

Ученые Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН) и Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ИХБФМ СО РАН) установили, что одно из главных повреждений ДНК ведет себя по-разному в зависимости от того, какие «буквы генома» его с разных сторон окружают. Полученные данные помогут лучше понять механизмы возникновения и предотвращения мутаций и усовершенствовать способы прогнозирования генетической предрасположенности к раку. Результаты исследования, поддержанного грантом Российского научного фонда, [опубликованы](#) в престижном международном журнале «Journal of the American Chemical Society».

Молекула ДНК – основной генетический материал в клетках человека – подвержена разным видам повреждения. Например, из-за того, что мы дышим кислородом, его активные формы, образующиеся в процессе метаболизма, могут окислять нашу ДНК, и азотистые основания – «буквы», которыми записаны инструкции в геноме – химически изменяются. В дальнейшем это вызывает мутации, которые приводят к раку и старению.

В число самых распространенных повреждений в ДНК входит 8-оксогуанин, возникающий при окислении одного из четырех нормальных оснований – гуанина. Если напротив гуанина в ДНК всегда стоит цитозин, то напротив 8-оксогуанина клеточными системами могут включаться либо цитозин, либо аденин, и второй случай приведет к мутации, если только специальная система репарации ДНК не исправит эту ситуацию. Дефекты генов, отвечающих за удаление 8-оксогуанина, значительно повышают риск развития онкологических заболеваний. Однако до сих пор точно не известно, как белки репарации ДНК узнают эту видоизмененную пару оснований.

Ученые НИОХ СО РАН и ИХБФМ СО РАН исследовали динамику пар нормального гуанина и 8-оксогуанина с цитозином и аденином с использованием продвинутых методов ядерного магнитного резонанса, которые раньше не использовались для изучения поврежденной ДНК.

«Метод CLEANEX-PM, который мы использовали, раньше применялся практически исключительно для исследования белков. Было несколько работ с нормальной ДНК, но для изучения повреждений мы использовали его впервые, для этого пришлось даже дорабатывать математический аппарат для интерпретации сигнала», — говорит руководитель исследования, доктор физико-математических наук профессор Е. Г. Багрянская. Оказалось, что 8-оксогуанин напротив аденина держится внутри двойной спирали ДНК гораздо хуже, чем если напротив него стоит цитозин. Поврежденное основание часто выворачивается из ДНК и становится видимым для белков репарации. И наоборот, в паре с цитозином и 8-оксогуанин, и обычный гуанин хорошо «спрятаны» внутри спирали, и для удаления поврежденного основания в такой ситуации потребуется совсем другой механизм узнавания. Эти результаты хорошо согласуются с тем, что пары 8-

оксогуанина с цитозином и аденином в клетке исправляются двумя совершенно разными белками.

«С тех пор, как 8-оксогуанин был открыт в середине 1980-х годов, он используется как биомаркер окислительного стресса в организме, и структура этого повреждения хорошо исследована, — рассказывает один из соавторов исследования, член-корреспондент РАН Д.О. Жарков. — Но оставалось много неясностей в том, как оно влияет на динамическое поведение молекулы ДНК, на изменение ее структуры во времени. Давно известно, что ДНК «дышит» — пары оснований время от времени на доли секунды раскрываются и закрываются обратно. Мы впервые экспериментально показали, что такое открытие и закрытие пар с 8-оксогуанином очень сильно зависит от того, какие основания расположены напротив повреждения и вокруг него».

Ученые добавляют, что знание структуры и динамики повреждений в ДНК – первый шаг на пути к тому, чтобы понимать механизмы их исправления на молекулярном уровне и на этой основе создавать средства для повышения стабильности генома в нормальных тканях и для разрушения ДНК в раковых клетках.