**8-Оксогуанин в составе G-богатых мотивов: влияние на структуру ДНК и функционирование гликозилазы OGG1 человека**

***Сныга В.Г.1, Дятлова Е.А.2, Ерошенко Д.А.2, Савицкая В.Ю1***

*Студент, 6 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*2Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,*

*Новосибирск, Россия*

*E-mail:* [*snyga.viktoria000@gmail.com*](mailto:snyga.viktoria000@gmail.com)

Одно из самых распространенных окисленных оснований ДНК – 8-оксогуанин (8-oxoGua), мутагенный потенциал которого характеризуется способностью ДНК-полимераз встраивать A напротив окисленного G [1]. Закреплению мутаций препятствует эксцизионная репарация оснований (BER), которая в клетках эукариот реализуется с помощью бифункциональной 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы OGG1 [2]. G-богатые мотивы, формирующие квадруплексные структуры (G4), часто присутствуют в регуляторных областях генома. Модификации G в таких последовательностях ассоциируютcя с онкологическими заболеваниями.

Объекты исследования - последовательность промотора гена обратной транскриптазы теломеразы человека (*hTERT*), формирующая тандемный параллельный квадруплекс, а также последовательность (GGGT)4, образующая один параллельный квадруплекс, встречающийся в промоторах многих генов. Возможно, модификация гуанина в этих областях может влиять на эффективности работы BER и приводить к возникновению и закреплению мутаций.

Цель данной работы – установление влияния 8-oxoG в составе G-богатых последовательностей на формирование квадруплекса и функционирование OGG1.

Мутации в промоторе гена *hTERT* чаще всего представлены заменами G>A в 124, 138, 139, 146 и двойной заменой в 138/139 положении относительно стартового кодона. Были получены пять 96-звенных фрагментов промотора, в каждом из которых в одно из этих положений введен(ы) 8-oxo-2ꞌdG. Методом спектроскопии кругового дихроизма показана способность олигонуклеотидов формировать параллельный квадруплекс независимо от положения модификации. Тем не менее, удаление 8-oxoGua белком OGG1 из положений 138/139 происходило наиболее эффективно, так же, как и индивидуально из положений 138 и 139. Значительное снижение активности OGG1 было зафиксировано для положений 124 и 146. В условиях, не способствующих образованию G4, эффективность удаления модификации также зависела от ее положения в G-трактах.

В последовательности (GGGT)4 эффективность удаления окисленного гуанина OGG1 в каждом из шести 41-звенных фрагментов с единичной заменой 8-oxo-2ꞌdG не превышала 10% по сравнению с контрольным субстратом.

Таким образом, возникновение 8-oxoGua в G-богатых областях незначительно влияет на формирование G4 в ДНК, что затрудняет удаление модификации белком OGG1 как внутри мультиквадруплексной структуры, так и одного параллельного квадруплекса. Возникновение 8-oxoG в позициях 124 и 146 может стать причиной закрепления мутации промоторе *hTERT*.

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

**Литература**

1. Yudkina A.V., Shilkin E.S., Endutkin A.V., Makarova A.V., Zharkov D.O. Reading and misreading 8-oxoguanine, a paradigmatic ambiguous nucleobase // Crystals. 2019. Vol. 9. P. 269.
2. Ендуткин А.В., Жарков Д.О. GO-система: путь репарации ДНК для борьбы с окислительными повреждениями // Молекуляр. биология. 2021. Т. 55. С. 223-242.