

G-квадруплексные структуры ДНК как потенциальная терапевтическая мишень

Н.С. Ильинский<sup>1</sup>, Д.Н. Калюжный<sup>2</sup>, В.В. Чупин<sup>1</sup>, А.К. Щёлкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (государственный университет)

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН

Терапевтическими мишенями большинства лекарственных препаратов являются белки. Однако в некоторых случаях противодействие болезни через белок невозможно. Ярким примером служит белок с-МЫС – фактор транскрипции, контролирующей экспрессию многих протоонкогенов, являющийся центральным в регуляции роста клетки, размножения, дифференцировки и апоптоза, активирующий ген каталитической субъединицы теломеразы TERT. Белок с-МЫС присутствует в клетке непродолжительное время и имеет неструктурированную форму [1], что делает его ген более подходящим в качестве терапевтической мишени.

Влиять на уровень экспрессии генов можно посредством стабилизации G-квадруплексов – неканонической вторичной структуры ДНК, потенциально формирующейся в промоторных областях многих генов [2]. Стабилизация G-квадруплексов на теломерных концах хромосом приводит к снижению активности фермента теломеразы, то есть выключает механизм бессмертия опухолевых клеток [3].

G-квадруплексная структура может образовываться при связывании гуанинов из четырех разных нитей ДНК или РНК, из двух шпилек, из параллельных участков сложной вчетверо одной нити. Структурной единицей G квадруплексов является гуаниновый квартет – циклическое объединение четырех гуанинов Хугстиновскими водородными связями, стабилизируемое координационным взаимодействием с ионами металлов, например K<sup>+</sup> [4].

G-квадруплексы являются перспективными высокоспецифичными мишенями для лечения опухолевых заболеваний, диабета и других патологий.

#### Литература

1. *Gregory M.A.* [at al.] c-Myc proteolysis by the ubiquitin-proteasome pathway: stabilization of c-Myc in Burkitt's lymphoma cells // *Molecular and cellular biology*. – 2000. – V. 20, N 7. – P. 2423–2435.
2. *Eddy J.* [at al.] Gene function correlates with potential for G4 DNA formation in the human genome // *Nucleic acids research*. – 2006. – V. 34, N 14. – P. 3887–3896.

3. *Rizzo A. [et al.]* Stabilization of quadruplex DNA perturbs telomere replication leading to the activation of an ATR-dependent ATM signaling pathway // *Nucleic Acids Res.* – 2009. – V. 37, N 16. – P. 5353–5364.
4. *Parkinson G.N.* Fundamentals of quadruplex structures. – Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2006. – P. 1–30.