

## Bölüm 4

# G-QUADRUPLEX NÜKLEİK ASİTLER

Özlem CESUR GÜNAY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

G-quadruplex, 1960'ların başından itibaren bilinen guanin bakımından zengin DNA veya RNA moleküllerinin oluşturduğu dört iplikli nükleik asit yapısıdır [1]. Günümüzde nükleik asitlerin bilinen en popüler ikincil yapılarından birisidir.

Genomik DNA, genellikle çift iplikli olup kromatin şeklinde paketlenerek stabilize edilmiştir. Fakat bazı istisnai durumlar bulunmaktadır. Buna örnek olarak bir guanin çıkıntısı ile sonlanan linear ökaryotik kromozomların uçları ve messenger RNA (mRNA) molekülü verilebilir. Çift iplikli DNA'da G-quadruplex oluşturma fırsatı Watson-Crick baz eşleşmelerinin bozularak DNA'nın tek iplikli hale geçtiği ve dolayısıyla G-quadruplex yapıların oluşması için gerekli olan alternatif Hoogsteen baz eşleşmesine izin verecek olan replikasyon, transkripsiyon ve DNA tamiri sırasında ortaya çıkar. Nitekim G-quadruplex yapıların mRNA ve protein sentezi, DNA replikasyonu ve genomik stabilite dahil olmak üzere birçok önemli hücresel olayda görev aldığı bilinmektedir. G-quadruplex stabilize edici ve katlanmamış özellikte birçok proteinin G-quadruplex DNA veya RNA ile etkileşime girdiği belirlenmiştir [2-4]. Molekülün üç boyutlu yapısının belirlenmesi G-quadruplex yapılarını stabilize eden ligandların dizayn edilmesine yol açmış ve bu ligandlar bir yandan G-quadruplex yapıların DNA replikasyonu ve gen ifadesi üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmak için kullanılırken diğer taraftan ise onkogenlerin promotor bölgelerindeki ve telomer bölgelerindeki G-quadruplexleri hedef alan anti-kanser ilaçların da etkilerini ortaya koymak üzere kullanılmıştır [5, 6]. Dolayısıyla, G-quadruplex nükleik asitler, yeni ilaçların geliştirilebileceği moleküler hedeflerin yeni bir sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Bunun dışında biyomalzemeler, biosensörler ve biyokatalizörler için G-quadruplex yapıların kullanımına ait çalışmalar da büyük ilgi görmektedir.

Nükleik asitlerin G-quadruplex yapılarının açıklanmasına ilişkin çalışmalar,

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Abd, ozlemcesur@karabuk.edu.tr

## **SONUÇ**

G-quadruplex yapılar, hücresel düzeyde oldukça geniş düzenleyici fonksiyonlara sahip, nükleik asit ikincil yapıları içerisinde en önemli gruplardan birini oluşturmaktadır. Bunlar DNA'dan RNA'ya, mRNA'dan kodlanmayan RNA (ncRNA)'ya kadar dağılmış olarak bulunan dinamik yapılardır. Telomer bölgelerinde yer alarak telomer stabilitesinin devam ettirilmesinde; replikasyon orijinlerinde, gen promotorlarında ve RNA moleküllerinde yer alarak replikasyon orijin ateşlemesi, transkripsiyon ve translasyonun düzenlenmesinde görev alırlar. Sonuç olarak, G-quadruplex motifler gen ifadesinin düzenlenmesini içeren birçok mekanizmada düzenleyici olarak aktif rol oynamaktadırlar.

**Anahtar Kelimeler:** G-quadruplex, Nükleik asit, DNA, RNA

## **KAYNAKÇA**

1. Gellert, M., M.N. Lipsett, and D.R. Davies, Helix formation by guanylic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1962. 48: p. 2013-8.
2. Brazda, V., et al., DNA and RNA quadruplex-binding proteins. *Int J Mol Sci*, 2014. 15(10): p. 17493-517.
3. Fry, M., Tetraplex DNA and its interacting proteins. *Front Biosci*, 2007. 12: p. 4336-51.
4. McRae, E.K.S., et al., On Characterizing the Interactions between Proteins and Guanine Quadruplex Structures of Nucleic Acids. *J Nucleic Acids*, 2017. 2017: p. 9675348.
5. Balasubramanian, S., L.H. Hurley, and S. Neidle, Targeting G-quadruplexes in gene promoters: a novel anticancer strategy? *Nat Rev Drug Discov*, 2011. 10(4): p. 261-75.
6. Parkinson, G.N., M.P. Lee, and S. Neidle, Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. *Nature*, 2002. 417(6891): p. 876-80.
7. Burge, S., et al., Quadruplex DNA: sequence, topology and structure. *Nucleic Acids Res*, 2006. 34(19): p. 5402-15.
8. Chambers, V.S., et al., High-throughput sequencing of DNA G-quadruplex structures in the human genome. *Nat Biotechnol*, 2015. 33(8): p. 877-81.
9. Huppert, J.L., Four-stranded nucleic acids: structure, function and targeting of G-quadruplexes. *Chem Soc Rev*, 2008. 37(7): p. 1375-84.
10. Huppert, J.L. and S. Balasubramanian, G-quadruplexes in promoters throughout the human genome. *Nucleic Acids Res*, 2007. 35(2): p. 406-13.
11. König, S.L., A.C. Evans, and J.L. Huppert, Seven essential questions on G-quadruplexes. *Biomol Concepts*, 2010. 1(2): p. 197-213.
12. Doherty, K.M., et al., Tetraplex binding molecules as anti-cancer agents. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2006. 1(2): p. 185-200.
13. Besnard, E., et al., Unraveling cell type-specific and reprogrammable human replication origin signatures associated with G-quadruplex consensus motifs. *Nat Struct Mol Biol*, 2012. 19(8): p. 837-44.
14. Cayrou, C., et al., Genome-scale analysis of metazoan replication origins reveals their organization in specific but flexible sites defined by conserved features. *Genome Res*, 2011. 21(9): p. 1438-49.
15. Cayrou, C., et al., Genome-scale identification of active DNA replication origins. *Methods*, 2012. 57(2): p. 158-64.
16. Kwok, C.K., et al., rG4-seq reveals widespread formation of G-quadruplex structures in the human transcriptome. *Nat Methods*, 2016. 13(10): p. 841-4.

17. Henderson, E., et al., Telomeric DNA oligonucleotides form novel intramolecular structures containing guanine-guanine base pairs. *Cell*, 1987. 51(6): p. 899-908.
18. Ambrus, A., et al., Human telomeric sequence forms a hybrid-type intramolecular G-quadruplex structure with mixed parallel/antiparallel strands in potassium solution. *Nucleic Acids Res*, 2006. 34(9): p. 2723-35.
19. Dai, J., et al., Structure of the Hybrid-2 type intramolecular human telomeric G-quadruplex in K<sup>+</sup> solution: insights into structure polymorphism of the human telomeric sequence. *Nucleic Acids Res*, 2007. 35(15): p. 4927-40.
20. Dai, J., M. Carver, and D. Yang, Polymorphism of human telomeric quadruplex structures. *Biochimie*, 2008. 90(8): p. 1172-83.
21. Counter, C.M., et al., Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*, 1992. 11(5): p. 1921-9.
22. Moyzis, R.K., et al., A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)<sub>n</sub>, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. 85(18): p. 6622-6.
23. Kim, N.W., et al., Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 1994. 266(5193): p. 2011-5.
24. Blackburn, E.H., et al., Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome*, 1989. 31(2): p. 553-60.
25. Greider, C.W. and E.H. Blackburn, Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell*, 1985. 43(2 Pt 1): p. 405-13.
26. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000. 100(1): p. 57-70.
27. Zahler, A.M., et al., Inhibition of telomerase by G-quartet DNA structures. *Nature*, 1991. 350(6320): p. 718-20.
28. Burger, A.M., et al., The G-quadruplex-interactive molecule BRACO-19 inhibits tumor growth, consistent with telomere targeting and interference with telomerase function. *Cancer Res*, 2005. 65(4): p. 1489-96.
29. Read, M., et al., Structure-based design of selective and potent G quadruplex-mediated telomerase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(9): p. 4844-9.
30. Sun, D., et al., Inhibition of human telomerase by a G-quadruplex-interactive compound. *J Med Chem*, 1997. 40(14): p. 2113-6.
31. Granotier, C., et al., Preferential binding of a G-quadruplex ligand to human chromosome ends. *Nucleic Acids Res*, 2005. 33(13): p. 4182-90.
32. Yang, Q., et al., Verification of specific G-quadruplex structure by using a novel cyanine dye supramolecular assembly: I. recognizing mixed G-quadruplex in human telomeres. *Chem Commun (Camb)*, 2009(9): p. 1103-5.
33. Henderson, A., et al., Detection of G-quadruplex DNA in mammalian cells. *Nucleic Acids Res*, 2014. 42(2): p. 860-9.
34. Lipps, H.J. and D. Rhodes, G-quadruplex structures: in vivo evidence and function. *Trends Cell Biol*, 2009. 19(8): p. 414-22.
35. David, A.P., et al., G-quadruplexes as novel cis-elements controlling transcription during embryonic development. *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(9): p. 4163-73.
36. Eddy, J. and N. Maizels, Gene function correlates with potential for G4 DNA formation in the human genome. *Nucleic Acids Res*, 2006. 34(14): p. 3887-96.
37. Hansel-Hertsch, R., et al., G-quadruplex structures mark human regulatory chromatin. *Nat Genet*, 2016. 48(10): p. 1267-72.
38. Chen, Y. and D. Yang, Sequence, stability, and structure of G-quadruplexes and their interactions with drugs. *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*, 2012. Chapter 17: p. Unit17 5.
39. Langley, A.R., et al., Genome-wide identification and characterisation of human DNA replication origins by initiation site sequencing (ini-seq). *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(21): p. 10230-10247.
40. Cayrou, C., et al., The chromatin environment shapes DNA replication origin organization and defines origin classes. *Genome Res*, 2015. 25(12): p. 1873-85.

41. Valton, A.L., et al., G4 motifs affect origin positioning and efficiency in two vertebrate replicators. *EMBO J*, 2014. 33(7): p. 732-46.
42. Bartholdy, B., et al., Allele-specific analysis of DNA replication origins in mammalian cells. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 7051.
43. Prorok, P., et al., Involvement of G-quadruplex regions in mammalian replication origin activity. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 3274.
44. Hoshina, S., et al., Human origin recognition complex binds preferentially to G-quadruplex-preferable RNA and single-stranded DNA. *J Biol Chem*, 2013. 288(42): p. 30161-71.
45. Keller, H., et al., The intrinsically disordered amino-terminal region of human RecQL4: multiple DNA-binding domains confer annealing, strand exchange and G4 DNA binding. *Nucleic Acids Res*, 2014. 42(20): p. 12614-27.
46. Biffi, G., D. Tannahill, and S. Balasubramanian, An intramolecular G-quadruplex structure is required for binding of telomeric repeat-containing RNA to the telomeric protein TRF2. *J Am Chem Soc*, 2012. 134(29): p. 11974-6.
47. Hirashima, K. and H. Seimiya, Telomeric repeat-containing RNA/G-quadruplex-forming sequences cause genome-wide alteration of gene expression in human cancer cells in vivo. *Nucleic Acids Res*, 2015. 43(4): p. 2022-32.
48. Haeusler, A.R., et al., C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature*, 2014. 507(7491): p. 195-200.
49. Fry, M. and L.A. Loeb, The fragile X syndrome d(CGG)n nucleotide repeats form a stable tetrahelical structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(11): p. 4950-4.
50. Zhang, K., et al., The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. *Nature*, 2015. 525(7567): p. 56-61.
51. Zheng, K.W., et al., Co-transcriptional formation of DNA:RNA hybrid G-quadruplex and potential function as constitutional cis element for transcription control. *Nucleic Acids Res*, 2013. 41(10): p. 5533-41.
52. Xiao, S., et al., Bioinformatic analysis reveals an evolutionary selection for DNA:RNA hybrid G-quadruplex structures as putative transcription regulatory elements in warm-blooded animals. *Nucleic Acids Res*, 2013. 41(22): p. 10379-90.
53. Li, X.M., et al., Guanine-vacancy-bearing G-quadruplexes responsive to guanine derivatives. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112(47): p. 14581-6.
54. Chung, W.J., et al., Structure of a left-handed DNA G-quadruplex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112(9): p. 2729-33.