

Abstract

Project code: MRG5480123

Project title: Study the Formation of G-quadruplex structures from G-rich sequence DNA on the promoter regions

Investigator: Bodin Tuesuwan, Asst. Prof., Ph.D., R.Ph., Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

E-mail address: btuesuwan@pharm.chula.ac.th

Project period: 15 June 2011 – 10 April 2014

Abstract: This research mainly investigate the formation of G-quadruplex motifs adopted by G-rich sequences in the promoter region of CDKN2A tumor suppressor gene and of NF-KB1 proto-oncogene. Spectroscopy techniques were conducted to demonstrate the formation of a stable mixed parallel/antiparallel G-quadruplex structure in both genes. Moreover, the G-quadruplex structure adopted by CDKN2A was further characterized by DMS footprinting experiments to reveal a stack of three G-tetrads. The competition experiments between duplex and G-quadruplex formation suggested that G-quadruplex structures could be presented under specified conditions, even in the presence of the C-rich complementary strand. By using CD spectroscopy, interestingly, various distinct phenomena were observed, including induction, destabilization, and topological change, with 5,10,15,20-tetrakis(*N*-methylpyridinium-4-yl)-21H,23H-porphyrin (TMPyP4) and *N*-methyl mesoporphyrin (NMM). These results provide the evidence for G-quadruplex formation within the promoter region of CDKN2A tumor suppressor gene and of

NF- κ B1 proto-oncogene *in vitro*, which could potentially play a role as a transcriptional regulator of this gene, and could also be manipulated by small molecules.

Keywords: G-quadruplex, CD Spectroscopy, Tumor suppressor gene, G-rich sequence

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480123

ชื่อโครงการ: การศึกษาการเกิดโครงสร้าง G-quadruplex จาก G-rich sequence ของ promoter regions

ชื่อนักวิจัย: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ปดินทร์ ดิวสุวรรณ ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail address: btuesuwan@pharm.chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 15 มิถุนายน 2554 – 10 เมษายน 2557

บทคัดย่อ: งานวิจัยนี้ศึกษาการเกิดโครงสร้างจีควอดรูเพริก (G-quadruplex) จากบริเวณโปรโมเตอร์ของยีน CDKN2A และ NF-KB1 โดยอาศัยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปี ยีนทั้งสองสามารถเกิดโครงสร้าง G-quadruplex ชนิดผสมระหว่าง parallel / antiparallel จากเทคนิค DMS footprinting ทำให้ทราบว่าโครงสร้าง G-quadruplex จากลำดับในบริเวณ โปรโมเตอร์ของ CDKN2A เป็น G-tetrad ซ้อนกัน 3 ชั้น และพบว่า แม้ในสถานะที่มี C-rich complementary DNA อยู่ ก็ยังสามารถเกิดโครงสร้าง G-quadruplex ได้ นอกจากนี้สารกลุ่ม porphyrin บางชนิดสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโครงสร้าง G-quadruplex ได้หรือทำให้ conformation ของ G-quadruplex เปลี่ยนแปลงไป จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า บริเวณของโปรโมเตอร์ของยีน CDKN2A และ NF-KB1 สามารถเกิดเป็นโครงสร้าง G-quadruplex ได้ และน่าจะมีบทบาทในกระบวนการควบคุมการแสดงออกของยีนและยังสามารถควบคุมโครงสร้าง G-quadruplex นี้ด้วยสารเคมี

คำหลัก: G-quadruplex, CD Spectroscopy, Tumor suppressor gene, G-rich sequence