

Различия в количестве генов lncRNAs вокруг гипофизарно-гонадных генов у человека и мыши

Буланов И.*, Абрамов О., Шкурят Т.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

* ibulanov@sfnedu.ru

Ключевые слова: lncRNAs; гипофизарно-гонадные гены; фолликулогенез; UCSC; NONCODE

Мотивация и цель: Репродуктивная функция человека и животных зависит от комплексных, но строго предопределенных гипофизарно-гонадных взаимодействий. Фолликулогенез – сложный и многоэтапный процесс, предшествующий овуляции. Однако начало периода полового созревания, число одновременно созревающих доминантных фолликулов, а также число детенышей в помете существенно различаются у разных видов животных. Это эволюционно закрепленные признаки, относящиеся к стойким морфофизиологическим характеристикам вида. Например, у мыши одновременно овулирует более 8 фолликулов, начиная с 2-месячного возраста животного, а у человека – один, сначала пубертатного возраста. Таким образом, гены гипофизарно-гонадной оси у разных животных начинают экспрессироваться в различное время и с существенно разным уровнем экспрессии. С другой стороны, известно, что длинные некодирующие РНК (lncRNAs), являясь жизненно важными агентами внутриклеточной геномной регуляторной сети, влияют на различную жизнедеятельность клеток и экспрессию генов. lncRNA действует как молекулярная приманка, молекулярный сигнал и молекулярный каркас в организме посредством молекулярного руководства [1]. Ранее было показано, что lncRNAs регулируют развитие фолликулов и атрезию, синтез и секрецию местных гормонов яичников, а также влияют на количество фолликулов и качество ооцитов [2].

Целью данной работы было изучение особенностей структуры генов гонадотропных гормонов передней доли гипофиза – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – *FSHB*, и лютеинизирующего гормона (ЛГ) – *LHB*, а также генов их рецепторов (*FSHR* и *LHCGR*) и проведение биоинформатического поиска локализации длинных некодирующих РНК в окрестностях этих генов у человека и мыши.

Методы и алгоритмы: Для изучения структуры генов и получения предшествующих и последующих последовательностей использовался UCSC Genome Browser [3] и референсные геномы hg38 и mm39. Для получения последовательностей известных генов lncRNAs использовалась база данных NONCODE [4]. Для поиска локализации полученных последовательностей lncRNAs в области 1000 нуклеотидов до гена и 1000 нуклеотидов после использовался инструмент BLAST.

Результаты: Рассмотрев гены гипофизарно-гонадной оси у человека и мыши, мы выявили практически схожие характеристики: длина гена *LHB* у человека и мыши составляет 1112 и 1078 нуклеотидов соответственно. Длина гена *FSHB* у человека и мыши – 4181 и 3517 нуклеотидов соответственно. Длина гена *LHCGR* – 68951 и

54703 нуклеотида соответственно. Длина гена *FSHR* – 192359 и 215724 нуклеотида соответственно.

Число экзонов в генах *LHB* и *FSHB* у человека и мыши – 3. Ген *LHCGR* у человека и мыши содержит по 11 экзонов, ген *FSHR* – по 10 экзонов. Процентный GC состав демонстрирует также схожие значения у человека и мыши: ген *LHB* содержит 64.12 и 59.56 % GC соответственно. Ген *FSHB* – 36.71 и 37.28 % GC соответственно. Ген *LHCGR* содержит по 40.86 и 44.42 % GC соответственно. Ген *FSHR* содержит по 39.06 и 40.33 % GC соответственно.

Несмотря на схожие структурные характеристики генов гипофизарно-гонадной оси у человека и мыши, их проксимальные окружающие последовательности (1000 нуклеотидов до гена и 1000 нуклеотидов после гена) содержат разное количество генов lncRNAs: вокруг гена *LHB* обнаруживается более чем двукратное преобладание генов днРНК у человека по сравнению с мышью (более 100 против 51 соответственно). Вокруг гена *FSHR* количество lncRNAs генов у человека превышает более чем в четыре раза количество генов lncRNAs у мыши (более 100 против 59 соответственно). Вокруг гена *FSHR* количество генов lncRNAs более чем в 1.55 раза выше, чем у мыши (92 против 59 соответственно). Вокруг гена *LHCGR* пропорция количества генов lncRNAs сохраняется – приблизительно 1:1.

Выводы: Существенные различия в количестве длинных некодирующих РНК вокруг генов гонадо-гипофизарной оси у животных с разной манифестацией периода полового созревания и числом одновременно созревающих доминантных фолликулов, свидетельствуют об их возможной важной роли в регуляции этих процессов.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 23-15-00464.

The differences in the number of lncRNAs genes around pituitary gonadal genes in humans and mice

Bulanov I.*, Abramov O., Shkurat T.

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

* ibulanov@sfedu.ru

Key words: lncRNAs; pituitary gonadal genes; folliculogenesis; UCSC; NONCODE

Motivation and Aim: The reproductive function of humans and animals depends on complex, but strictly predetermined pituitary-gonadal interactions. Folliculogenesis is a complex and multi-stage process preceding ovulation. However, the onset of puberty, the number of simultaneously maturing dominant follicles, as well as the number of cubs in the litter are significantly different in different animal species. These are evolutionarily fixed features related to the persistent morpho-physiological characteristics of the species. For example, in a mouse, more than 8 follicles are ovulating at the same time, starting from the age of 2 months of the animal, and in a human, one is at first puberty. Thus, the genes of the pituitary-gonadal axis in different animals begin to be expressed at different times, and with significantly different levels of expression. On the other hand, it is known that long non-coding RNAs (lncRNAs),

being vital agents of the intracellular gene regulatory network, affect various cell vital functions and gene expression. lncRNA acts as a molecular decoy, molecular signal, and molecular scaffold in the body through molecular guidance [1]. It has previously been shown that lncRNAs regulate follicle development and atresia, synthesis and secretion of local ovarian hormones, and also affect the number of follicles and the quality of oocytes [2].

The purpose of this work was to study the structural features of the genes of gonadotropic hormones of the anterior pituitary gland – follicle stimulating hormone (FSH) – *FSHB*, and luteinizing hormone (LH) – *LHB*, as well as their receptor genes (*FSHR* and *LHCGR*), and to conduct a bioinformatic search for the localization of long non-coding RNAs in the vicinity of these genes in humans and mice.

Methods and Algorithms: To study the structure of genes and obtain the preceding and subsequent sequences, the UCSC Genome Browser [3] and the reference genomes hg38 and mm39 were used. The NONCODE database [4] was used to obtain sequences of known lncRNAs genes. The BLAST tool was used to search for localization of the obtained lncRNAs sequences in the region of 1000 nucleotides before the gene and 1000 nucleotides after.

Results: After examining the genes of the pituitary-gonadal axis in humans and mice, almost similar characteristics were revealed: the length of the *LHB* gene in humans and mice is 1112 and 1078 nucleotides, respectively. The length of the *FSHB* gene in humans and mice is 4181 and 3517 nucleotides, respectively. The length of the *LHCGR* gene is 68951 and 54703 nucleotides, respectively. The length of the *FSHR* gene is 192359 and 215724 nucleotides, respectively. The number of exons in the *LHB* and *FSHB* genes in humans and mice is 3. The *LHCGR* gene in humans and mice contains 11 exons each, the *FSHR* gene contains 10 exons each. The percentage GC composition also demonstrates similar values in humans and mice: the *LHB* gene contains 64.12 and 59.56 % GC, respectively. The *FSHB* gene is 36.71 and 37.28 % GC, respectively. The *LHCGR* gene contains 40.86 and 44.42 % GC, respectively. The *FSHR* gene contains 39.06 and 40.33 % GC, respectively. Despite the similar structural characteristics of the pituitary-gonadal axis genes in humans and mice, their proximal surrounding sequences (1000 nucleotides before the gene and 1000 nucleotides after the gene) contain a different number of lncRNAs genes: around the *LHB* gene, there is more than a twofold predominance of dnRNA genes in humans than in mice (more than 100, versus 51, accordingly). Around the *FSHR* gene, the number of lncRNAs genes in humans exceeds by more than four times the number of lncRNAs genes in mice (more than 100 versus 59, respectively). Around the *FSHB* gene, the number of lncRNAs genes is more than 1.55 times that of the mouse (92 versus 59, respectively). Around the *LHCGR* gene, the proportion of the number of lncRNAs genes remains approximately 1:1.

Conclusion: Significant differences in the number of long non-coding RNAs around the genes of the gonado pituitary axis in animals with different manifestations of puberty and the number of simultaneously maturing dominant follicles indicate their possible important role in regulating these processes.

Funding: The research was carried out with the financial support of the grant of the Russian Science Foundation (RNF) No. 23-15-00464.

Список литературы/References

1. He C., Wang K., Gao Y., Wang C., Li L., Liao Y., Hu K., Liang M. Roles of noncoding RNA in reproduction. *Front Genet.* 2021;12:777510. doi 10.3389/fgene.2021.777510
2. Lv Z., Lv Z., Song L., Zhang Q., Zhu S. Role of lncRNAs in the pathogenic mechanism of human decreased ovarian reserve. *Front Genet.* 2023;14:1056061. doi 10.3389/fgene.2023.1056061
3. Nassar L.R, Barber G.P, Benet-Pagès A., Casper J., Clawson H., Diekhans M., Fischer C., Gonzalez J.N., Hinrichs A.S., Lee B.T., Lee C.M., Muthuraman P., Nguy B., Pereira T., Nejad P., Perez G., Raney B.J., Schmelter D., Speir M.L., Wick B.D., Zweig A.S., Haussler D., Kuhn R.M., Haeussler M., Kent W.J. The UCSC genome browser database: 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D1188-D1195. doi 10.1093/nar/gkac1072.
4. Fang S., Zhang L., Guo J., Niu Y., Wu Y., Li H., Zhao L., Li X., Teng X., Sun X., Sun L., Zhang M.Q., Chen R., Zhao Y. NONCODEV5: a comprehensive annotation database for long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D308-D314. doi 10.1093/nar/gkx1107