

## Консервативные G-квадруплексы в промоторах генов TERT млекопитающих и их влияние на частоты мутаций

*Панова Вера Викторовна*

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: nooroka17@gmail.com*

Активность гена теломеразы способствует развитию процесса онкогенеза [1]. Мутации в промоторной области гена обратной транскриптазы теломеразы (TERT) наблюдаются при различных видах рака [2]. Промотор hTERT имеет GC богатую последовательность, и в нем детектируются G-квадруплексы (G4) [3]. Полагают, что G4 регулируют транскрипцию генов [4], что подтверждается полногеномными биоинформатическими исследованиями. В нашей группе было экспериментально показано, что белки MutS и MutL из системы MMR (mismatch repair system) образуют прочные комплексы с G4, которые могут снизить эффективность репарации ДНК [5]. Мы предполагаем, что стабилизация G4 может способствовать возникновению «горячих точек» мутаций.

Целью данной работы является определение положения и анализ консервативности последовательностей G4, а также определение частоты встречаемости и характера мутаций в консервативных G4-мотивах в промоторах гена TERT у 149 млекопитающих. Консервативность G4 свидетельствует об их функциональной роли.

Сравнивались несколько алгоритмов определения координат G4 в нуклеотидной последовательности - G4Hunter, pqsfinder, QGRSmapper. Результаты анализировались с помощью построения выравниваний нуклеотидных последовательностей программой NPG-explorer (<https://github.com/npage>).

Сравнение различных алгоритмов при анализе последовательности с доказанными G-квадруплексами позволило заключить, что алгоритм QGRS mapper наиболее соответствует задаче поиска стабильных классических G4, предположительно участвующих в регуляции экспрессии генов. В промоторных областях размером 1001 п.н. перед стартом транскрипции гена TERT у 149 млекопитающих найдено 796 G4. Обнаружено, что среди G4 в ближней части промоторной области гена TERT (до 400 п.н.), большинство находятся на некодирующей цепи.

В промоторах TERT у приматов найдено 59 консервативных квадруплексов (консервативных в части организмов), у хищников - 56, у парнокопытных - 29. В найденных G4 описаны мутации. В ближайших планах - завершить данную работу, а затем исследовать способы поиска квадруплексных структур (G4) на полногеномных экспериментальных данных по формированию G4 в геноме человека для подтверждения эффективности алгоритма QGRS mapper.

Автор выражает благодарность научному руководителю А.В. Алексеевскому, а также Кубаревой Е.А. за помощь в работе, Зверевой М.Э. за руководство проектом и Новоселову К.А. за участие в работе.

Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-14-00161).

### Источники и литература

- 1) Yuan et al. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene*, 2019, doi: 10.1038/s41388-019-0872-9

- 2) Li, P.-T., Wang, Z.-F., Chu, I.-T., Kuan, Y.-M., Li, M.-H., Huang, M.-C., ... Chen, C.-T. (2017). Expression of the human telomerase reverse transcriptase gene is modulated by quadruplex formation in its first exon due to DNA methylation. *Journal of Biological Chemistry*, 292(51), 20859–20870. doi:10.1074/jbc.M117.808022
- 3) Bochman et al. DNA secondary structures: stability and function of G-quadruplex structures. *Nat. Rev. Gen.*, 2012, doi: 10.1038/nrg3296
- 4) David et al. G-quadruplexes as novel cis-elements controlling transcription during embryonic development. *Nucleic Acids Res.*, 2016, doi: 10.1093/nar/gkw011
- 5) Pavlova et al. Responses of DNA Mismatch Repair Proteins to a Stable G-Quadruplex Embedded into a DNA Duplex Structure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, doi: 10.3390/ijms21228773