

Влияние системы эксцизионной репарации оснований на закрепление мутаций в промоторе гена TERT человека**Песковацкова Елизавета Сергеевна***Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: elizavetapeskovatskova@gmail.com

Наиболее распространенным повреждением dG, которое образуется под действием активных форм кислорода, является 8-оксогуанин (8-охоG). В процессе репликации ДНК эукариотические ДНК-полимеразы с высокой вероятностью встраивают напротив поврежденного dG различные dA, что приводит к мутациям [1].

Объектом нашего исследования является промотор гена обратной транскриптазы теломеразы человека (*hTERT*). Мутации dG>dA в промоторе *hTERT* в матричной цепи в позициях -124, -146 относительно стартового кодона ассоциированы с такими видами рака как уротелиальная карцинома, меланома, глиобластома, а в позициях -138 и -139 встречаются в раковых клетках кожи [2].

Мы предположили, что закрепление указанных мутаций в промоторе *hTERT* может быть связано с: 1) мутациями в гене фермента 8-оксо-ДНК-гликозилазы (OGG1) из системы эксцизионной репарации оснований, ответственного за узнавание и удаление 8-охоG, которые могут влиять на его активность; 2) низкой эффективностью функционирования нативной OGG1 в определенных позициях промотора *hTERT*.

Согласно базе данных IGCC, замена dG>dA в позиции -124 *hTERT* встречается практически во всех рассмотренных видах рака, а в положении -146 преобладает над -124 в геномах больных меланомой и аденокарциномой кожи. Замены в положениях -138 и -139 присутствовали только в геномах больных меланомой. Исходя из файлов с простыми соматические мутациями пациентов с онкологическими заболеваниями, наибольший процент пациентов, имеющих одновременно мутации в указанных позициях *hTERT* и в гене OGG1, мы обнаружили среди больных меланомой и аденокарциномой кожи (21% и 8% соответственно). Анализ найденных нуклеотидных замен в OGG1 программой VEP показал, что они не приводят к изменению аминокислотной последовательности фермента OGG1, но влияют на аминокислотную последовательность белков SAMK1, TADA3 и BRPF1.

Мы проанализировали эффективность удаления остатка 8-охоG из позиций -124, -146, -138, -139 (относительно старт-кодона) матричной цепи *hTERT*-промотора ферментом OGG1 *in vitro*. Способность OGG1 удалять 8-охоG из позиций -124 и -146, но не -138, -139, была резко снижена. Такой результат может быть связан с возможностью образования G-квадруплексной структуры в этом районе *hTERT*-промотора.

Таким образом, закрепление мутаций dG>dA в позициях -124 и -146 *hTERT*-промотора может быть результатом возникновения 8-охоG и низкой эффективностью его удаления белком OGG1. Тем не менее, корреляция между наличием мутаций в гене OGG1 и наличием мутаций в указанных позициях *hTERT*-промотора отсутствует.

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

Источники и литература

- 1) Simon Aleksič, Peter Podbevšek, Janez Plavec. 8-Oxoguanine Forms Quartets with a Large Central Cavity // Biochemistry 2022. Vol. 61. P. 2390-2397

- 2) 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. – Т. 10. – №. 8. – С. 1871.