

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-308

ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ УЛЬТРАКОРОТКИЕ ОДНОЦЕПОЧЕЧНЫЕ  
ПОЛИДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДЫ — ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ  
РЕПАРАЦИИ ДНК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

NATIVE AND SYNTHETIC ULTRASHORT SINGLE-STRANDED POLYDEOXYRIBONUCLEOTIDES —  
INHIBITORS OF TUMOR CELL DNA REPAIR ENZYMES

А. С. Веденкин<sup>1</sup>, С. В. Стовбун<sup>1</sup>, А. А. Бухвостов<sup>2</sup>, Д. А. Кузнецов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

A. S. Vedenkin<sup>1</sup>, S. V. Stovbun<sup>1</sup>, A. A. Bukhvostov<sup>2</sup>, D. A. Kuznetsov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

✉ a.s.vedenkin@gmail.com

#### Аннотация

Установлено высокое сродство эндогенных оцДНК<sub>40-60</sub> и синтетических аналогов к ферменту репарации ДНК-полимеразе β, а также их высокая противоопухолевая активность *in vitro* и *in vivo*. Изучен выход эндогенных оцДНК<sub>40-60</sub> из онкоклеток в различных условиях. Определен процентный состав азотистых оснований исследуемых веществ.

#### Abstract

It has been demonstrated that endogenous ssDNA<sub>40-60</sub> and synthetic analogs exhibit a high affinity for the DNA repair enzyme DNA polymerase β, and that they display significant antitumor activity *in vitro* and *in vivo*. The yield of endogenous ssDNA<sub>40-60</sub> from cancer cells under different conditions was investigated. The percentage composition of nitrogenous bases of the investigated compounds was determined.

Дефекты в работе систем репарации ДНК, связанные с тяжелыми наследственными заболеваниями и старением человеческого организма, в подавляющем большинстве случаев являются причиной возникновения нейрорегенеративных и онкозаболеваний. В то же время в онкотерапии используются подходы, основанные на направленном повреждении ДНК раковых клеток. При этом ингибирование репарации ДНК в процессе лечения повышает эффективность как химиотерапии, так и радиационной терапии. В связи с этим ключевые ферменты систем репарации являются важнейшими мишенями для ряда химиотерапевтических препаратов. Такой мишенью может служить основной репарационный фермент ДНК-полимераза β [1].

Ранее нами было экспериментально показано, что ультракороткие одноцепочечные полидезоксирибонуклеотиды (оцДНК) ингибируют активность ДНК полимеразы β. При этом эффективность их действия зависела в значительной мере от длины (40–100н) и в меньшей степени от нуклеотидного состава [2, 3].

Установлено, что эндогенные оцДНК<sub>40-60</sub>, а также синтетические аналоги имеют высокую аффинность к ДНК полимеразе β. Константы диссоциации (Kd) комплекса ДНК-полимеразы β с оцДНК<sub>40-60</sub> и ряда синтетических аналогов составили 2,6–18,6 нМ. Kd сывороточного альбумина человека с теми же оцДНК в тех же условиях составляли около 0,2–2,0 мМ [4].

Поскольку ДНК-полимераза β является перспективной молекулярной мишенью в онкотерапии, нами было изучено действие коротких полидезоксирибонуклеотидов различного состава с указанными размерами *in vitro* на раковые клетки острого миелобластного лейкоза человека HL-60, также *in vivo* на мышинных моделях, показана их высокая противоопухолевая активность. Также мы показали, что раковые клетки увеличивают синтез ультракоротких оцДНК<sub>40-60</sub> под действием магнитного изотопа <sup>25</sup>Mg<sup>2+</sup>. Выход эндогенных оцДНК<sub>40-60</sub> из клеток HL-60 составил 126,7 ± 10,0 нг/мг белка, а в присутствии <sup>25</sup>Mg<sup>2+</sup> выход составил 327,0 ± 16,8 нг/мг белка [4]. Был установлен процентный состав азотистых оснований выделенных оцДНК<sub>40-60</sub> из разных типов онкоклеток (острого миелобластного лейкоза HL-60 и двух линий ретинобластомы WERI-1A, Y-79), данные представлены в таблице. Исходя из полученных данных, мы рассматриваем оцДНК<sub>40-60</sub> в качестве перспективного противоракового средства.

**Состав азотистых оснований (А.о.), выделенных оцДНК<sub>40-60</sub> из разных типов клеток**

Тип клеток	А.о., %				А/Т	G/C
	А	Т	G	С		
HL-60	15,0	17,8	32,3	34,6	0,84	0,93
HL-60 + <sup>25</sup> Mg <sup>2+</sup>	16,2	18,9	33,4	30,0	0,86	1,11
WERI-1A	26,2	23,6	25,0	27,2	1,11	0,92
Y-79	27,0	24,1	22,7	26,3	1,12	0,86

**Литература**

1. Barakat K. H., Gajewski M. M., Tuszyński J. A. DNA polymerase beta (pol β) inhibitors: A comprehensive overview // Drug discovery today. 2012. Vol. 17. № 15–16. P. 913–920.
2. Stovbun S. et al. A new DNA repair-related platform for pharmaceutical outlook in cancer therapies: ultrashort single-stranded polynucleotides // Scientia Pharmaceutica. 2019. Vol. 87. № 4. P. 25.
3. Stovbun S. V. et al. L, D-Polydeoxyribonucleotides to provide an essential inhibitory effect on DNA polymerase β of human myeloid leukemia HL60 cells // Biochemistry and Biophysics Reports. 2020. Vol. 24. P. 100835.
4. Vedenkin A. S. et al. Anti-cancer activity of ultra-short single-stranded polydeoxyribonucleotides // Investigational New Drugs. 2023. Vol. 41. № 1. P. 153–161.