**Взаимодействие AP-эндонуклеазы 1 человека с модифицированными фрагментами промотора гена *hTERT
Новоселов К.А.1, Дятлова Е.А.2, Ерошенко Д.А.2, Савицкая В.Ю.1****Студент 6 курса**1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет Москва, Россия
2Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия
E-mail:* *kir98alekc@mail.ru*

В ходе каждого клеточного деления концевые участки хромосом, теломеры, сокращаются на 3–6 нуклеотидов. Теломераза – фермент, добавляющий определённую последовательность (TTAGGG в случае позвоночных) к теломерным повторам, активный в стволовых, половых и раковых клетках. Мутации в промоторе гена теломеразной обратной транскриптазы (*TERT*) человека встречаются при множественных видах рака и часто представлены заменами G>A матричной цепи в позициях 124, 146 и двойной заменой 138/139 относительно стартового кодона. Полагают, что данные мутации образуют сайт связывания факторов семейства ETS, действие которых повышает экспрессию гена *TERT* [1].

Известно, что G-мотивы матричной цепи промотора *TERT* способны образовывать неканоничную G-квадруплексную структуру (G4) [2]. Мы предположили, что закрепление описанных неудаляемых тканеспецифичных мутаций может быть результатом снижения эффективности работы систем репарации ДНК в области G4. Для проверки этой гипотезы было изучено взаимодействие фермента эксцизионной репарации оснований (BER) апурин-апиримидиновой (AP-) эндонуклеазы 1 человека (hAPE1) с модельными фрагментами промотора *hTERT*, содержащими замены G>F (где F – 1,2-дидезоксирибоза, устойчивый к спонтанному β-элиминированию аналог AP-сайта) в различных положениях, соответствующих “драйверным” мутациям.

В первую очередь мы определили влияние положения замены G>F в матричной цепи промотора *hTERT* на гидролитическую активность hAPE1 в условиях формирования квадруплекса. Степень гидролиза субстратов варьировалась от 70 до 10%, убывая в ряду: 138 > 138,139 > 146 > 139 > 124. Описанная тенденция сохранялась по крайней мере во временном интервале от 2 до 60 мин. Однако сродство hAPE1 к изучаемым фрагментам ДНК, охарактеризованное константами диссоциации комплексов с помощью измерения интерференции слоя биомолекул, практически не зависело от положения остатка F. Методом кругового дихроизма было показано, что все модельные фрагменты формируют параллельный G4. Введение единичного остатка F понижает термическую стабильность G4 на 2-5 °C. В условиях, которые не способствуют образованию квадруплексных структур, активность hAPE1 существенно возрастает и не зависит от положения модификации.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что закрепление мутаций в промоторе гена *hTERT*, особенно в позиции 124 относительно стартового кодона, может быть результатом сниженной эффективности работы системы BER.

*Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-14-00161).*

**Литература**

1. Pavlova A. V. *et. al.* G-Quadruplex Formed by the Promoter Region of the hTERT Gene: Structure-Driven Effects on DNA Mismatch Repair Functions // Biomedicines. 2022. Vol. 10. P. 1871.

2. Wang K. *et. al.* TERT promoter mutations are associated with distant metastases in upper tract urothelial carcinomas and serve as urinary biomarkers detected by a sensitive castPCR // Oncotarget. 2014. Vol. 5. P. 12428–12439.