

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ СО РАН



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ОТ МИКРОБИОЛОГИИ
К ГЕНЕТИЧЕСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ»

Новосибирск, 22–25 сентября 2023 г.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

НОВОСИБИРСК
2023

УДК 579, 602.6

ББК 28

От микробиологии к генетическим технологиям. Материалы всероссийской конференции. Новосибирск, 22–25 сентября 2023 г. – Новосибирск. ООО «Офсет-ТМ». 2023. 166 стр.

Сборник содержит материалы научной конференции «От микробиологии к генетическим технологиям».

Сборник предназначен для широкого круга биохимиков, специалистов в молекулярной и клеточной биологии, микробиологии, биотехнологии.

Механизм прохождения модифицированных АП-сайтов ДНК-полимеразами

Юдкина А. В.^{1,2}, Жарков Д. О.^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Апурин-апиримидиновые сайты (АП-сайты) — наиболее частые повреждения ДНК, которые образуются за счет спонтанного гидролиза *N*-гликозидной связи. В геноме человека они возникают в количестве около 20000 на клетку за день при нормальном клеточном метаболизме, и это количество увеличивается при генотоксическом стрессе. АП-сайты — высокотоксичные и высокомутагенные повреждения ввиду отсутствия кодирующих свойств и сильного блокирования ДНК-полимераз. Кроме того, они охотно реагируют с нуклеофильными группами, в результате чего может образовываться широкий спектр других производных повреждений, мутагенный потенциал которых неизвестен.

Так как ДНК постоянно ассоциирована с широким набором разнообразных белков, АП-сайты охотно образуют ДНК-белковые сшивки (ДБС), взаимодействие которых с репликативным аппаратом не до конца выяснено. Репарация ДБС в клетке сопряжена с протеолитической деградацией белковой части до небольшого пептида, который предположительно должен проходиться ДНК-полимеразами, однако взаимодействие ДНК-полимераз с АП-сайтами, конъюгированными с пептидами, еще не охарактеризовано. Кроме того, АП-сайты в клетке постоянно окружены низкомолекулярными нуклеофильными соединениями, в частности, полиаминами. Возможность модификации АП-сайтов нуклеофильными агентами используется в терапии онкологических заболеваний. Так, например, метоксиамин — низкомолекулярное соединение, которое проходит вторую стадию клинических испытаний как сенсibilизатор при химиотерапии благодаря способности модифицировать АП-сайты, что ингибирует репарацию, однако его кодирующие свойства и способность блокировать ДНК-полимеразы не изучены.

В рамках работы исследована возможность модификации АП-сайтов нуклеофильными соединениями, получены и охарактеризованы аддукты АП-сайтов с белками, пептидами, полиаминами и ксенобиотиками (метоксиамином). Используя классические биохимические и биокаталитические методы, были охарактеризованы блокирующие свойства и мутагенный потенциал перечисленных модифицированных АП-сайтов в сравнении с мутагенным потенциалом натуральных альдегидных и синтетических (тетрагидрофурановых) АП-сайтов при синтезе ДНК-полимеразами разных семейств.

Таким образом, показано, что АП-сайты модифицируются нуклеофильными агентами, что меняет не только их мутагенные свойства при синтезе ДНК-полимеразами, но и оказывает большое влияние на механизмы репарации.

Работа поддержана грантами РНФ 23-74-10040 (анализ натуральных и синтетических АП-сайтов) и 21-74-00061 (анализ аддуктов АП-сайтов).