

**Каждую секунду каждая клетка нашего тела подвергается атакам химических и физических агентов, которые могут убить её или превратить в раковую. Нашу ДНК повреждает не только радиация, ультрафиолетовое излучение и опасные химикаты, но и вода и кислород. Для защиты генома от таких воздействий у человека имеются несколько систем репарации ДНК, которые исправляют повреждения и тем самым предотвращают их превращение в мутации. Сибирские ученые открыли новый вид повреждений ДНК и показали, как его можно исправлять. Работа поддержана грантом РФФ № 21-74-00061, результаты опубликованы в престижном международном журнале [Nucleic Acids Research](#).**

Со школы все помнят, что ДНК – основной носитель генетической информации – построена из отдельных «букв»-нуклеотидов, а они, в свою очередь, состоят из азотистого основания (аденина, гуанина, тимина или цитозина) и сахара-дезоксирибозы. Внимание биологов обычно привлекают основания, потому что именно ими в геноме записан «текст» – все инструкции, как жить организму. Однако, если говорить о повреждениях, им подвержены все части ДНК. Например, очень часто основание может теряться – его связь с сахаром разрывается, и в ДНК в этом месте остается только дезоксирибоза. Азотистые основания делятся на пурины (аденин и гуанин) и пиримидины (тимин и цитозин), поэтому такие повреждения, где оснований нет, называются апурин-апиримидиновыми сайтами, или просто АП-сайтами. Они очень мутагенны и токсичны для клетки, когда та начинает копировать свою ДНК перед делением — из-за отсутствия «буквы» аппарат репликации (удвоения ДНК) не знает, что именно нужно поставить напротив нее, и либо прекращает свою работу, либо включает произвольный нуклеотид, что с большой вероятностью вызывает мутацию.

Про существование АП-сайтов в ДНК известно уже около полувека, и пути их репарации довольно хорошо изучены. Однако только в последние годы ученые осознали, что эти поврежденные элементы в структуре ДНК могут легко реагировать с другими молекулами в живой клетке. Например, АП-сайты охотно образуют сшивки с разными белками, которые всегда в большом количестве связаны с ДНК. По сравнению с другими видами повреждений ДНК-белковые сшивки отличаются большими размерами, из-за чего мешают и репликации, и чтению генов. Поэтому их надо быстро репарировать. Для этого клетки используют специальные белки-протеазы, которые разрушают белковую часть сшивки, и в ДНК остается АП-сайт с пришитым коротким белковым кусочком – пептидом. А вот что происходит дальше – до сих пор оставалось непонятно.

В группе чл.-корр. РАН Д. О. Жаркова из Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН разработали способ получения сшивок пептидов с

АП-сайтом в ДНК и применили его для изучения мутагенных свойств таких повреждений и их репарации. Оказалось, что даже несмотря на пришивку к ДНК достаточно большого фрагмента белка, ДНК-полимеразы – ферменты, отвечающие за репликацию – воспринимают и просто АП-сайт, и пептидную сшивку примерно одинаково. Столкнувшись с повреждениями обоих видов, они на какое-то время останавливаются, но с некоторой эффективностью способны преодолевать его. Интересно, что разные полимеразы ведут себя по-разному – одни, несмотря на отсутствие «инструкции» в ДНК-матрице, упорно вставляют напротив этой точки аденин (или, реже, гуанин), а другие сгибают ДНК так, чтобы не замечать поврежденного места и продолжают синтез со следующего нормального нуклеотида. В обоих случаях, однако, это приводит к мутации – либо замене, либо выпадению одного нуклеотида.

Как видно, пептидные сшивки с АП-сайтами в ДНК опасны, и должны как можно быстрее подвергаться репарации. Но как именно это происходит? «Мы никак не ожидали, - говорит автор работы к. б. н. Анна Юдкина, - что те же ферменты репарации, которые исправляют обычные АП-сайты, будут прекрасно устранять и сшивки». В самом деле, белки АП-эндонуклеазы, которые в норме расщепляют АП-сайты в ДНК, специализированы именно для репарации этого типа повреждений, и пришитые к ДНК пептидные фрагменты размером 10-20 аминокислотных остатков по идее должны мешать их работе. Оказалось, однако, что АП-эндонуклеазы бактерий и дрожжей эффективно гидролизуют ДНК со сшивкой. Фермент человека показывал более низкую активность, но она все равно была сравнима с его активностью на некоторых отличных от обычного АП-сайта повреждениях ДНК. «Определять количество белковых сшивок с АП-сайтами научились лишь недавно, и оказалось, что таких повреждений в ДНК очень много, - отмечает Анна Юдкина. – Наша работа закрывает вопрос о том, как проходит их репарация в клетке».

Дефекты в системе репарации ДНК-белковых сшивок вызывают тяжелые наследственные заболевания, например, синдром Рюйс–Алфс, отличающийся ускоренным старением. Более того, сшивки белков с АП-сайтами происходят не только спонтанно, но и под действием некоторых противоопухолевых средств. Исследование новосибирских ученых открывает новые пути к созданию лекарственных средств, повышающих чувствительность раковых клеток к терапевтическим агентам.