira-Smith OM, Misteli T. Regulation of alternative splicing by histone modifications. *Science*. 2010; 327(5968): 996–1000. PMID: 20133523.
- Makarenko MS, Lebedeva UA, Zolotukhin PV, Kuzminova ON, Belanova AA, Korinfskaya SA, Chmykhalo VK, Tokarenko MR. What splicing biology suggests to medicine. *Journal of health and life sciences*. 2014; (2): 17–22.
- Maunakea KA, Chepelev I, Cui K, Zhao K. Intragenic DNA methylation modulates alternative splicing by recruiting MeCP2 to promote exon recognition. *Cell Res*. 2013; 23(11): 1256–1269. PMID: 23938295.
- Mizutani R, Wakamatsu A, Tanaka N, Yoshida H, Tochigi N, Suzuki Y, Oonishi T, Tani H, Tano K, Ijiri K [et al.]. Identification and characterization of novel genotoxic stress-inducible nuclear long noncoding RNAs in mammalian cells. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34949. PMID: 22532836.
- Pecorelli A, Belmonte G, Meloni I, Cervellati F, Gardi C, Sticozzi C, De Felice C, Signorini C, Cortelazzo A, Leoncini S [et al.]. Alteration of serum lipid profile, SRB1 loss, and impaired Nrf2 activation in CDKL5 disorder. *Free Radic Biol Med*. 2015; 86: 156–65. PMID: 26006105.
- Proudfoot NJ, Furger A, Dye MJ. Integrating mRNA processing with transcription. 2002; 108(4): 501–12. PMID: 11909521.
- Shamovsky I, Ivannikov M, Kandel ES, Gershon D, Nudler E. RNA-mediated response to heat shock in mammalian cells. *Nature*. 2006; 440(7083): 556–60. PMID: 16554823.
- Sharma A, Nguyen H, Geng C, Hinman MN, Luo G, Lou H. Calcium-mediated histone modifications regulate alternative splicing in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(46): E4920–8. PMID: 25368158.
- Shukla S, Kavak E, Gregory M, Imashimizu M, Shutinoski B, Kashlev M, Oberdoerffer P, Sandberg R, Oberdoerffer S. CTCF-promoted RNA polymerase II pausing links DNA methylation to splicing. *Nature*. 2011; 479(7371): 74–9. PMID: 21964334.
- Topa A, Tulinius M, Oldfors A, Hedberg-Oldfors C. Novel myopathy in a newborn with Shwachman-Diamond syndrome and review of neonatal presentation. *Am J Med Genet A*. 2016. E-pub ahead of print. PMID: 26866830.
- Valinluck V, Tsai HH, Rogstad DK, Burdzy A, Bird A, Sowers LC. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (MBD) of methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2). *Nucleic Acids Res*. 2004; 32(14): 4100–8. PMID: 15302911.
- Warns JA, Davie JR, Dhasarathy A. Connecting the dots: chromatin and alternative splicing in EMT. *Biochem Cell Biol*. 2016; 94(1): 12–25. PMID: 26291837.
- Webb R, Wren JD, Jeffries M, Kelly JA, Kaufman KM, Tang Y, Frank MB, Merrill J, Alarcón-Riquelme ME [et al.]. Variants within MECP2, a key transcriptional regulator, are associated with increased susceptibility to lupus and differential gene expression in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(4): 1076–1084. PMID: 19333917.
- Will CL, Lührmann R. Spliceosomal UsnRNP biogenesis, structure and function. *Curr Opin Cell Biol*. 2001; 13(3): 290–301. PMID: 11343899.
- Workman E, Kolb SJ, Battle DJ. Spliceosomal small nuclear ribonucleoprotein biogenesis defects and motor neuron selectivity in spinal muscular atrophy. *Brain Res*. 2012; 1462: 93–9. PMID: 22424789.
- Yearim A, Gelfman S, Shayevitch R, Melcer S, Glaich O, Mallm JP, Nissim-Rafinia M, Cohen AH, Rippe K, Meshorer E, Ast G. HP1 is involved in regulating the global impact of DNA methylation on alternative splicing. *Cell Rep*. 2015; 10(7): 1122–34. PMID: 25704815.
- Zolotukhin P, Kozlova Y, Dovzhik A, Kovalenko K, Kutsyn K, Aleksandrova A, Shkurat T. Oxidative statusinteractome map: towards novel approaches in experiment planning, data analysis, diagnostics and therapy. *Mol Biosyst*. 2013; 9(8): 2085–96. PMID: 23698602.