



DOI: <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2018.1.9>

UDC 577.113.3

LBC 28.072

8-OXO-2'-DEOXYGUANOSINE - BIOMARKER, SIGNAL MOLECULE, POTENTIAL PHARMACEUTICAL AGENT

Natalya V. Marmiy

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Dmitriy S. Esipov

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The study is devoted to 8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG), which is used as a biomarker of oxidative damage to DNA and its associated diseases. The study is based on the hypothesis put forward by the authors about the ability of 8-oxo-dG, which is the main product of DNA oxidation, to act as a signal molecule that activates cell resistance to nonspecific stress and DNA repair. In addition to studying the molecular mechanisms of the action of 8-oxo-dG, the authors have carried out an investigation of the effects that they caused on the organism level.

Key words: 8-oxo-dG, biomarker, signal molecule, pharmaceutical agent.

УДК 577.113.3

ББК 28.072

8-ОКСО-2'-ДЕЗОКСИГУАНОЗИН – БИОМАРКЕР, СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА, ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АГЕНТ

Наталья Владимировна Мармий

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

Дмитрий Станиславович Есипов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Исследование посвящено 8-Оксо-2'-дезоксигуанозину (8-охо-dG), который используется в качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК и сопряженных с ним заболеваний. В основе исследования лежит выдвинутая авторами гипотеза о способности 8-охо-dG, являющегося «главным» продуктом окисления ДНК, выступать в роли сигнальной молекулы, активирующей устойчивость клеток к неспецифическому стрессу и репарацию ДНК. Помимо изучения молекулярных механизмов действия 8-охо-dG, авторами проводилось исследование вызываемых им эффектов на организменном уровне.

Ключевые слова: 8-охо-dG, биомаркер, сигнальная молекула, фармацевтический агент.

8-Оксо-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dG) образуется в результате неферментативного свободнорадикального окисления 2'-дезоксигуанозина (dG). При этом окисляться может как гуанин нуклеотидного пула, так и нуклеозид в составе ДНК. Более двух десятилетий это соединение используется в качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК

и сопряженных с ним заболеваний. Уровень 8-охо-dG в ДНК повышается на фоне воспалительных и аллергических реакций, онкологических, аутоимунных, нейродегенеративных заболеваний, неспецифических стрессов и старения [1]. Благодаря работе специфического фермента репарации ДНК – 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (OGG-1) – после ус-

транения окислительного стресса содержание 8-охо-dG быстро возвращается к базальному уровню. Следует отметить, что окисленный нуклеозид всегда присутствует в детектируемых количествах в ДНК здоровых и не испытывающих острого стресса живых организмов всех известных систематических групп.

Для количественного определения 8-охо-dG в ДНК используется ряд аналитических методов. Одним из самых точных и чувствительных является реализованный в нашей лаборатории метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с амперометрической детекцией [3].

Длительное время 8-охо-dG рассматривался исключительно как побочный продукт окислительного метаболизма, способный оказать мутагенный эффект и «вредный» для клетки. Однако в последнее десятилетие появилось множество сообщений, свидетельствующих о том, что окисленные молекулы (например, продукты перекисного окисления липидов) проявляют биологическую активность, в частности, регулируя окислительный статус клетки.

Мы предположили, что 8-охо-dG, как «главный» продукт окисления ДНК, также способен выступать в роли сигнальной молекулы, активирующей устойчивость клеток к неспецифическому стрессу и репарацию ДНК. Некоторые подтверждения этой гипотезы присутствуют в мировой литературе, в частности, серия работ корейской группы исследователей продемонстрировала противовоспалительный и иммунорегулирующий эффекты свободного 8-охо-dG, который реализуется за счет аллостерического взаимодействия нуклеозида с ГТФ-азами семейств Ras, Ras и Rho. Из других источников известно, что 8-оксо-гуанин (8-охо-Guo) аллостерически активирует фермент репарации OGG-1, при этом образующийся комплекс способен еще и осуществлять «обратную связь», активируя образование активных форм кислорода через каскад ГТФ-азы Ras-1. Вместе с тем 8-охо-dG в составе ДНК способен усиливать экспрессию генов и запускать ее на промоторах, способных принимать структуру квадруплекса, которая затрудняет посадку полимераз [4]. Таким образом, данное соединение может являться не «вредным» продуктом окисления, а эпигенетической меткой

в ДНК и сигнальной молекулой – в свободном виде.

При этом основным источником свободного 8-охо-dG, вероятно, является в первую очередь не репарация ДНК, в ходе которой, как правило, выщепляется 8-охо-Guo. Нуклеозиды цитоплазматического пула подвергаются свободнорадикальному окислению даже легче, чем входящие в состав ДНК. Вполне вероятно, что именно они за счет высокой концентрации, доступности для радикалов и низкого окислительно-восстановительного потенциала, являются основным антиоксидантным буфером клетки. 8-Оксо-dG, по некоторым источникам, проявляет более выраженную антиоксидантную активность, чем ряд фармацевтических препаратов этой направленности [2]. Тем не менее биологическую роль 8-охо-dG нельзя свести только к «прямому» перехвату активных форм кислорода (АФК).

Влияние экзогенного 8-охо-dG на содержание окисленного гуанина в ДНК было изучено нами на организмах различных систематических групп. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, клетки яичника китайского хомячка и плодовые мушки *Drosophila melanogaster*, подвергнутые воздействию экзогенного 8-охо-dG (1 мкМ нуклеозида вносился в корм или культуральную среду), демонстрировали более низкие уровни окислительного повреждения ДНК, нежели организмы контрольных групп. Однако во всех поставленных нами экспериментах указанный эффект проявлялся только на старых или подвергнутых неспецифическому стрессу объектах. Экзогенный нуклеозид не привел к уменьшению содержания 8-охо-dG в ДНК ниже базального уровня, характерного для здоровых клеток и тканей. Это хорошо согласуется с приведенными выше данными об «обратной связи» репарации ДНК и генерации АФК.

При параллельном (с одной пробы клеток) хроматографическом анализе содержания окисленного гуанина в нуклеотидном пуле и высокомолекулярной РНК было выявлено, что экзогенный 8-охо-dG также приводит к сокращению окислительного повреждения РНК. Однако этот эффект значительно менее выражен, чем аналогичный для ДНК. Таким образом, можно предположить, что 8-охо-dG выступает в роли не только антиоксиданта, но и активатора репарации ДНК.

Отдельно следует отметить, что dG, неокисленный предшественник 8-охо-dG, используемый в аналогичных концентрациях и условиях, выраженного эффекта снижения содержания окисленного гуанина в ДНК и РНК не вызывает.

Не менее важным, нежели изучение молекулярных механизмов действия 8-охо-dG, является исследование вызываемых им эффектов на организменном уровне.

В экспериментах на *Drosophila melanogaster* нами было показано, что экзогенный 8-охо-dG оказывает протекторное действие на этих насекомых в условиях теплового шока. При этом сокращается как быстрая гибель подвергнутых тепловому шоку имаго, так и отсроченная, наблюдаемая у личинок *Drosophila* во время метаморфоза. Протекторный эффект 8-охо-dG реализуется в широком диапазоне концентраций (от 1 нМ до 1 мкМ), что свидетельствует о его сигнальном механизме. При этом ни 8-оксоаденозин, ни 2'-дезоксигуанозин не оказывают аналогичного действия, несмотря на сходство структуры.

Следует отметить, что протекторный эффект 8-охо-dG в условиях теплового шока нельзя обосновать его антиоксидантным действием либо влиянием на репарацию ДНК. Воздействие высокой температуры не сводится к окислительному стрессу, и за устойчивость к тепловому шоку отвечают особые биохимические и физиологические реакции. Таким образом, 8-охо-dG может быть сигналом неспецифического стресса и одним из эндогенных агентов, обуславливающих реакцию прекондиционирования (повышения устойчивости организма к стрессовому фактору при

неоднократном его воздействии с возрастающей интенсивностью).

Исследования биологической роли 8-охо-dG только начинаются, однако полученных данных уже достаточно, чтобы сделать вывод о наличии у этого соединения выраженной биорегуляторной активности. Более того, существуют перспективы использования 8-охо-dG в качестве лекарственного препарата. Фармацевтически значимым может оказаться как протекторное действие окисленного нуклеозида при неспецифическом стрессе, так и возможность активировать репарацию ДНК, влиять на течение иммунных реакций и за счет взаимодействия с малыми ГТФ-азами регулировать клеточное движение (включая метастазирование опухолевых клеток), секрецию и пролиферацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин – биомаркер окислительного стресса / Т. С. Невредимова [и др.] // Вестник МИТХТ. – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 3–10.
2. 8-Оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин: биомедицинские свойства, механизмы действия, терапевтический потенциал / А. В. Черников [и др.] // Успехи биологической химии. – 2017. – Т. 57. – С. 267–302.
3. Определение отношения 8-оксо-2-дезоксигуанозина к 2-дезоксигуанозину в ДНК с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ в сочетании с амперометрической детекцией / Д. С. Есипов [и др.] // Вестник МИТХТ. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 69–74.
4. Marmiy, N. V. Biological role of 8-охо-2'-deoxyguanosine / N. V. Marmiy, D. S. Esipov // Moscow University Biological Sciences Bulletin. – 2015. – Vol. 70, № 4. – P. 168–172.

Information about the Authors

Natalya V. Marmiy, Researcher of R&D Department, Research Institute of Mitoengineering, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory St., 1, 119991 Moscow, Russian Federation, marmiyv@gmail.com.

Dmitriy S. Esipov, Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor, Department of Bioorganic Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory St., 1, 119991 Moscow, Russian Federation, bioeng@genebee.msu.ru.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Мармий, научный сотрудник отдела научных разработок, НИИ митоинженерии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, 119991 г. Москва, Российская Федерация, marmiynv@gmail.com.

Дмитрий Станиславович Есипов, кандидат химических наук, доцент, кафедра биоорганической химии, биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, 119991 г. Москва, Российская Федерация, bioeng@genebee.msu.ru.