

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

Научный руководитель – Кубарева Елена Александровна

Грек Д.А.¹, Сныга В.Г.², Савицкая В.Ю.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: dashechka.grek@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химии природных соединений, Москва, Россия, *E-mail: snyga.viktoria000@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химии природных соединений, Москва, Россия, *E-mail: svk1896@mail.ru*

Окислительный стресс повышает уровень клеточного редокс-потенциала, что приводит к окислению dG до 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина (8-охоG), вызывающего онкологические заболевания [2]. G-богатые последовательности ДНК, способные образовывать G-квадруплексы, особенно подвержены такому окислению. Сниженная активность ферментов эксцизионной системы репарации (BER), а именно бифункциональной 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (OGG1), может способствовать возникновению и закреплению мутаций [1].

Цель данной работы заключалась в установлении влияния 8-охоG в составе 41-звенных G-богатых последовательностей на структуру квадруплекса и на функционирование OGG1.

Объект исследования – последовательность, формирующая параллельный квадруплекс мотива (GGGT)₄ и встречающаяся в теломерных областях и промоторах различных генов.

Были сконструированы 41-звенные системы, представляющие собой параллельный квадруплекс мотива (GGGT)₄ и содержащие модификацию 8-охоG в первом, втором G-трактах (положения - 14, 15, 16 и 18, 19, 20 соответственно) и в третьем, четвертом трактах (положения - 22, 23, 24 и 26, 27, 28 соответственно).

Методом спектроскопии кругового дихроизма показано образование G4 параллельного типа для всех одноцепочечных 41-звенных олигонуклеотидов, за исключением позиций модификаций 15, 19, 23 и 27, которые дестабилизируют формирование G4. Удаление 8-охоG ферментом OGG1 происходило по одинаковому принципу для всех тетрад G-квадруплекса, средние положения G репарировались хуже, чем боковые. Степень удаления 8-охоG ферментом OGG1 из двухцепочечных систем оказалась выше, чем из одноцепочечных ДНК-фрагментов, что свидетельствует о влиянии G4 на функционирование OGG1.

На примере сконструированных олигонуклеотидов было показано, что положение 8-охоG влияет на образование G-квадруплекса в G-богатых мотивах, а также на эффективность узнавания и удаления этой мутации из G-квадруплекса ферментом OGG1.

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

Источники и литература

- 1) Fleming A.M., Ding Y., Burrows C.J. Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2017. Vol. 114, № 10. P. 2604–2609.
- 2) Nahm J.Y., Park J., Jang E.S., Chi S.W. 8-Oxoguanine: from oxidative damage to epigenetic and epitranscriptional modification // Exp Mol Med. 2022. Vol. 54, № 10. P. 1626–1642.