

УДК 577.241

## РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ ПРОМОТОРАМИ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ III В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

© 2024 г. А. М. Шварц<sup>a, b</sup>, К. А. Татосян<sup>a, c</sup>, Д. В. Стасенко<sup>a</sup>, Д. А. Крамеров<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

<sup>b</sup>Department of Human Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Haifa, Haifa, 3498838, Israel

<sup>c</sup>Department of Biochemistry, Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, 31096, Israel

\*e-mail: kramerov@eimb.ru

Поступила в редакцию 03.10.2023 г.

После доработки 03.10.2023 г.

Принята к публикации 23.10.2023 г.

РНК-полимераза III синтезирует многочисленные некодирующие РНК длиной не более 400 нуклеотидов. Эти РНК принимают участие в синтезе белков (тРНК, 5S рРНК и 7SL РНК), созревании и сплайсинге разных типов РНК (RPR, MRP РНК и U6 РНК), регуляции транскрипции (7SK РНК), репликации (Y РНК) и внутриклеточном транспорте (vault РНК). Гены BC200 и BC1 РНК транскрибируются РНК-полимеразой III только в нейронах, где эти РНК регулируют синтез белков. Мутации регуляторных элементов генов, транскрибируемых РНК-полимеразой III, а также транскрипционных факторов этой РНК-полимеразы связаны с развитием целого ряда заболеваний, прежде всего, онкологических и неврологических. В связи с этим в последнее время активно исследуются механизмы регуляции экспрессии генов, содержащих различные промоторы РНК-полимеразы III. Данный обзор посвящен структурно-функциональной классификации промоторов полимеразы III, а также факторам, участвующим в регуляции промоторов разных типов. На ряде примеров рассмотрена роль описываемых факторов в патогенезе заболеваний человека.

**Ключевые слова:** РНК-полимераза III, гены, промоторы, факторы транскрипции, некодирующие РНК, млекопитающие, патологии человека

**DOI:** 10.31857/S0026898424020032, **EDN:** NNFJKS

### ВВЕДЕНИЕ

Транскрипция генов и других участков эукариотического генома осуществляется тремя типами РНК-полимераз. РНК-полимераза I транскрибирует только гены длинных рибосомных РНК и распознает лишь один тип промотора. РНК-полимераза II транскрибирует очень широкий спектр генов – как кодирующих, так и некодирующих белки; при этом РНК-полимераза взаимодействует с чрезвычайно разнообразными белковыми факторами и через них с регуляторными элементами ДНК. По разнообразию транскрибируемых генов и известных типов регуляторных элементов РНК-полимеразы III занимает промежуточное положение между двумя другими полимеразы. РНК-полиме-

раза III транскрибирует относительно короткие некодирующие РНК, играющие важную роль в различных аспектах жизнедеятельности клеток [1]. Так, 5S рРНК и тРНК участвуют в трансляции [2], 7SL РНК играют роль в определении места синтеза белков и в их секреции клеткой [3], U6 РНК вовлечена в сплайсинг пре-мРНК [4, 5], 4.5SH РНК противодействует возникновению ошибок при сплайсинге [6, 7], RPR и MRP РНК необходимы для процессинга пре-тРНК и пре-рРНК [8], vault РНК контролирует внутриклеточный транспорт и аутофагию [9], Y РНК участвует в репликации ДНК [10], 7SK РНК осуществляет регуляцию элонгации транскрипции РНК-полимеразы II [11]. Как правило, РНК, транскрибируемые РНК-полимеразой III,

Сокращения: SINE (short interspersed elements) – короткие диспергированные повторы ДНК; TFIII (transcription factor of RNA polymerase III) – транскрипционный фактор РНК-полимеразы III; TBP (TATA-binding protein) – ТАТА-связывающий белок; Brf (TFIIIB-related factor) – TFIIIB-родственный фактор; Vdp1 (V double prime 1 factor) – фактор В с двойным штрихом 1; CREB (cAMP-response element binding protein) – белок, связывающий элемент, отвечающий на cAMP; C/EBP (CCAAT-enhancer binding protein) – белок, связывающий энхансер CCAAT; SNAPc (snRNA activating protein complex) – белковый комплекс, активирующий малые ядерные РНК.

работают во всех типах клеток организма, однако некоторые из этих РНК обладают тканеспецифической активностью. Так, обнаружено, что экспрессия разных генов, кодирующих тРНК, может различаться в разных типах клеток [12]. РНК BC1, BC200 и G22 экспрессируются преимущественно в нейронах, где эти РНК играют важную роль в регуляции трансляции [7, 13, 14].

Помимо генов перечисленных выше некодирующих РНК, РНК-полимераза III транскрибирует мобильные генетические элементы, известные под аббревиатурой SINE (Short Interspersed Nuclear Elements). Десятки и сотни тысяч копий SINE присутствуют в геномах подавляющего большинства многоклеточных организмов [15, 16]. В ходе эволюции новые семейства SINE возникали огромное число раз, но всегда их источником служили нуклеотидные последовательности различных видов тРНК или значительно реже 5S рРНК, а также 7SL РНК. Интересно, что в редких случаях сами копии SINE могли породить гены коротких некодирующих РНК. Так, из SINE Alu приматов возникли гены РНК BC200, G22 и snaR [14, 17]. Ген BC1 РНК эволюционно близкородственен SINE ID грызунов [18], а SINE B1 и B2 мышеподобных грызунов породили, соответственно, гены 4.5SH РНК и 4.5SI РНК [19–21].

Рассматривая в этом обзоре промоторы РНК-полимеразы III, нельзя не упомянуть и терминаторы транскрипции этой полимеразы [22]. Механизмы терминации транскрипции у РНК-полимераз II и III полностью различны. В случае РНК-полимеразы III транскрипция прекращается на блоках, состоящих, по крайней мере, из четырех остатков тимидина – T<sub>≥4</sub>. К умеренно эффективным (минимальным) терминаторам относятся также пентануклеотиды TCTTT и TATTT [23] и некоторые другие T-богатые последовательности [24].

Известно, что нарушение экспрессии как транскрибируемых РНК-полимеразой III генов, так и регулирующих эту транскрипцию способствует развитию ряда социально значимых заболеваний, включая онкологические и нарушения работы нервной системы [1].

Повышение уровня тРНК в целом и отдельных тРНК (тРНК<sup>Met, Arg, Glu</sup>) в частности характерно для ряда онкологических заболеваний. Также в опухолевых клетках часто повышен уровень и других РНК, транскрибируемых РНК-полимеразой III и участвующих в синтезе белка, например, 7SL РНК [1]. Как указывалось выше, некоторые продукты транскрипции РНК-полимеразы III активно экспрессируются преимущественно в определенных типах клеток. Так, РНК BC1 и BC200 экспрессируются

в основном в нервной ткани и потенциально связаны с развитием болезни Альцгеймера. Показано, что уровень BC200 повышен в областях мозга, наиболее затронутых этой патологией, при этом уровень данной РНК оказался прямо пропорциональным тяжести заболевания [25].

Мутации в белке BRF1, который участвует в регуляции активности промоторов РНК-полимеразы III, приводят к нарушению развития центральной нервной системы у человека [26]. С другой стороны, повышенный уровень BRF1 наблюдается в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, причем повышенный уровень данного белка коррелирует с негативным прогнозом для пациентов [27]. Любопытно, что фактор BRF1 отвечает за активацию РНК-полимеразы III в ответ на потребление алкоголя как в нормальных, так и в опухолевых клетках печени [27]. С другой стороны, ген *BRF1* может играть роль опухолевого супрессора, а его подавление стимулирует пролиферацию фибробластов. Кроме того, для клеток опухолей почек и прямой кишки характерна делеция гена *BRF1* или снижение уровня его экспрессии [28]. Повышенный уровень экспрессии другого гена, регулирующего активность РНК-полимеразы III, *BRF2* характерен для пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Амплификация этого гена часто наблюдается в клетках этого типа рака, а подавление его экспрессии снижает скорость деления опухолевых клеток [29].

Получены данные, свидетельствующие, что нарушение каталитической активности РНК-полимеразы III вследствие мутаций генов, кодирующих ее субъединицы, приводит к развитию синдрома Видемана – Раутенштрауха, который характеризуется чрезвычайно быстрым старением [30]. Однако достаточно неожиданными оказались результаты экспериментов с системным подавлением активности РНК-полимеразы III: сниженный уровень активности данного фермента приводил к увеличению продолжительности жизни дрожжей, беспозвоночных и даже мышей [5]. Предложено несколько механизмов влияния РНК-полимеразы III на продолжительность жизни. Одни авторы предполагают, что снижение активности данного фермента приводит к замедлению трансляции и предотвращению накопления неправильно свернутых белков, увеличение уровня которых может приводить к гибели клеток и развитию нейродегенеративных заболеваний [5, 31]. С другой стороны, повышенная активность РНК-полимеразы III, наблюдаемая при подавлении экспрессии ингибитора этой полимеразы, белка Maf1, приводит к увеличению образования R-петель, следствием чего является повышение количества повреждений ДНК и генетической нестабильности, что, в свою

очередь, приводит к ускорению старения [5]. Кроме того, опубликованы данные, указывающие на влияние повышенного уровня фрагментов тРНК на развитие возрастных заболеваний [32]. Таким образом, исследование механизмов регуляции активности промоторов РНК-полимеразы III может быть важным для понимания процессов развития многих патологий человека.

В настоящее время описаны три основных типа промоторов РНК-полимеразы III – типы 1, 2 и 3. Эти промоторы рекрутируют разные белковые комплексы [33] и, следовательно, могут регулироваться разными сигнальными путями. В нашем обзоре описаны структуры промоторов РНК-полимеразы III и спектр факторов, которые с ними взаимодействуют. (Рассмотрены преимущественно данные, полученные на клетках млекопитающих, хотя большое число исследований в этой области проведено на дрожжах). Обсуждается также, как изменения экспрессии генов, обладающих разными типами промоторов, могут участвовать в патогенезе заболеваний человека.

#### СТРУКТУРА И РЕГУЛЯЦИЯ ПРОМОТОРОВ ТИПА 1

Промотор РНК-полимеразы III первого типа характерен только для генов 5S рРНК. У *Xenopus laevis* этот промотор представляет собой ICR район, состоящий из трех функциональных элементов – бокса А (занимает позиции от +50 до +60), промежуточного элемента IЕ (от +67 до +72) и бокса С (от +80 до +90) [34, 35] (рис. 1а). Последовательность бокса А присутствует в большинстве промоторов, контролируемых РНК-полимеразой III, и имеет консенсус – T(G/A)G(C/T)NNANNNG (N – любой нуклеотид). Бокс С – это наиболее консервативный элемент промоторов данного типа, консенсус этой последовательности – (G/A)GATGGGNGAC. Кроме того, у большинства млекопитающих в 5'-фланкирующей последовательности в позиции –32/–21 генов 5S рРНК находится так называемый бокс D: GGCTCTTGGGGC [36, 37]. Его удаление приводит к существенному снижению эффективности транскрипции [36]. Ключевым фактором в регуляции транскрипции генов 5S рРНК является фактор TFIIIA, который напрямую взаимодействует с ICR районом (рис. 1а). TFIIIA, связанный с промотором, привлекает фактор TFIIIC [38, 39], который состоит из шести субъединиц [40] и в отличие от TFIIIA регулирует транскрипцию генов, содержащих промотор как первого, так и второго типа (см. ниже). Субъединицы фактора TFIIIC, TFIIIC102 и TFIIIC63, в свою очередь, последовательно привлекают фактор TFIIIB-β, состоящий из белков TBP, BDP1 и BRF1, и непосредственно РНК-поли-

меразу III [41–43]. Активность фактора TFIIIB может быть усилена за счет взаимодействия с фактором MYC или подавлена белками p53 и Rb1 [44, 45].

#### ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОМОТОРОВ ТИПА 1 ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

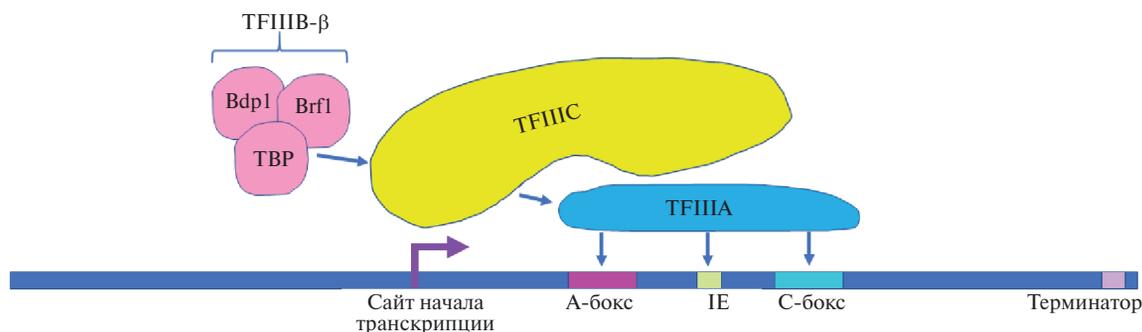
Опубликованы данные, указывающие на существование связи между уровнем экспрессии 5S рРНК и развитием некоторых заболеваний. Так, снижение уровня 5S рРНК обнаружено при гипомиелинизирующей лейкодиетрофии. У пациентов с этим заболеванием найдена мутация R41W в гене *POLR3K*, кодирующем субъединицу RPC10 РНК-полимеразы III, которая слабо влияет на синтез тРНК, но при этом приводит к сильному подавлению экспрессии 5S рРНК [46]. Снижение уровня 5S рРНК наблюдается у пациентов с синдромом Видемана – Раутенштрауха [47].

Повышенный уровень транскрипционного фактора TFIIIC наблюдается в опухолях яичника. Этот фактор способствует, в том числе, экспрессии 5S рРНК [48]. В клетках рака молочной железы повышен уровень транскрипционных факторов BRF1 и ERα, способных повышать уровень 5S рРНК за счет активации промотора РНК-полимеразы III первого типа. Методом ChIP-qPCR показано связывание ERα с данным промотором в клетках рака молочной железы человека [1, 49]. Получены интересные данные о важной роли не вошедшей в состав рибосомы 5S рРНК в активации белка p53 – ключевого опухолевого супрессора. Оказалось, что 5S рРНК в составе рибонуклеопротеинового комплекса 5S-РНП ингибирует убиквитинлигазу MDM2, стабилизируя и активируя таким образом p53 [50]. Показано, что 5S рРНК участвует в активации p53 в ответ на некоторые химиотерапевтические препараты, а также играет ключевую роль при активации p53 другим опухолевым репрессором, белком p14 [50]. Поскольку сигналом к активации данного пути служит 5S рРНК, не вошедшая в состав субъединицы рибосомы, можно предположить, что этот механизм направлен на распознавание проблем в сборке рибосом, например, нарушения координации работы РНК-полимераз I и III.

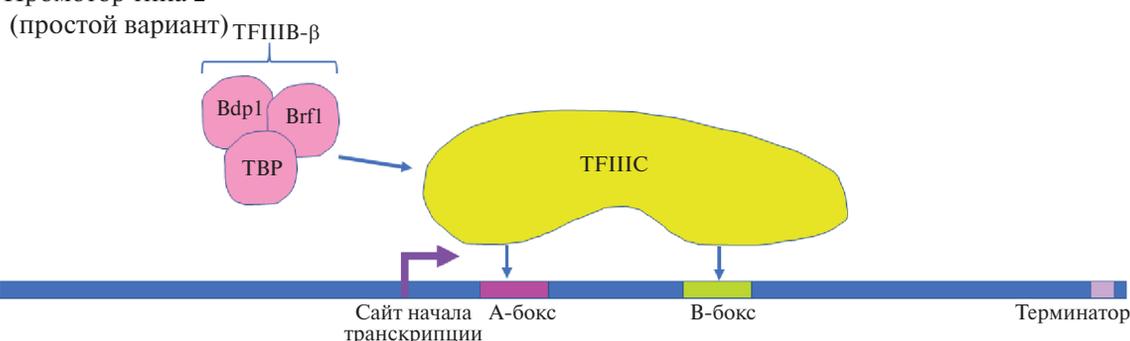
#### СТРУКТУРА И РЕГУЛЯЦИЯ ПРОМОТОРОВ ТИПА 2

Все промоторы типа 2 содержат два бокса (А и В), расположенных внутри гена, т. е. в пределах транскрибируемой последовательности ДНК. Бокс А находится в позиции +12/+22 и отделен от бокса В участком длиной

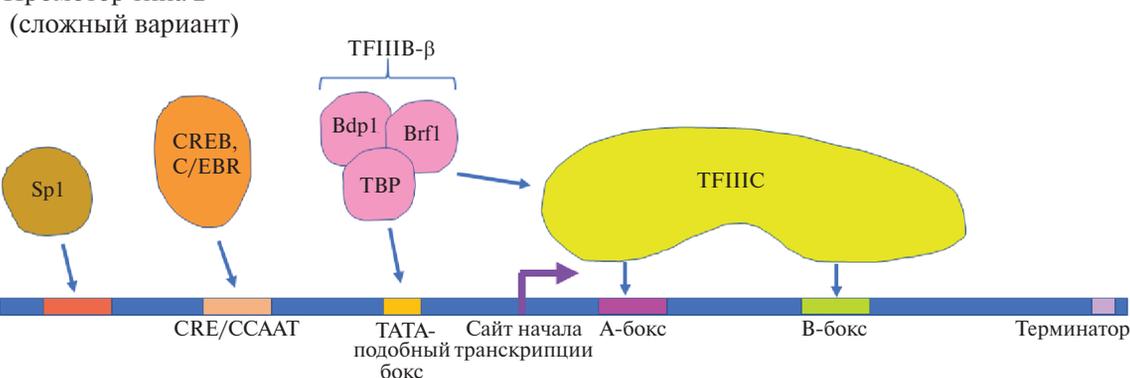
*a* Промотор типа 1



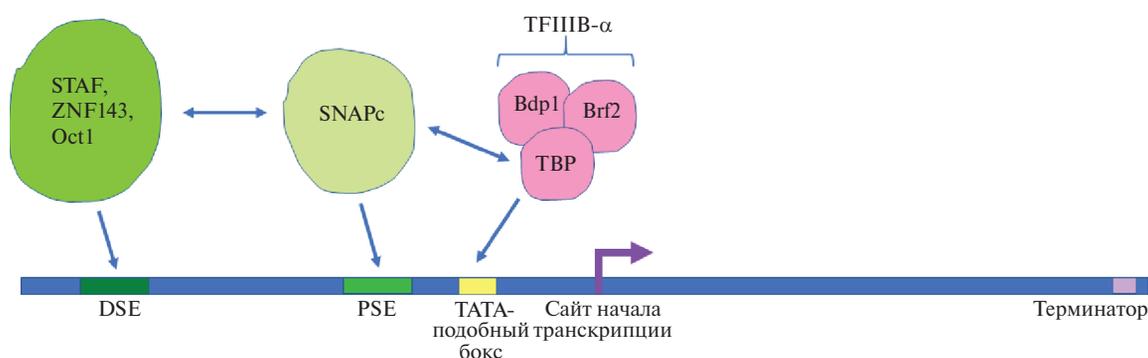
*б* Промотор типа 2



*в* Промотор типа 2



*г* Промотор типа 3



**Рис. 1.** Схемы промоторов РНК-полимеразы III и белковых факторов, участвующих в инициации транскрипции на этих промоторах. Показаны промоторы трех типов. *a* – тип 1; *б* и *в* – тип 2; *г* – тип 3. Сайты связывания белковых факторов показаны прямоугольниками разного цвета в составе генов и последовательностей ДНК, их 5'-фланкирующих. Тонкими стрелками отмечены взаимодействия белковых факторов между собой и сайтами (боксами) в ДНК. Остальные объяснения в тексте.

30–40 п. н. (рис. 1б,в). Консенсусная последовательность бокса А генов тРНК человека –T(G/A)G(C/T)NNA(G/A)(T/C/G)GG, тогда как бокса В – GGTTC(G/A)AN(C/T)C(C/T) [12, 51]. Промоторы типа 2 в генах тРНК и SINE устроены наиболее просто, они состоят только из боксов А и В (рис. 1б). Гены тРНК млекопитающих не содержат в своих 5'-фланкирующих последовательностях ТАТА-боксов или других специфических последовательностей [52, 53]. Это же относится к большинству генов тРНК и других животных. Однако у растений и некоторых дрожжей эти гены содержат ТАТА-боксы или очень сходные с ними последовательности в позиции –30/–24 [52, 54]; ТАТА-боксы способствуют эффективной транскрипции генов тРНК у этих организмов. SINE почти никогда не содержат ТАТА-боксов в 5'-фланкирующих последовательностях, что легко понять, учитывая случайный характер интеграции копий SINE в геном [55, 56]. АТ-богатые последовательности в позиции –30/–24 делают транскрипцию SINE значительно более эффективной по сравнению с GC-богатыми [56]. Боксы А и В непосредственно связываются с транскрипционным фактором TFIIIC, который, как и в случае промотора типа 1, привлекает фактор TFIIIB-β, включающий белки TBP, BDP1 и BRF1, затем с образовавшимся комплексом соединяется РНК-полимераза III (рис. 1б) [33, 57].

Некоторые гены с промотором типа 2 устроены несколько сложнее – помимо внутренних

А и В-боксов они имеют дополнительные боксы в 5'-фланкирующих последовательностях, важные для их эффективной и регулируемой транскрипции РНК-полимеразой III (рис. 1в). В табл. 1 перечислены такие гены – это гены 7SL РНК, vault РНК, BC200 и G22 РНК приматов, 4.5SH и 4.5SI РНК мышеподобных грызунов, EBER 1 и 2 РНК вируса Эпштейна – Барр и VA-I РНК аденовируса. Все эти гены содержат ТАТА-подобные боксы, расположенные приблизительно в позиции –30/–24. Такие боксы отличаются от ТАТА-боксов (ТАТАААА или других вариантов с чередующимися остатками Т и А) тем, что имеют два или три остатка С или G [56]. ТАТА-подобные боксы разных генов существенно различаются, по-видимому, в ходе эволюции их нуклеотидные последовательности были тонко настроены на оптимальную работу своих генов [56, 66]. TBP способен самостоятельно связываться с ТАТА-боксом, но не с ТАТА-подобным боксом, для взаимодействия с которым обязательно требуется его кооперация с двумя другими белками (BDP1 и BRF1), входящими в состав TFIIIB-β (рис. 1в) [33, 67]. ТАТА-подобные боксы безусловно важны для инициации транскрипции, так как внесение в них мутаций и, тем более, замена этих боксов на GC-богатые последовательности резко снижают эффективность транскрипции [56, 59, 61, 62]. Взаимодействие TFIIIB-β с ТАТА- или ТАТА-подобными боксами приводит к изгибанию и расплетению ДНК в этих сайтах, что необходимо для инициации транскрипции [57].

**Таблица 1.** Регуляторные элементы в 5'-фланкирующих последовательностях генов с промоторами типа 2 РНК-полимеразы III

Ген, кодирующий РНК	ТАТА-подобный бокс, позиция	Сайт связывания фактора транскрипции, позиция	Сайт связывания фактора транскрипции, позиция	Ссылка
тРНК (млекопитающие)	Нет	Нет	Нет	[52, 53]
SINE (млекопитающие)	Нет	Нет	Нет	[55, 58] [56]
7SL РНК (млекопитающие)	–29/–23	CREB –50/–43	До трех сайтов Sp1 в области –58 ... –96	[56, 59]
Vault РНК (мышь)	–30/–24	CREB –53/–46	Нет	[60]
BC200 РНК (антропоиды) и G22 РНК (полуобезьяны)	–32/–26	Нет	Неидентифицированный фактор: –80/–70	[14]
4.5SH РНК (мышь, крыса, тушканчик)	–30/–24	CREB –51/–44	Сайт Sp1 в области –64 ... –86	[56]
4.5SI РНК (мышь, крыса, хомяк)	–30/–24	С/EBP –51/–42 или реже CREB –54/–47	Нет	[56, 61]
РНК EBER 1 и 2 (вирус Эпштейна – Барр)	–28/–22	CREB –51/–44	Сайт Sp1 –65/–60	[62, 63]
VA-I РНК (аденовирус человека)	–30/–24	CREB –38/–31	Нет	[64, 65]

В 5'-фланкирующих последовательностях шести из рассматриваемых генов (табл. 1) находятся также сайты узнавания белка CREB (cAMP-responsive element binding protein). В генах 4.5SI РНК этот сайт чаще всего заменен другой последовательностью — сайтом узнавания белка С/ЕВР (ССААТ-enhancer binding protein). Показано, что эти сайты связывания белковых факторов значительно усиливают транскрипцию генов РНК-полимеразой III (ссылки в табл. 1), т. е. они играют роль энхансеров транскрипции. Есть данные, указывающие на то, что связывание белка АFT (он же CREB) с соответствующим сайтом гена 7SL РНК снимает репрессию транскрипции этого гена, вызванную белком р53 [68]. Возможно, связывание белковых факторов с сайтами узнавания CREB и С/ЕВР позволяет вышеречисленным генам активно транскрибироваться в нормальных клетках, содержащих функциональный р53. В трех генах (7SL, 4.5SH и EBER РНК), приблизительно в области -60/-90, обнаруживаются один – три сайта узнавания фактора Sp1. Удаление этих сайтов умеренно снижало эффективность транскрипции генов 4.5SH и EBER РНК, так что этот район также, вероятно, служит энхансером и регулятором транскрипции [56, 62]. Отметим, что три упомянутых выше белковых фактора известны как широко распространенные транскрипционные факторы РНК-полимеразы II.

Рассматривая промоторы типа 2, необходимо отметить следующее любопытное наблюдение. Оказалось, что в геноме человека широко представлены боксы В, способные взаимодействовать с ТFIIC отдельно от боксов А. Такие элементы называются ETC – “extra TFIIC” [69]. Они, за редким исключением, не способны инициировать транскрипцию и, по-видимому, участвуют в регуляции транскрипции РНК-полимеразой II [70], а также в организации хроматина [12].

Как уже отмечено выше, SINE содержат промоторы типа 2, образованные боксами А и В, а также, вероятно, случайные последовательности в позиции -30/-24, способные в той или иной степени выполнять функции ТАТА-подобного бокса. Так как копии SINE в геномах млекопитающих исчисляются величинами порядка  $10^5$ – $10^6$ , среди них всегда найдется множество с боксами А и В, не поврежденными мутациями, и подходящими последовательностями в позиции -30/-24. Такие копии должны быть способны к эффективной транскрипции [55, 56, 71], однако в нормальных клетках, а нередко и в клетках опухолевого происхождения, РНК, транскрибированные РНК-полимеразой III с SINE, содержатся в очень малом количестве. Ранее считалось, что это связано с метилированием ДНК SINE [72].

Однако позднее в опытах с SINE Alu человека и SINE B1 и B2 мыши было показано, что репрессия транскрипции SINE обусловлена другим типом эпигенетических модификаций – метилированием гистонов, а именно триметилированием лизина 9 гистона 3 (H3K9me3) метилтрансферазой SUV39 [73, 74]. Такое метилирование гистона 3 в области расположения копии SINE приводит к тому, что с ДНК может связываться только TFIIC и значительно реже также TFIIB, тогда как РНК-полимераза III вообще не рекрутируется. Снятие метильных групп с H3 позволяет собраться на копии SINE всему комплексу, включая РНК-полимеразу III, что приводит к транскрипции SINE. Позже было показано, что модификации гистонов регулируют экспрессию и других генов, транскрибируемых РНК-полимеразой III. Например, более активные гены тРНК обладают более высоким уровнем триметилирования лизина 4 гистона 3 (H3K4me3), ацетилирования лизина 27 гистона 3 (H3K27ac) [75] и более низким уровнем триметилирования лизина 9 гистона 3 (H3K9me3) [76]. Предполагается, что в модификации гистонов генов, транскрибируемых полимеразой III, участвует белок BDP1, входящий в состав TFIIB [77]. Также в регуляции эпигенетических модификаций может быть задействован фактор TFIIC, взаимодействующий с белком CTCF, который отвечает за регуляцию распространения эпигенетических модификаций по хроматину [78]. Кроме того, связанные с фактором MYC белки GCN5 и р300 участвуют в ацетилировании ряда лизинов гистона 3, что приводит к активации промоторов генов тРНК [44]. В целом большинство модификаций промоторов сходны в генах, транскрибируемых РНК-полимеразой II и III.

#### ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОМОТОРОВ ТИПА 2 ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

Нарушение экспрессии генов, обладающих промоторами второго типа, наблюдается при некоторых патологиях. У пациентов с лейкодистрофией обнаружена делеция интрона 13 гена *POLR3A*, кодирующего самую большую субъединицу РНК-полимеразы III, что приводит к удалению экзона 14 при сплайсинге. В клетках с данной мутацией выявлено снижение уровня тРНК и 7SL РНК с одновременным повышением уровня 5S рРНК и 7SK РНК [79]. Мутации в нескольких генах, кодирующих разные субъединицы полимеразы III, приводят к понижению уровня тРНК в клетках. Наиболее сильно дефицит тРНК сказывается на образовании миелиновой оболочки нейронов и приводит к развитию неврологических заболеваний [75, 80]. Показано также, что мутация гена *POLR3A*, приводящая к замене метионина на валин в по-

ложении 852, приводит к подавлению экспрессии РНК 7SL и BC200, тогда как экспрессия других продуктов РНК-полимеразы III не изменяется. С изменением уровня этих РНК связано развитие ряда заболеваний. Так, для опухолевых клеток характерен высокий уровень 7SL РНК. Понижение уровня этой РНК приводит к подавлению пролиферации разных типов опухолевых клеток. Интересно, что 7SL РНК может взаимодействовать с 3'-НТО мРНК опухолевого супрессора p53, подавляя его экспрессию [81].

Как сказано в предыдущей главе, в клетках рака молочной железы может быть повышен уровень транскрипционных факторов BRF1 и ER $\alpha$ . Помимо промотора гена 5S рРНК, данные факторы взаимодействуют с промотором гена тРНК<sup>Leu</sup>, что подтверждено методом ChIP-qPCR [1, 49]. В целом в опухолях разного типа повышен уровень тРНК. Это неудивительно, учитывая, что продукты целого ряда протоонкогенов (*MYC*, *ERK*, *NOTCH1* и *mTORC1*) стимулируют активность РНК-полимеразы III [75]. Однако для некоторых онкологических заболеваний характерен повышенный уровень определенных типов тРНК. Так, в клетках рака молочной железы, обладающих высоким метастатическим потенциалом, повышен уровень тРНК<sup>Arg</sup><sub>CCG</sub> и тРНК<sup>Glu</sup><sub>UUC</sub> [82]. В агрессивных злокачественных опухолях легкого повышен уровень метиониновой тРНК. Любопытно, что изменение уровня отдельных тРНК характерно не только для опухолевых клеток, но и для клеток, ассоциированных с опухолью. Так, показано, что в фибробластах, ассоциированных с саркомой и способствующих развитию опухоли, также может быть повышен уровень метиониновой тРНК [83].

РНК BC200 и ее аналог у грызунов BC1, синтезирующиеся в основном в клетках нервной системы, предположительно участвуют в регуляции трансляции, в том числе, посредством взаимодействия с фактором инициации 4A и PABP, а также с РНК-связывающим белком FMR1 [13, 84, 85]. Уровень BC200 в тканях мозга снижается с возрастом. Отмечена также обратная корреляция между уровнем BC200 в тканях мозга пациентов с синдромом Альцгеймера и тяжестью заболевания [25]. Уровень этой РНК повышен в клетках нескольких типов опухолей, причем в основном не нейронального происхождения. Так, повышение уровня BC200 РНК обнаружено в клетках рака яичника, молочной железы, языка, печени, пищевода, кишечника и немелкоклеточного рака легкого. Показано, что высокий уровень BC200 ассоциирован с повышенной способностью клеток к инвазивному росту [86–88]. Предполагается, что активность этой РНК связана со способностью стимулиро-

вать синтез белка S100A11, регулирующего подвижность клеток [89]. Интересно, что регуляция экспрессии BC200 в опухолевых клетках стимулируется известными протоонкогенами, такими как c-Myc и HNF4 $\alpha$  [85, 90]. BC200 может участвовать в регуляции трансляции определенных РНК в опухолевых клетках, а также контролировать транскрипцию и сплайсинг ряда генов. На последние функции указывает способность данной РНК взаимодействовать в опухолевых клетках с белками TRIM24 и HNRNPK, участвующими в этих процессах [91, 92].

Одна из vault РНК, vtRNA2-1, также называемая nc886, связана с развитием ряда патологий. В настоящее время считается, что эта РНК не участвует в формировании комплекса vault, но участвует в регуляции активности дцРНК-зависимой протеинкиназы (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR) [93]. Nc886 РНК связывается с PKR, блокируя ее активность, за счет чего эта РНК способна подавлять клеточный ответ на интерферон- $\beta$ , что может способствовать размножению аденовирусов в клетке [94, 95]. Уровень этой РНК достаточно неоднозначно влияет на онкогенный потенциал клетки. Так, в нормальных клетках обычно активен только один аллель гена *nc886*, а другой метилирован. В ряде опухолей (пищевода, желудка, простаты и молочной железы) метилированы оба аллеля, что приводит к повышению активности PKR и стимуляции провоспалительного ответа клетки, ее пролиферации и выживанию. В других опухолях (рак почек, яичников, матки, щитовидной железы), наоборот, оба аллеля гена *nc886* активны. РНК *nc886* блокирует не только активность PKR, но и работу белка DICER, ответственного за образование миРНК. Таким образом, нарушение регуляции экспрессии целого ряда генов приводит к повышению способности клеток к росту и инвазии [1].

Элементы SINE, такие как Alu-повторы, в клетках человека, как правило, не экспрессируются [16]. Однако в опухолевых клетках уровень экспрессии этих элементов зачастую заметно повышен, что может приводить к усилению агрессивности опухолей [1, 96]. Повышенный уровень РНК Alu в неопухолевых клетках может приводить к их гибели за счет активации инфламмасом. Данный механизм может быть задействован в развитии возрастных заболеваний [97, 98].

### СТРУКТУРА И РЕГУЛЯЦИЯ ПРОМОТОРОВ ТИПА 3

Промоторы РНК-полимеразы III типа 3 выявлены в генах, кодирующих РНК U6, 7SK, RPR и MRP, а также Y-РНК [33, 99, 100]. Для про-

моторов этого типа характерно отсутствие внутренних боксов А, В или С, а функциональные элементы полностью расположены в 5'-фланкирующей последовательности гена (рис. 1а). Единственное исключение составляет ген селеноцистеиновой тРНК, который обладает внутренним боксом А, но не В. Промотор типа 3 состоит из канонического ТАТА-бокса, расположенного в районе позиции  $-30$  относительно точки начала транскрипции, элемента PSE (proximal sequence element), который находится в позиции  $-60 \dots -50$ , и элемента DSE (distal sequence element), локализованного приблизительно между позициями  $-240$  и  $-210$  (рис. 1а). ТАТА-бокс непосредственно взаимодействует с TBP, который является частью комплекса TFIIB- $\alpha$ . В отличие от фактора TFIIB- $\beta$ , который связывается с промоторами типа 1 и 2, TFIIB- $\alpha$  содержит вместо BRF1 белок BRF2 [33]. PSE содержит специфическую нуклеотидную последовательность, которая узнается белковым комплексом SNAPc (рис. 1а). DSE включает или последовательность SPH, взаимодействующую с фактором STAF, или октамерсвязывающий фактор транскрипции Oct-1 (рис. 1а) [101]. Также показано, что DSE может взаимодействовать с фактором Znf143 [102]. Сам SNAPc, состоящий из пяти субъединиц, слабо взаимодействует с ДНК, как и TBP. Однако действуя совместно, SNAPc и TBP способны эффективно связываться с ДНК [103]. Сегмент из 50 аминокислотных остатков в N-концевой области белка SNAP190, крупнейшей субъединицы комплекса SNAPc, необходим для связывания с TBP [104]. Интересно, что мини-комплексы SNAPc, в которых отсутствуют эти 50 аминокислотных остатков, также активируют транскрипцию. Это позволяет предположить, что в сборке иницирующего комплекса участвуют дополнительные механизмы привлечения TBP к ДНК. Действительно, PSE способен эффективно рекрутировать TBP, связанный с BRF2 [105]. Связывание SNAPc с PSE может стабилизироваться и путем взаимодействия с фактором Oct-1, связанным, в свою очередь, с DSE [101, 104, 106]. Предполагается, что прямое взаимодействие комплекса SNAPc, связанного с PSE, и Oct-1, связанного с DSE, может осуществляться за счет нуклеосомы, ассоциированной с областью между этими элементами [107]. Таким образом, все три комплекса (TFIIB- $\alpha$ , SNAPc и STAF или Oct-1) кооперативно взаимодействуют с промотором типа 3 и привлекают РНК-полимеразу III.

### ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОМОТОРОВ ТИПА 3 ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

Поскольку продукты генов, контролируемых промотором типа 3, участвуют в процессах регуляции экспрессии генов и клеточной пролифе-

рации, уровни таких РНК повышены в опухолях. Так, например, уровень U6 РНК повышен в раковых клетках и в сыворотке крови пациентов с раком молочной железы с метастазами. Экспрессия генов Y РНК, транскрипты которых играют важную роль в инициации репликации ДНК, увеличена в разных типах злокачественных опухолей [108–110]. Активация экспрессии этих РНК в опухолях может быть связана с повышенным уровнем фактора BRF2 [29, 111].

Снижение уровня транскрипционного фактора BRF2, наблюдаемое в условиях окислительного стресса, приводит к супрессии транскрипции селеноцистеиновой тРНК и снижению уровня синтеза селенпротеинов. Снижение уровня селенпротеинов ухудшает последствия окислительного стресса для клетки и повышает вероятность ее гибели. Напротив, повышение уровня фактора BRF2 способствует лучшей выживаемости клеток в условиях окислительного стресса [112]. Предполагается, что повышенный уровень BRF2, наблюдающийся в некоторых опухолях, стимулирует выживаемость опухолевых клеток [1].

Как упоминалось выше, в клетках пациентов с лейкодистрофией идентифицирована делеция интрона 13 гена *POLR3A*, которая приводит к удалению экзона 14 в процессе сплайсинга. В клетках с этой мутацией снижен уровень ряда РНК, синтез которых осуществляется РНК-полимеразой III, в том числе, 7SK, RPR и MRP [79]. Уровень 7SK РНК понижен также в клетках с мутациями гена *POLR3A*, характерными для пациентов с синдромом Видемана – Райтенштауха [47].

Промоторы РНК-полимеразы III типа 3 обнаружены в интронах генов *GPR51*, *KCNIP4*, *ASCL3*, *SORL1* и *APBB2*, играющих важную роль в развитии болезни Альцгеймера. Активация этих промоторов может влиять на уровень транскрипции и регуляции сплайсинга соответствующих генов, стимулируя развитие болезни Альцгеймера. Промоторы типа 3 активируются в клеточных линиях нейробластомы под действием воспалительных стимулов, что связано с увеличением экспрессии белка-предшественника амилоида (APP) и непосредственно секреции  $\beta$ -амилоида [113–116].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РНК, синтез которых иницируется промоторами РНК-полимеразы III, контролируют ключевые процессы экспрессии генов, прежде всего трансляции. Изменения уровня этих РНК значительно влияют на способность клеток к пролиферации, выживанию и активному функционированию. Опухолевые клетки отличаются

от большинства нормальных клеток по целому ряду параметров, в том числе по активности экспрессии широкого спектра генов, связанных с пролиферацией и подвижностью. Не удивительно, что во многих типах опухолей обнаружена активация экспрессии тРНК, рРНК и 7SL РНК, необходимая для поддержания высокого уровня белкового синтеза. Как сказано выше, для некоторых опухолей особенно важен высокий уровень отдельных тРНК. Повышенный уровень этих тРНК может быть лимитирующим фактором при экспрессии таких важных для данного типа опухоли генов, как *EXOSC2* и *GRIPAP* [82]. Об особенностях регуляции экспрессии генов в раковых клетках свидетельствует и тот факт, что для многих типов опухолей важен высокий уровень РНК BC200, которая в норме экспрессируется в основном в клетках нервной ткани.

В результате обратной транскрипции некоторых РНК, синтезируемых РНК-полимеразой III, образовались мобильные генетические элементы [15, 117]. Как уже сказано, в норме экспрессия таких элементов подавлена за счет модификации хроматина. Однако в опухолевых клетках и в процессе старения происходит нарушение регуляции экспрессии SINE, что можно рассматривать как важный фактор патогенеза онкологических и возрастных заболеваний [1, 96–98]. Возможно, именно по этой причине снижение уровня РНК-полимеразы III существенно увеличивает продолжительность жизни ряда модельных животных [5]. С другой стороны, пониженный уровень РНК-полимеразы III снижает способность модельных млекопитающих реализовывать высокий уровень нутриентов и способствует развитию метаболических заболеваний и более ранней смерти при высококалорийной диете [118].

РНК-полимераза III может взаимодействовать не только с клеточными генами, но и с вирусной ДНК. Находясь в ядре, она может участвовать в синтезе некоторых вирусных РНК. Однако недавно обнаружили, что РНК-полимераза III может также выходить в цитоплазму и взаимодействовать с АТ-богатыми участками вирусной ДНК. В этом случае РНК, синтезированная данным ферментом, активирует антивирусную защиту клетки [119]. В связи с этим мутации генов разных субъединиц РНК-полимеразы III могут приводить к существенному снижению способности организма сопротивляться таким ДНК-содержащим вирусам, как вирус ветряной оспы [120].

Таким образом, РНК-полимераза III способна синтезировать широкий спектр РНК, участвующих в самых разнообразных патологических процессах. Изучение механизмов регуляции

экспрессии этих генов может быть полезным для разработки методов корректировки уровня определенных РНК. Одними из наиболее важных мишеней могут стать РНК, транскрибируемые с SINE. Разработка методов прицельного подавления экспрессии этих элементов может замедлить развитие целого ряда социально значимых заболеваний.

Работа получила поддержку Российского научного фонда (проект 19-14-00327).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yeganeh M., Hernandez N. (2020) RNA polymerase III transcription as a disease factor. *Genes Dev.* **34**, 865–882.
2. Wolffe A.P. (1991) RNA polymerase III transcription. *Curr. Opin. Cell Biol.* **3**, 461–466.
3. Walter P., Blobel G. (1982) Signal recognition particle contains a 7S RNA essential for protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Nature.* **299**, 691–698.
4. Brow D.A., Guthrie C. (1988) Spliceosomal RNA U6 is remarkably conserved from yeast to mammals. *Nature.* **334**, 213–218.
5. Kulaberoglu Y., Malik Y., Borland G., Selman C., Alic N., Tullet J.M.A. (2021) RNA polymerase III, ageing and longevity. *Front. Genet.* **12**, 705122.
6. Yoshimoto R., Nakayama Y., Yamamoto I., Tanaka S., Kurihara M., Suzuki Y., Kobayashi T., Kozuka-Hata H., Oyama M., Mito M., Iwasaki S., Yamazaki T., Hirose T., Araki K., Nakagawa S. (2022) 4.5SH RNA counteracts deleterious exonization of SINE B1 in mice. *Res. Square*. [https://assets.researchsquare.com/files/rs-1949270/v1\\_covered.pdf?c=1664371339](https://assets.researchsquare.com/files/rs-1949270/v1_covered.pdf?c=1664371339)
7. Yoshimoto R., Nakagawa S. (2023) SINE-derived short noncoding RNAs: their evolutionary origins, molecular mechanisms, and physiological significance. *Front. RNA Res.* **1**, 1–7.
8. Kikovska E., Svard S.G., Kirsebom L.A. (2007) Eukaryotic RNase P RNA mediates cleavage in the absence of protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104**, 2062–2067.
9. Horos R., Buscher M., Kleinendorst R., Alleaume A.M., Tarafder A.K., Schwarzl T., Dziuba D., Tischer C., Zielonka E.M., Adak A., Castello A., Huber W., Sachse C., Hentze M.W. (2019) The small non-coding vault RNA1-1 acts as a riboregulator of autophagy. *Cell.* **176**, 1054–1067 e1012.

10. Kheir E., Krude T. (2017) Non-coding Y RNAs associate with early replicating euchromatin in concordance with the origin recognition complex. *J. Cell Sci.* **130**, 1239–1250.
11. Quaesma A.J., Bugai A., Barboric M. (2016) Cracking the control of RNA polymerase II elongation by 7SK snRNP and P-TEFb. *Nucl. Acids Res.* **44**, 7527–7539.
12. Oler A.J., Alla R.K., Roberts D.N., Wong A., Hollenhorst P.C., Chandler K.J., Cassiday P.A., Nelson C.A., Hagedorn C.H., Graves B.J., Cairns B.R. (2010) Human RNA polymerase III transcriptomes and relationships to Pol II promoter chromatin and enhancer-binding factors. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **17**, 620–628.
13. Lin D., Pestova T.V., Hellen C.U., Tiedge H. (2008) Translational control by a small RNA: dendritic BC1 RNA targets the eukaryotic initiation factor 4A helix mechanism. *Mol. Cell Biol.* **28**, 3008–3019.
14. Ludwig A., Rozhdestvensky T.S., Kuryshev V.Y., Schmitz J., Brosius J. (2005) An unusual primate locus that attracted two independent Alu insertions and facilitates their transcription. *J. Mol. Biol.* **350**, 200–214.
15. Kramerov D.A., Vassetzky N.S. (2005) Short retroposons in eukaryotic genomes. *Int. Rev. Cytol.* **247**, 165–221.
16. Kramerov D.A., Vassetzky N.S. (2011) SINES. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **2**, 772–786.
17. Parrott A.M., Tsai M., Batchu P., Ryan K., Ozer H.L., Tian B., Mathews M.B. (2011) The evolution and expression of the snaR family of small non-coding RNAs. *Nucl. Acids Res.* **39**, 1485–1500.
18. Kim J., Martignetti J.A., Shen M.R., Brosius J., Deininger P. (1994) Rodent BC1 RNA gene as a master gene for ID element amplification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 3607–3611.
19. Gogolevskaya I.K., Kramerov D.A. (2002) Evolutionary history of 4.5SI RNA and indication that it is functional. *J. Mol. Evol.* **54**, 354–364.
20. Gogolevskaya I.K., Koval A.P., Kramerov D.A. (2005) Evolutionary history of 4.5SH RNA. *Mol. Biol. Evol.* **22**, 1546–1554.
21. Татосян К.А., Коваль А.П., Гоголевская И.К., Крамеров Д.А. (2017) 4.5SI и 4.5SH РНК: экспрессия в разных органах грызунов, содержание и распределение в клетке. *Молекуляр. биология*, **51**, 142–149.
22. Arimbasseri A.G., Rijal K., Maraia R.J. (2013) Transcription termination by the eukaryotic RNA polymerase III. *Biochim. Biophys. Acta.* **1829**, 318–330.
23. Vassetzky N.S., Borodulina O.R., Ustyantsev I.G., Kosushkin S.A., Kramerov D.A. (2021) Analysis of SINE families B2, Dip, and Ves with special reference to polyadenylation signals and transcription terminators. *Int. J. Mol. Sci.* **22**(18), 9897.
24. Orioli A., Pascali C., Quartararo J., Diebel K.W., Praz V., Romascano D., Percudani R., van Dyk L.F., Hernandez N., Teichmann M., Dieci G. (2011) Widespread occurrence of non-canonical transcription termination by human RNA polymerase III. *Nucl. Acids Res.* **39**, 5499–5512.
25. Mus E., Hof P.R., Tiedge H. (2007) Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 10679–10684.
26. Borck G., Hog F., Dentici M.L., Tan P.L., Sowada N., Medeira A., Gueneau L., Thiele H., Kousi M., Lepri F., Wenzek L., Blumenthal I., Radicioni A., Schwarzenberg T.L., Mandriani B., Fischetto R., Morris-Rosendahl D.J., Altmüller J., Reymond A., Nurnberg P., Merla G., Dallapiccola B., Katsanis N., Cramer P., Kubisch C. (2015) BRF1 mutations alter RNA polymerase III-dependent transcription and cause neurodevelopmental anomalies. *Genome Res.* **25**, 155–166.
27. Zhong Q., Xi S., Liang J., Shi G., Huang Y., Zhang Y., Levy D., Zhong S. (2016) The significance of Brf1 overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, **7**, 6243–6254.
28. Leal J.F., Fominaya J., Cascon A., Guizarro M.V., Blanco-Aparicio C., Leonart M., Castro M.E., Ramon Y.C.S., Robledo M., Beach D.H., Carnero A. (2008) Cellular senescence bypass screen identifies new putative tumor suppressor genes. *Oncogene*, **27**, 1961–1970.
29. Lockwood W.W., Chari R., Coe B.P., Thu K.L., Garnis C., Malloff C.A., Campbell J., Williams A.C., Hwang D., Zhu C.Q., Buys T.P., Yee J., English J.C., Macaulay C., Tsao M.S., Gazdar A.F., Minna J.D., Lam S., Lam W.L. (2010) Integrative genomic analyses identify BRF2 as a novel lineage-specific oncogene in lung squamous cell carcinoma. *PLoS Med.* **7**, e1000315.
30. Wambach J.A., Wegner D.J., Patni N., Kircher M., Willing M.C., Baldrige D., Xing C., Agarwal A.K., Vergano S.A.S., Patel C., Grange D.K., Kenney A., Najaf T., Nickerson D.A., Bamshad M.J., Cole F.S., Garg A. (2018) Bi-allelic POLR3A loss-of-function variants cause autosomal-recessive wiedemann-rautenstrauch syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **103**, 968–975.
31. Francisco S., Ferreira M., Moura G., Soares A.R., Santos M.A.S. (2020) Does proteostasis get lost in translation? Implications for protein aggregation across the lifespan. *Ageing. Res. Rev.* **62**, 101119.
32. Guzzi N., Bellodi C. (2020) Novel insights into the emerging roles of tRNA-derived fragments in mammalian development. *RNA Biol.* **17**, 1214–1222.
33. Schramm L., Hernandez N. (2002) Recruitment of RNA polymerase III to its target promoters. *Genes Dev.* **16**, 2593–2620.
34. Bogenhagen D.F. (1985) The intragenic control region of the *Xenopus* 5S RNA gene contains two factor A binding domains that must be aligned properly for efficient transcription initiation. *J. Biol. Chem.* **260**, 6466–6471.
35. Arnold G.J., Kahnt B., Herrenknecht K., Gross H.J. (1987) A variant gene and a pseudogene for human

- 5S RNA are transcriptionally active *in vitro*. *Gene*. **60**, 137–144.
36. Hallenberg C., Frederiksen S. (2001) Effect of mutations in the upstream promoter on the transcription of human 5S rRNA genes. *Biochim. Biophys. Acta*. **1520**, 169–173.
  37. Vierna J., Wehner S., Honer zu Siederdisen C., Martinez-Lage A., Marz M. (2013) Systematic analysis and evolution of 5S ribosomal DNA in metazoans. *Heredity (Edinb)*. **111**, 410–421.
  38. Ogilvie M.K., Hanas J.S. (1997) Molecular biology of vertebrate transcription factor IIIA: cloning and characterization of TFIIIA from channel catfish oocytes. *Gene*. **203**, 103–112.
  39. Paule M.R., White R.J. (2000) Survey and summary: transcription by RNA polymerases I and III. *Nucl. Acids Res*. **28**, 1283–1298.
  40. Dumay-Odelot H., Marck C., Durrieu-Gaillard S., Lefebvre O., Jourdain S., Prochazkova M., Pflieger A., Teichmann M. (2007) Identification, molecular cloning, and characterization of the sixth subunit of human transcription factor TFIIC. *J. Biol. Chem*. **282**, 17179–17189.
  41. Lassar A.B., Martin P.L., Roeder R.G. (1983) Transcription of class III genes: formation of preinitiation complexes. *Science*. **222**, 740–748.
  42. Hsieh Y.J., Wang Z., Kovelman R., Roeder R.G. (1999) Cloning and characterization of two evolutionarily conserved subunits (TFIIC102 and TFIIC63) of human TFIIC and their involvement in functional interactions with TFIIB and RNA polymerase III. *Mol. Cell. Biol*. **19**, 4944–4952.
  43. Hsieh Y.J., Kundu T.K., Wang Z., Kovelman R., Roeder R.G. (1999) The TFIIC90 subunit of TFIIC interacts with multiple components of the RNA polymerase III machinery and contains a histone-specific acetyltransferase activity. *Mol. Cell Biol*. **19**, 7697–7704.
  44. Kenneth N.S., Ramsbottom B.A., Gomez-Roman N., Marshall L., Cole P.A., White R.J. (2007) TRRAP and GCN5 are used by c-Myc to activate RNA polymerase III transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **104**, 14917–14922.
  45. White R.J. (2005) RNA polymerases I and III, growth control and cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. **6**, 69–78.
  46. Dorboz I., Dumay-Odelot H., Boussaid K., Bouyacoub Y., Barreau P., Samaan S., Jmel H., Eymard-Pierre E., Cances C., Bar C., Poulat A.L., Rousselle C., Renaldo F., Elmaleh-Berges M., Teichmann M., Boespflug-Tanguy O. (2018) Mutation in POLR3K causes hypomyelinating leukodystrophy and abnormal ribosomal RNA regulation. *Neurol. Genet*. **4**, e289.
  47. Baez-Becerra C.T., Valencia-Rincon E., Velasquez-Mendez K., Ramirez-Suarez N.J., Guevara C., Sandoval-Hernandez A., Arboleda-Bustos C.E., Olivos-Cisneros L., Gutierrez-Ospina G., Arboleda H., Arboleda G. (2020) Nucleolar disruption, activation of P53 and premature senescence in POLR3A-mutated Wiedemann–Rautenstrauch syndrome fibroblasts. *Mech. Ageing Dev*. **192**, 111360.
  48. Winter A.G., Sourvinos G., Allison S.J., Tosh K., Scott P.H., Spandidos D.A., White R.J. (2000) RNA polymerase III transcription factor TFIIC2 is overexpressed in ovarian tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **97**, 12619–12624.
  49. Fang Z., Yi Y., Shi G., Li S., Chen S., Lin Y., Li Z., He Z., Li W., Zhong S. (2017) Role of Brf1 interaction with ERalpha, and significance of its overexpression, in human breast cancer. *Mol. Oncol*. **11**, 1752–1767.
  50. Sloan K.E., Bohnsack M.T., Watkins N.J. (2013) The 5S RNP couples p53 homeostasis to ribosome biogenesis and nucleolar stress. *Cell Rep*. **5**, 237–247.
  51. Vassetzky N.S., Kramerov D.A. (2013) SINEBase: a database and tool for SINE analysis. *Nucl. Acids Res*. **41**, D83–89.
  52. Giuliodori S., Percudani R., Braglia P., Ferrari R., Guffanti E., Ottonello S., Dieci G. (2003) A composite upstream sequence motif potentiates tRNA gene transcription in yeast. *J. Mol. Biol*. **333**, 1–20.
  53. Zhang G., Lukoszek R., Mueller-Roeber B., Ignatova Z. (2011) Different sequence signatures in the upstream regions of plant and animal tRNA genes shape distinct modes of regulation. *Nucl. Acids Res*. **39**, 3331–3339.
  54. Hamada M., Huang Y., Lowe T.M., Maraia R.J. (2001) Widespread use of TATA elements in the core promoters for RNA polymerases III, II, and I in fission yeast. *Mol. Cell Biol*. **21**, 6870–6881.
  55. Conti A., Carnevali D., Bollati V., Fustinoni S., Pellegrini M., Dieci G. (2015) Identification of RNA polymerase III-transcribed Alu loci by computational screening of RNA-Seq data. *Nucl. Acids Res*. **43**, 817–835.
  56. Tatosyan K.A., Stasenko D.V., Koval A.P., Gogolevskaya I.K., Kramerov D.A. (2020) TATA-like boxes in RNA polymerase III promoters: requirements for nucleotide sequences. *Int. J. Mol. Sci*. **21**(10), 3706.
  57. Geiduschek E.P., Kassavetis G.A. (2001) The RNA polymerase III transcription apparatus. *J. Mol. Biol*. **310**, 1–26.
  58. Roy A.M., West N.C., Rao A., Adhikari P., Aleman C., Barnes A.P., Deininger P.L. (2000) Upstream flanking sequences and transcription of SINEs. *J. Mol. Biol*. **302**, 17–25.
  59. Englert M., Felis M., Junker V., Beier H. (2004) Novel upstream and intragenic control elements for the RNA polymerase III-dependent transcription of human 7SL RNA genes. *Biochimie*. **86**, 867–874.
  60. Kickhoefer V.A., Emre N., Stephen A.G., Poderycki M.J., Rome L.H. (2003) Identification of conserved vault RNA expression elements and a non-expressed mouse vault RNA gene. *Gene*. **309**, 65–70.
  61. Gogolevskaya I.K., Stasenko D.V., Tatosyan K.A., Kramerov D.A. (2018) Influence of 5'-flanking se-

- quence on 4.5SI RNA gene transcription by RNA polymerase III. *Genome*. **61**, 367–370.
62. Howe J.G., Shu M.D. (1993) Upstream basal promoter element important for exclusive RNA polymerase III transcription of the *EBER 2* gene. *Mol. Cell Biol.* **13**, 2655–2665.
  63. Niller H.H., Salamon D., Ilg K., Koroknai A., Banati F., Bauml G., Rucker O., Schwarzmann F., Wolf H., Minarovits J. (2003) The *in vivo* binding site for oncoprotein c-Myc in the promoter for Epstein-Barr virus (EBV) encoding RNA (EBER) 1 suggests a specific role for EBV in lymphomagenesis. *Med. Sci. Monit.* **9**, HY1–9.
  64. Fowlkes D.M., Shenk T. (1980) Transcriptional control regions of the adenovirus VAI RNA gene. *Cell*. **22**, 405–413.
  65. Piras G., Dittmer J., Radonovich M.F., Brady J.N. (1996) Human T-cell leukemia virus type I Tax protein transactivates RNA polymerase III promoter *in vitro* and *in vivo*. *J. Biol. Chem.* **271**, 20501–20506.
  66. Stasenko D.V., Tatosyan K.A., Borodulina O.R., Kramerov D.A. (2023) Nucleotide context can modulate promoter strength in genes transcribed by RNA polymerase III. *Genes (Basel)*. **14**(4), 802.
  67. White R.J., Jackson S.P. (1992) Mechanism of TATA-binding protein recruitment to a TATA-less class III promoter. *Cell*. **71**, 1041–1053.
  68. Chesnokov I., Chu W.M., Botchan M.R., Schmid C.W. (1996) p53 inhibits RNA polymerase III-directed transcription in a promoter-dependent manner. *Mol. Cell Biol.* **16**, 7084–7088.
  69. Moqtaderi Z., Struhl K. (2004) Genome-wide occupancy profile of the RNA polymerase III machinery in *Saccharomyces cerevisiae* reveals loci with incomplete transcription complexes. *Mol. Cell Biol.* **24**, 4118–4127.
  70. Kleinschmidt R.A., LeBlanc K.E., Donze D. (2011) Autoregulation of an RNA polymerase II promoter by the RNA polymerase III transcription factor III C (TF(III)C) complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 8385–8389.
  71. Chesnokov I., Schmid C.W. (1996) Flanking sequences of an Alu source stimulate transcription *in vitro* by interacting with sequence-specific transcription factors. *J. Mol. Evol.* **42**, 30–36.
  72. Liu W.M., Maraia R.J., Rubin C.M., Schmid C.W. (1994) Alu transcripts: cytoplasmic localisation and regulation by DNA methylation. *Nucl. Acids Res.* **22**, 1087–1095.
  73. Varshney D., Vavrova-Anderson J., Oler A.J., Cowling V.H., Cairns B.R., White R.J. (2015) SINE transcription by RNA polymerase III is suppressed by histone methylation but not by DNA methylation. *Nat. Commun.* **6**, 6569.
  74. Varshney D., Vavrova-Anderson J., Oler A.J., Cairns B.R., White R.J. (2015) Selective repression of SINE transcription by RNA polymerase III. *Mob. Genet. Elements*. **5**, 86–91.
  75. Orellana E.A., Siegal E., Gregory R.I. (2022) tRNA dysregulation and disease. *Nat. Rev. Genet.* **23**, 651–664.
  76. White R.J. (2011) Transcription by RNA polymerase III: more complex than we thought. *Nat. Rev. Genet.* **12**, 459–463.
  77. Boyer L.A., Latek R.R., Peterson C.L. (2004) The SANT domain: a unique histone-tail-binding module? *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **5**, 158–163.
  78. Moqtaderi Z., Wang J., Raha D., White R.J., Snyder M., Weng Z., Struhl K. (2010) Genomic binding profiles of functionally distinct RNA polymerase III transcription complexes in human cells. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **17**, 635–640.
  79. Azmanov D.N., Siira S.J., Chamova T., Kaprelyan A., Guerguelcheva V., Shearwood A.J., Liu G., Morar B., Rackham O., Bynevelt M., Grudkova M., Kamenov Z., Svechtarov V., Tournev I., Kalaydjieva L., Filipovska A. (2016) Transcriptome-wide effects of a *POLR3A* gene mutation in patients with an unusual phenotype of striatal involvement. *Hum. Mol. Genet.* **25**, 4302–4314.
  80. Lata E., Choquet K., Sagliocco F., Brais B., Bernard G., Teichmann M. (2021) RNA polymerase III subunit mutations in genetic diseases. *Front. Mol. Biosci.* **8**, 696438.
  81. Abdelmohsen K., Panda A.C., Kang M.J., Guo R., Kim J., Grammatikakis I., Yoon J.H., Dudekula D.B., Noh J.H., Yang X., Martindale J.L., Gorospe M. (2014) 7SL RNA represses p53 translation by competing with HuR. *Nucl. Acids Res.* **42**, 10099–10111.
  82. Goodarzi H., Nguyen H.C.B., Zhang S., Dill B.D., Molina H., Tavazoie S.F. (2016) Modulated expression of specific tRNAs drives gene expression and cancer progression. *Cell*. **165**, 1416–1427.
  83. Clarke C.J., Berg T.J., Birch J., Ennis D., Mitchell L., Cloix C., Campbell A., Sumpton D., Nixon C., Campbell K., Bridgeman V.L., Vermeulen P.B., Foo S., Kostaras E., Jones J.L., Haywood L., Puelleine E., Yin H., Strathdee D., Sansom O., Blyth K., McNeish I., Zanivan S., Reynolds A.R., Norman J.C. (2016) The initiator methionine tRNA drives secretion of type II collagen from stromal fibroblasts to promote tumor growth and angiogenesis. *Curr. Biol.* **26**, 755–765.
  84. Muddashetty R., Khanam T., Kondrashov A., Bundman M., Iacoangeli A., Kremerskothen J., Duning K., Barnekow A., Huttenhofer A., Tiedge H., Brosius J. (2002) Poly(A)-binding protein is associated with neuronal BC1 and BC200 ribonucleoprotein particles. *J. Mol. Biol.* **321**, 433–445.
  85. Chen X., Zhao Y., Wang D., Lin Y., Hou J., Xu X., Wu J., Zhong L., Zhou Y., Shen J., Zhang W., Cao H., Hong X., Hu T., Zhan Y.Y. (2021) The HN-F4alpha-BC200-FMR1-positive feedback loop promotes growth and metastasis in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* **81**, 5904–5918.
  86. Wu D.I., Wang T., Ren C., Liu L., Kong D., Jin X., Li X., Zhang G. (2016) Down regulation of BC200

- in ovarian cancer contributes to cancer cell proliferation and chemoresistance to carboplatin. *Oncol. Lett.* **11**, 1189–1194.
87. Lin Y.H., Wu M.H., Huang Y.H., Yeh C.T., Chi H.C., Tsai C.Y., Chuang W.Y., Yu C.J., Chung I.H., Chen C.Y., Lin K.H. (2018) Thyroid hormone negatively regulates tumorigenesis through suppression of BC200. *Endocr. Relat. Cancer.* **25**, 967–979.
  88. Wu K., Xu K., Liu K., Huang J., Chen J., Zhang J., Zhang N. (2018) Long noncoding RNA BC200 regulates cell growth and invasion in colon cancer. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **99**, 219–225.
  89. Shin H., Lee J., Kim Y., Jang S., Lee Y., Kim S., Lee Y. (2017) Knockdown of BC200 RNA expression reduces cell migration and invasion by destabilizing mRNA for calcium-binding protein S100A11. *RNA Biol.* **14**, 1418–1430.
  90. Hu T., Lu Y.R. (2015) BCYRN1, a c-MYC-activated long non-coding RNA, regulates cell metastasis of non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell Int.* **15**, 36.
  91. Singh R., Gupta S.C., Peng W.X., Zhou N., Pochampally R., Atfi A., Watabe K., Lu Z., Mo Y.Y. (2016) Regulation of alternative splicing of Bcl-x by BC200 contributes to breast cancer pathogenesis. *Cell Death Dis.* **7**, e2262.
  92. Booy E.P., McRae E.K., Ezzati P., Choi T., Guskovsky D., McKenna S.A. (2018) Comprehensive analysis of the BC200 ribonucleoprotein reveals a reciprocal regulatory function with CSDE1/UNR. *Nucl. Acids Res.* **46**, 11575–11591.
  93. Lee K., Kunkeaw N., Jeon S.H., Lee I., Johnson B.H., Kang G.Y., Bang J.Y., Park H.S., Lee-layuwat C., Lee Y.S. (2011) Precursor miR-886, a novel noncoding RNA repressed in cancer, associates with PKR and modulates its activity. *RNA.* **17**, 1076–1089.
  94. Lee Y.S., Bao X., Lee H.H., Jang J.J., Saruuldalai E., Park G., Im W.R., Park J.L., Kim S.Y., Shin S., Jeon S.H., Kang S., Lee H.S., Lee J.S., Zhang K., Park E.J., Kim I.H., Lee Y.S. (2021) Nc886, a novel suppressor of the type I interferon response upon pathogen intrusion. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 2003.
  95. Saruuldalai E., Park J., Kang D., Shin S.P., Im W.R., Lee H.H., Jang J.J., Park J.L., Kim S.Y., Hwang J.A., Kim Y.D., Lee J.H., Park E.J., Lee Y.S., Kim I.H., Lee S.J., Lee Y.S. (2022) A host non-coding RNA, nc886, plays a pro-viral role by promoting virus trafficking to the nucleus. *Mol. Ther. Oncolytics.* **24**, 683–694.
  96. Di Ruocco F., Basso V., Rivoire M., Mehlen P., Ambati J., De Falco S., Tarallo V. (2018) Alu RNA accumulation induces epithelial-to-mesenchymal transition by modulating miR-566 and is associated with cancer progression. *Oncogene.* **37**, 627–637.
  97. Kaneko H., Dridi S., Tarallo V., Gelfand B.D., Fowler B.J., Cho W.G., Kleinman M.E., Ponicsan S.L., Hauswirth W.W., Chiodo V.A., Kariko K., Yoo J.W., Lee D.K., Hadziahmetovic M., Song Y., Misra S., Chaudhuri G., Buaas F.W., Braun R.E., Hinton D.R., Zhang Q., Grossniklaus H.E., Provis J.M., Madigan M.C., Milam A.H., Justice N.L., Albuquerque R.J., Blandford A.D., Bogdanovich S., Hirano Y., Witt J., Fuchs E., Littman D.R., Ambati B.K., Rudin C.M., Chong M.M., Provost P., Kugel J.F., Goodrich J.A., Dunaief J.L., Baffi J.Z., Ambati J. (2011) DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature.* **471**, 325–330.
  98. Tarallo V., Hirano Y., Gelfand B.D., Dridi S., Kerur N., Kim Y., Cho W.G., Kaneko H., Fowler B.J., Bogdanovich S., Albuquerque R.J., Hauswirth W.W., Chiodo V.A., Kugel J.F., Goodrich J.A., Ponicsan S.L., Chaudhuri G., Murphy M.P., Dunaief J.L., Ambati B.K., Ogura Y., Yoo J.W., Lee D.K., Provost P., Hinton D.R., Nunez G., Baffi J.Z., Kleinman M.E., Ambati J. (2012) DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell.* **149**, 847–859.
  99. Danzeiser D.A., Urso O., Kunkel G.R. (1993) Functional characterization of elements in a human U6 small nuclear RNA gene distal control region. *Mol. Cell Biol.* **13**, 4670–4678.
  100. Dieci G., Fiorino G., Castelnuovo M., Teichmann M., Pagano A. (2007) The expanding RNA polymerase III transcriptome. *Trends Genet.* **23**, 614–622.
  101. Murphy S., Yoon J.B., Gerster T., Roeder R.G. (1992) Oct-1 and Oct-2 potentiate functional interactions of a transcription factor with the proximal sequence element of small nuclear RNA genes. *Mol. Cell Biol.* **12**, 3247–3261.
  102. Ramsay E.P., Vannini A. (2018) Structural rearrangements of the RNA polymerase III machinery during tRNA transcription initiation. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* **1861**, 285–294.
  103. Mittal V., Ma B., Hernandez N. (1999) SNAP(c): a core promoter factor with a built-in DNA-binding damper that is deactivated by the Oct-1 POU domain. *Genes Dev.* **13**, 1807–1821.
  104. Mittal V., Hernandez N. (1997) Role for the amino-terminal region of human TBP in U6 snRNA transcription. *Science.* **275**, 1136–1140.
  105. Ma B., Hernandez N. (2001) A map of protein-protein contacts within the small nuclear RNA-activating protein complex SNAPc. *J. Biol. Chem.* **276**, 5027–5035.
  106. Mittal V., Cleary M.A., Herr W., Hernandez N. (1996) The Oct-1 POU-specific domain can stimulate small nuclear RNA gene transcription by stabilizing the basal transcription complex SNAPc. *Mol. Cell Biol.* **16**, 1955–1965.
  107. Zhao X., Pendergrast P.S., Hernandez N. (2001) A positioned nucleosome on the human U6 promoter allows recruitment of SNAPc by the Oct-1 POU domain. *Mol. Cell.* **7**, 539–549.

108. Kowalski M.P., Krude T. (2015) Functional roles of non-coding Y RNAs. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **66**, 20–29.
109. Christov C.P., Trivier E., Krude T. (2008) Noncoding human Y RNAs are overexpressed in tumours and required for cell proliferation. *Br. J. Cancer.* **98**, 981–988.
110. Tolkach Y., Niehoff E.M., Stahl A.F., Zhao C., Kristiansen G., Muller S.C., Ellinger J. (2018) YRNA expression in prostate cancer patients: diagnostic and prognostic implications. *World J. Urol.* **36**, 1073–1078.
111. Appaiah H.N., Goswami C.P., Mina L.A., Badve S., Sledge G.W. Jr., Liu Y., Nakshatri H. (2011) Persistent upregulation of U6:SNORD44 small RNA ratio in the serum of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* **13**, R86.
112. Gouge J., Satia K., Guthertz N., Widya M., Thompson A.J., Cousin P., Dergai O., Hernandez N., Vannini A. (2015) Redox signaling by the RNA polymerase III TFIIB-related factor Brf2. *Cell.* **163**, 1375–1387.
113. Massone S., Vassallo I., Fiorino G., Castelnuovo M., Barbieri F., Borghi R., Tabaton M., Robello M., Gatta E., Russo C., Florio T., Dieci G., Cancedda R., Pagano A. (2011) 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease. *Neurobiol. Dis.* **41**, 308–317.
114. Massone S., Ciarlo E., Vella S., Nizzari M., Florio T., Russo C., Cancedda R., Pagano A. (2012) NDM29, a RNA polymerase III-dependent non coding RNA, promotes amyloidogenic processing of APP and amyloid beta secretion. *Biochim. Biophys. Acta.* **1823**, 1170–1177.
115. Ciarlo E., Massone S., Penna I., Nizzari M., Gigoni A., Dieci G., Russo C., Florio T., Cancedda R., Pagano A. (2013) An intronic ncRNA-dependent regulation of SORL1 expression affecting Aβ formation is upregulated in post-mortem Alzheimer's disease brain samples. *Dis. Model. Mech.* **6**, 424–433.
116. Penna I., Vassallo I., Nizzari M., Russo D., Costa D., Menichini P., Poggi A., Russo C., Dieci G., Florio T., Cancedda R., Pagano A. (2013) A novel snRNA-like transcript affects amyloidogenesis and cell cycle progression through perturbation of Fe65L1 (APBB2) alternative splicing. *Biochim. Biophys. Acta.* **1833**, 1511–1526.
117. Lopez-Flores I., Garrido-Ramos M.A. (2012) The repetitive DNA content of eukaryotic genomes. *Genome Dyn.* **7**, 1–28.
118. Bonhoure N., Byrnes A., Moir R.D., Hodroj W., Preitner F., Praz V., Marcelin G., Chua S.C. Jr., Martinez-Lopez N., Singh R., Moullan N., Auwerx J., Willemin G., Shah H., Hartil K., Vaitheesvaran B., Kurland I., Hernandez N., Willis I.M. (2015) Loss of the RNA polymerase III repressor MAF1 confers obesity resistance. *Genes Dev.* **29**, 934–947.
119. Chiu Y.H., Macmillan J.B., Chen Z.J. (2009) RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway. *Cell.* **138**, 576–591.
120. Carter-Timofte M.E., Hansen A.F., Christiansen M., Paludan S.R., Mogensen T.H. (2019) Mutations in RNA polymerase III genes and defective DNA sensing in adults with varicella-zoster virus CNS infection. *Genes Immun.* **20**, 214–223.

## REGULATION OF TRANSCRIPTION BY RNA POLYMERASE III PROMOTORS IN NORM AND PATHOLOGY

A. M. Schwartz<sup>1,2</sup>, K. A. Tatosyan<sup>1,3</sup>, D. V. Stasenko<sup>1</sup>, D. A. Kramerov<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup>Department of Human Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Haifa, Haifa, 3498838, Israel

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, 31096 Israel

\*e-mail: kramerov@eimb.ru

RNA polymerase III synthesizes a wide range of non-coding RNAs shorter than 400 nucleotides in length. These RNAs are involved in protein synthesis (tRNA, 5S rRNA, and 7SL RNA), maturation and splicing of different types of RNA (RPR, MRP RNA, and U6 snRNA), regulation of transcription (7SK RNA), replication (Y RNA), and intracellular transport (vault RNA). BC200 and BC1 RNA genes are transcribed by RNA polymerase III in neurons only where these RNAs regulate protein synthesis. Mutations in the regulatory elements of the genes transcribed by RNA polymerase III as well as in transcription factors of this RNA polymerase are associated with the development of a number of diseases, primarily oncological and neurological. In this regard, the mechanisms of regulation of the expression of the genes containing various RNA polymerase III promoters were actively studied. This review describes the structural and functional classification of polymerase III promoters, as well as the factors involved in the regulation of promoters of different types. A number of examples demonstrate the role of the described factors in the pathogenesis of human diseases.

**Keywords:** RNA polymerase III, genes, promoters, transcription factors, non-coding RNA, mammals, human pathologies