

Поиск микроРНК – потенциальных регуляторов транскрипции гена обратной транскриптазы теломеразы человека**Научный руководитель – Зверева Мария Эмильевна***Суворова А.А.¹, Якушкина Ю.В.²*

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: suvorovaas007@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия, *E-mail: dddd80486@gmail.com*

Теломераза – белково-нуклеиновый комплекс, способный достраивать теломеры до определенной длины, что обеспечивает нормальное функционирование организма. Основными компонентами теломеразы являются теломеразная РНК, выступающая в качестве матрицы, и обратная транскриптаза (TERT) – белок, который синтезирует на основе этой матрицы теломерную ДНК. Повышенная активность этого фермента приводит к неконтролируемому делению клеток, что характерно для онкологических процессов. Ген *TERT*, таким образом, можно считать онкогеном, а исследование регуляции его транскрипции является важной задачей.

Известно, что G-богатая промоторная область гена *TERT* в определенных условиях способна формировать три G-квадруплекса (G4), связанных между собой «стэкинг»-взаимодействиями [1]. G4 могут стабилизироваться различными факторами, в том числе исключением из равновесия дуплекс-квадруплекс C-богатой цепи за счёт взаимодействия с комплементарной ей последовательностью. Примеры подобной стабилизации представлены в работах [2, 3].

Цель работы заключалась в поиске ргi-микроРНК, взаимодействующих комплементарно с участком промотора гена *TERT*, потенциально способным образовывать G4, и оценке стабильности таких структур (рис.).

С помощью алгоритма BLAST среди записей базы данных miRBase были найдены ргi-микроРНК человека, которые, вероятно, могут комплементарно связываться с C-богатой цепью ДНК. Из них отобраны 3 последовательности, у которых e-value был наименьшим. В качестве контроля использовали последовательность, созданную из исходной случайной перестановкой нуклеотидов, и последовательность промотора гена *BCL2*. Для одной из найденных микроРНК мы сравнили два состояния (рис.): ДНК в B-форме с микроРНК, свёрнутой в шпильку (I), и ДНК, у которой одна цепь свёрнута в G4, а другая образует гетеродуплекс с микроРНК (II). В результате приблизительной оценки разности энергий Гиббса этих двух состояний с помощью сервисов OligoCalc и RNAfold установлено, что состояние II энергетически менее выгодно, чем состояние I ($\Delta G_I = -177,7$ ккал/моль, $\Delta G_{II} = -115,7$ ккал/моль). Состояние II, вероятно, может реализоваться при наличии дополнительных факторов стабилизации G4, например, в присутствии нескольких разных ргi-микроРНК при высокой концентрации ионов калия (~140 мМ).

Источники и литература

- 1) Chaires JB, Trent JO, Gray RD, Dean WL, Buscaglia R, et al. (2014) An Improved Model for the hTERT Promoter Quadruplex. PLOS ONE 9(12): e115580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115580>
- 2) Onyshchenko MI, Gaynutdinov TI, Englund EA, Appella DH, Neumann RD, Panyutin IG. Quadruplex formation is necessary for stable PNA invasion into duplex DNA of BCL2 promoter region. Nucleic Acids Res. 2011 Sep 1;39(16):7114-23. doi: 10.1093/nar/gkr259

- 3) Prister, Lauren & Ozer, Egon & Cahoon, Laty & Seifert, Hank. (2019). Transcriptional initiation of a small RNA, not R-loop stability, dictates the frequency of pilin antigenic variation in *Neisseria gonorrhoeae*. *Molecular Microbiology*. 112. 10.1111/mmi.14356

Иллюстрации

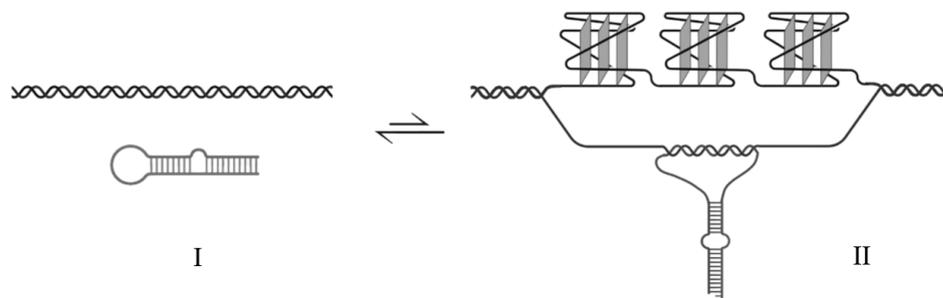


Рис. : Схематическое изображение предполагаемого нами механизма стабилизации