

Влияние окислительного повреждения охoG на стабильность дуплексов ДНК

Д. Насонов^{1,3}, С. Овчеренко^{1,3}, А. Шернюков¹, А. Ендуткин², Д. Жарков^{2,3}, Е. Багрянская¹

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

² Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

³ Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 1

E-mail: d.nasonov@g.nsu.ru

ДНК живых организмов постоянно повреждается и без хорошо отлаженной системы репарации накопление повреждений может привести к развитию рака, различным наследственным заболеваниям и преждевременному клеточному старению. Следовательно, изучение процессов, моделирующих репарацию ДНК, является актуальной задачей.

Одним из наиболее распространенных повреждений ДНК является 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-оксогуанин, охoG), образующееся в результате модификации гуанина активными формами кислорода [1]. Цель данной работы – получить информацию о кинетике процесса открытия-закрытия поврежденных пар оснований и определить, как их наличие влияет на термодинамическую стабильность дуплексов ДНК. В работе рассмотрены дуплексы ДНК, содержащие «неправильные» пары охoG:C, G:A и охoG:A. Результаты исследования могут быть полезными для изучения механизма раннего распознавания повреждения охoG гликозилазами ДНК.

Химический обмен иминопротонов в ДНК с протонами воды, наблюдаемый в спектрах ЯМР, связан с процессом открытия-закрытия пар оснований. Информацию о кинетике последнего можно извлечь из зависимости константы скорости обмена от концентрации добавляемого катализатора обмена DFЕА. Для получения констант скорости обмена использовалась модифицированная методика ЯМР CLEANEX. Определены термодинамические свойства дуплексов, такие как температура и энтальпия плавления. Показано, что иминопротон пары охoG:A является существенно более доступным в открытом состоянии, чем в паре охoG:C [2]. Присутствие в дуплексе пары охoG:A оказывает бóльший термодинамически дестабилизирующий эффект, чем пары охoG:C. Эти отличия могут играть важную роль в процессе поиска повреждения охoG гликозилазами ДНК.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (21-14-00219).

Литература

[1] von Sonntag C. – Berlin - Heidelberg: Springer, 2006. – 523 с.

[2] S. Ovcherenko, A. Shemyukov, D. Nasonov, et. all, Journal of the American Chemical Society 2023 145 (10), 5613-5617