

ОБЗОР

©Коллектив авторов

β-ПОДОБНЫЕ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МИШЕНЕЙ В ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

В.В. Давыдов, А.А. Бухвостов, Д.А. Кузнецов*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
117997, Москва, ул. Островитянова, 1; *эл. почта: vadim.davydov55@inbox.ru

ДНК-полимеразы β обеспечивают репарацию повреждённой ДНК. В клетках злокачественных опухолей происходит изменение продукции и свойств этих ферментов, что сопровождается нарушением жизнеспособности опухолевых клеток. Анализ результатов исследований, опубликованных за последние 20 лет в российских и международных базах данных (Pubmed, Elsevier), касающихся структуры и свойств ДНК-полимераз β и их роли в росте и пролиферации клеток, показал, что в клетках ряда злокачественных опухолей имеет место гиперэкспрессия генов β-подобных ДНК-полимераз. Это в значительной мере обеспечивает поддержание их жизнеспособности и пролиферативной активности. Направленное ингибирование β-подобных ДНК-полимераз сопровождается возникновением антипролиферативного и противоопухолевого эффектов. В качестве перспективных противоопухолевых фармакофоров могут быть использованы соединения стабильного парамагнитного изотопа магния ($^{25}\text{Mg}^{2+}$) или других, обладающих некомпенсированным ядерным спином изотопов, дивалентных металлов ($^{43}\text{Ca}^{2+}$ и $^{67}\text{Zn}^{2+}$), а также короткие одноцепочечные полидезоксирибонуклеотиды.

Ключевые слова: ДНК-полимераза β; магнитный изотопный эффект; $^{25}\text{Mg}^{2+}$; одноцепочечные полидезоксирибонуклеотиды; химиотерапия опухолей

DOI: 10.18097/PBMC20236903145

ВВЕДЕНИЕ

ДНК-полимераза (КФ 2.7.7.7) — фермент, катализирующий реакцию роста полинуклеотидной цепи ДНК и участвующий в процессах репликации, репарации и рекомбинации ДНК. Эукариотические клетки синтезируют минимум 16 видов ДНК-полимераз, которые участвуют в синтезе ДНК и её репарации [1].

Структура ДНК полимераз разных видов очень консервативна. Согласно филогенетическому анализу и данным о структуре молекулы, все ДНК-полимеразы могут быть подразделены на несколько семейств — А, В, С, D, X, Y и RT [2].

1. ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ В: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И ЗНАЧЕНИЕ В РЕПАРАЦИИ ДНК

ДНК-полимеразы β (polβ) принадлежат к семейству X. Оно представлено группой ферментов, вовлечённых в процесс синтеза одноцепочечных фрагментов полинуклеотидных цепей ДНК [3]. Polβ катализируют синтез коротких однотяжевых цепей ДНК с невысокой скоростью, но высокой точностью копирования [3]. Это их свойство приобретает фундаментальное значение для клетки, обеспечивая репарацию повреждённой ДНК [4].

Фермент кодируется геном *POLB*, экспрессия которого контролируется транскрипционным фактором CREB1, связанным с аденилатциклазной сигнальной системой [5].

Polβ — металлоэнзимы, состоящие из одной полипептидной цепи и имеющие наименьшую массу среди других ДНК-полимераз [1]. Их молекулярная масса составляет 33–55 кДа, а полипептидная цепь

состоит из 335 аминокислотных остатков [6, 7]. Изoeлектрическая точка polβ находится в зоне pH между 8,3–8,7. В состав активного центра входят катионы магния [6].

Особенностью polβ является устойчивость к действию ингибиторов других типов ДНК-полимераз — так называемых N-этилмеламида и афидиколина. В отличие от ДНК-полимераз других типов, polβ не обладают свойством катализировать гидролиз концевой 3',5'-фосфодиэфирной связи [3]. В оптимальных условиях фермент с невысокой скоростью катализирует синтез сравнительно небольших одноцепочечных полидезоксирибонуклеотидов, состоящих из 200–300 нуклеотидных остатков [8].

В молекуле polβ выделяется два функционально значимых участка — полимеразный и лиазный (рис. 1) [6, 7]. Лиазная активность фермента связана с N-концевым доменом. Полимеразный домен состоит из трёх функциональных субдоменов: С — каталитического, D — ДНК-связывающего и N — участка связывания встраиваемого нуклеотида.

С каталитическим доменом связаны два катиона дивалентных металлов — Mg^{2+} [6], а по мнению [9], даже три. Катионы Mg необходимы для поддержания

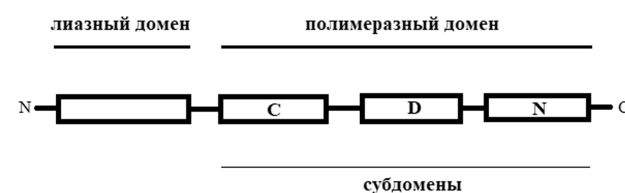


Рисунок 1. Схема доменной организации молекулы polβ по [1].

“закрытого” активного комплекса фермента и обеспечения точности встраивания нуклеотида в процессе репарации изменённой полинуклеотидной цепи [4]. В этой реакции принимает участие также моновалентный катион натрия (Na^+), играющий особую роль в понижении её энергетического барьера [9].

Фосфорилирование $\text{pol}\beta$ по остатку серина-44 в реакции, катализируемой протеинкиназой C, приводит к изменению её конформации — переходу молекулы от “закрытого” (активного) состояния к “открытому” (неактивному). В результате возникновения подобного сдвига ингибируется полимеразная активность без угнетения связывания ДНК [4, 7]. В возникновении описанных конформационных изменений, связанных с фосфорилированием полипептидной цепи, важную роль приобретает координирующий эффект катионов Mg^{2+} в активном центре фермента [4, 10].

Внутриклеточное расщепление $\text{pol}\beta$ связано с предварительным убиквитинированием молекулы и последующей протеолитической деградацией в протеасомах [11].

Фермент обеспечивает особый механизм репарации ДНК — BER (base excision repair). Суть этого механизма сводится к замене $\text{pol}\beta$ нуклеотида в полинуклеотидной цепи, содержащего изменённое или отсутствующее азотистое основание (рис. 2). Подобные нарушения (изменения) в первичной структуре полинуклеотидной цепи появляются под влиянием ионизирующей радиации и в результате эффекта различных мутагенов — химических канцерогенов [12].

2. β-ПОДОБНЫЕ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ, СВОЙСТВА И ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В виду того, что $\text{pol}\beta$ обеспечивает репарацию повреждённой ДНК, представляющей опасность в плане формирования мутагенного эффекта и опухолевой трансформации клетки, этот фермент выступает в роли супрессора развития опухолей [6, 12–14].

Поэтому появление различных вариантов $\text{pol}\beta$ с изменённой структурой и свойствами, с которыми связаны нарушения в точности копирования полинуклеотидной цепи и каталитической активности фермента, ведёт к злокачественной трансформации клеток [6, 15].

Уровень экспрессии гена этого фермента в клетках злокачественных опухолей обычно повышен, а выраженность гиперэкспрессии коррелирует с негативным прогнозом течения заболевания у больных [16–23]. По всей вероятности, подобный сдвиг является частным проявлением усиления экспрессии генов различных семейств ДНК-полимераз (*POLE*, *POLD1* и др.), как следствие их мутации у онкологических больных (больных с колоректальным раком, раком тела матки, раком яичников и др.). В настоящее время выявление подобных мутаций используется в клинике для предварительной оценки эффективности иммунотерапии опухолей и их прогноза [24, 25].

Примерно 30–40% опухолей человека экспрессируют различные варианты $\text{pol}\beta$, которые могут существенно различаться по первичной структуре [11, 19, 26]. Подобные варианты фермента обычно имеют сниженную каталитическую активность, в меньшей мере обеспечивая эффективную репарацию ДНК. Это является одним из факторов нестабильности генома и как следствие — возникновения опухолей или их развития [26]. Было установлено, что мутации даже в промоторной области гена $\text{pol}\beta$ могут сопровождать развитие злокачественных новообразований [27].

Известны ферменты с характерными для классических $\text{pol}\beta$ свойствами, которые, тем не менее, отличаются от них по структуре и каталитическим свойствам. Иногда они имеют большую массу молекулы (до 260 кДа), в сравнении с классическими вариантами $\text{pol}\beta$. Эти ферменты обозначаются специальным термином — β-подобные ДНК-полимеразы [3, 16, 28]. В литературе встречается достаточно много информации об их присутствии в перевиваемых культурах клеток опухолей [16, 29, 30].

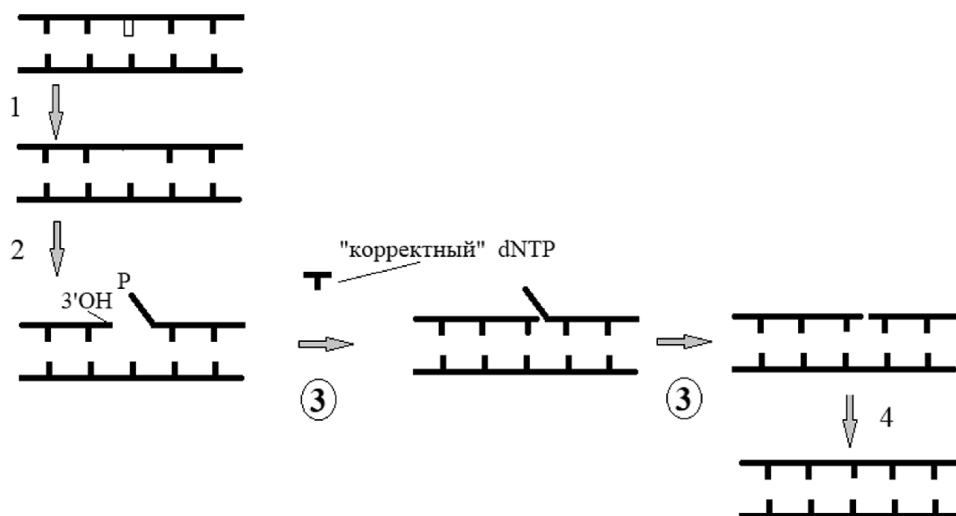


Рисунок 2. Участие $\text{pol}\beta$ в процессе эксцизионной репарации (Base excision repair – short patch). 1 – ДНК-гликозидаза; 2 – AP-эндогликозидаза; 3 – $\text{pol}\beta$; 4 – ДНК-лигаза.

Так, в клетках двух линий ретинобластомы человека WERI-RB-1 и Y-79 выявляются близкие по структуре и свойствам β -подобные ДНК-полимеразы с молекулярной массой 23,5 кДа и величинами изоэлектрической точки (ИЭТ) 8,5 и 8,2 соответственно [16]. Подобно классическим $\rho\text{I}\beta$ они представляют собой неолгомерные белки. В молекуле присутствуют 2 активных сайта, каждый из которых координируется катионом Mg^{2+} [30].

Молекула β -подобной ДНК-полимеразы из клеток острого миелоидного лейкоза человека HL-60 имеет характерную для белков хроматина ИЭТ (8,45). В состав полипептидной цепи фермента входит большое количество остатков аргинина и лизина. Молекулярная масса — 66,5 кДа. Молекула имеет глобулярную форму, в которой существует много альфа-спиральных доменов. рН-Оптимум фермента составляет 8,0, K_m для dTTP — 0,016 мМ, а K_{cat} — 0,622 мкМ dTTP/мин. Замена катиона Mg^{2+} в активном центре на катион немагнитного $^{40}\text{Ca}^{2+}$ оказывает весьма незначительное ингибирующее влияние на фермент. Однако при этом происходит замещение только одного катиона Mg^{2+} из двух на Ca^{2+} [3, 31].

Подобно другим ДНК-полимеразам β , эти ферменты резистентны к действию таких ингибиторов ДНК-полимераз, как N-этилмеламид и афидиколлин. При этом ферменты подвержены выраженной активации высокими концентрациями хлористого калия и ингибированию ddTTP (дидезокситимидинтрифосфат) [9, 11, 18]. Подобно другим $\rho\text{I}\beta$, они не обладают экзонуклеазной активностью и, судя по данным исследования кинетических параметров, обладают сравнительно низкой процессивностью [31]. В результате катализируемой ими реакции в клетках синтезируются короткие одноцепочечные полинуклеотидные цепи, состоящие из 40–70, 120–200 или 200–300 нуклеотидных остатков [32].

Вместе с тем в различных линиях опухолевых клеток β -подобные ДНК-полимеразы, несмотря на схожую молекулярную массу (23–24 кДа), обладают некоторыми особенностями, что отражает существование различий в первичной структуре полипептидных цепей. Подтверждением этого могут служить различия β -подобных ДНК-полимераз из клеток WERI-RB-1 и Y-79 в величинах ИЭТ ферментов (8,2 и 8,5) [16].

Различия в структуре β -подобных ДНК-полимераз из двух клеточных линий ретинобластомы сопровождаются появлением особенностей в кинетике катализируемой ими реакции и регуляции каталитических свойств. Отражением этого служат различия в величинах K_m по отношению к dTTP, что указывает на большее сродство фермента из клеток WERI-RB-1 к данному субстрату (K_m 0,010 мМ), по сравнению с Y-79 (K_m 0,013 мМ). Более того, ферменты проявляют особенности в силе модулирующего эффекта ddTTP и KCl на величину их активности [16].

Каталитическая активность β -подобных ДНК-полимераз зависит от концентрации

восстановленного железа (Fe^{2+}) в среде инкубации. На примере фермента, выделенного из клеток HL-60, было показано, что при повышении уровня этого катиона в среде инкубации до 15 мМ, величина его активности трёхкратно снижается. Аналогичные эффекты выявляются и в отношении фермента из разных линий ретинобластомы. При этом катионы железа (Fe^{2+}), замещают Mg^{2+} , содержащийся в активном центре фермента [30].

Основываясь на результатах исследований, полученных с использованием гель-фильтрации, установлено, что под влиянием катионов Fe^{2+} происходит олигомеризация фермента с образованием соответственно димерной, тримерной и тетрамерной форм молекул [29].

Эффективность замещения Mg^{2+} на Fe^{2+} в активном центре зависит от источника фермента. В большей мере она проявляется у β -подобных ДНК-полимераз из клеток HL-60, чем у аналогичного фермента из клеточных линий ретинобластомы — клеток WERI-RB-1 и Y-79. При этом выявляются соответствующие сдвиги со стороны активности фермента в разных опухолевых клетках [29].

Интересной особенностью β -подобных ДНК-полимераз является установленная для некоторых из них способность осуществлять нематричный синтез коротких (до 300 п) полидезоксирибонуклеотидов в условиях избыточного содержания (перенасыщения) нуклеозидтрифосфатов (50 мМ и более) в инкубационной среде [20, 33, 34]. Хотя механизм этого феномена до сих пор неясен, стоит отметить некоторое сходство подобных реакций с 3'-концевым полиаденилированием мРНК и их предшественников [35]. Учитывая, что магнитный изотопный эффект катионов $^{25}\text{Mg}^{2+}$ в цитоплазме опухолевых клеток (HL-60, WERI-1A, Y-79) может проявляться в гиперактивации синтеза АТФ за счёт прямого воздействия на функционирование ряда киназ (креатинкиназа, пируваткиназа и др.) [36–39], этот эффект способен создать условия для перенасыщения внутриядерного пула 2'-дезоксирибонуклеотидтрифосфатов (dNTP) и, соответственно, для инициации нематричной полимеризации последних. Это, в свою очередь, может вносить определённый вклад в формирование цитостатического эффекта, обусловленного снижением эффективности репарации ДНК (рис. 3).

3. ИНГИБИРОВАНИЕ β -ПОДОБНЫХ ДНК-ПОЛИМЕРАЗ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПОДХОД К ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Как отмечалось ранее, в клетках злокачественных опухолей происходит усиление экспрессии генов β -подобных ДНК-полимераз и, соответственно, увеличение интенсивности биосинтеза этих ферментов. В результате повышается защита ДНК опухолевых клеток от повреждений (мутаций) и, тем самым, возрастают их жизнеспособность и пролиферативный потенциал. Направленное ограничение эффективности процессов репарации ДНК за счёт ограничения механизма BER, реализуемого

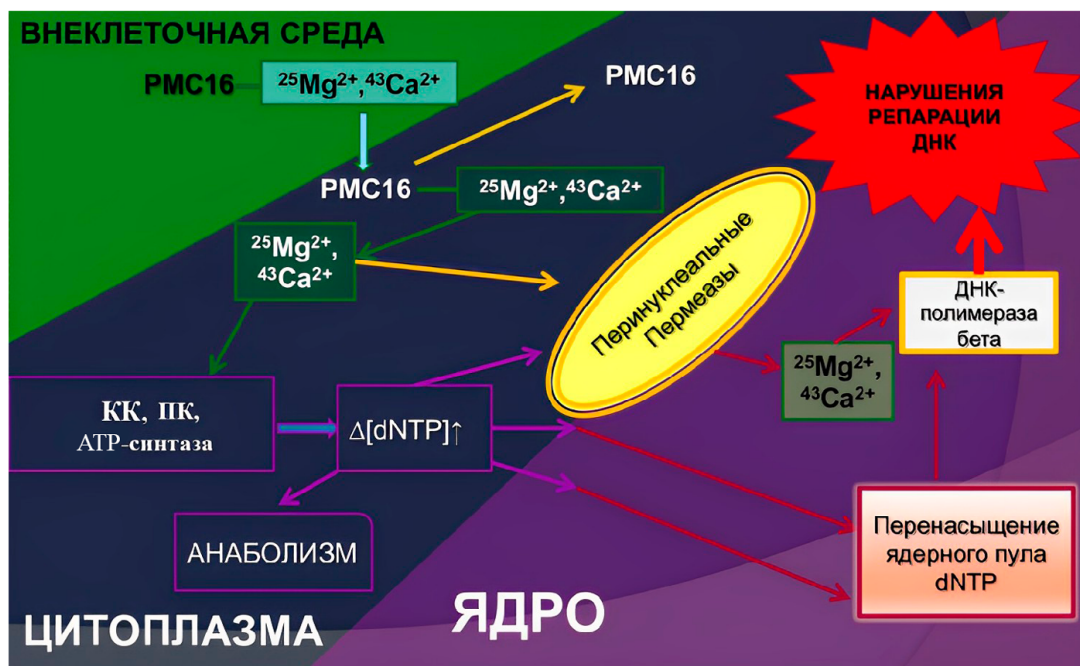


Рисунок 3. Синергизм цитоплазматических и внутриядерных событий, конвертирующих магнитный изотопный эффект $^{25}\text{Mg}^{2+}$ в цитостатическое воздействие на клетку (РМС16 – порфирин-фуллереновый катионит; КК – креатинкиназа; ПК – пируваткиназа).

через эффект $\rho\text{I}\beta$, предопределяет формирование нестабильности генома [40]. Предполагается, что данная разновидность ДНК полимераз может быть использована в качестве мишени для действия противоопухолевых препаратов [30, 39–44]. Перспективным, фармакологически обоснованным направлением представляется в этой связи поиск эффективных ингибиторов данных энзимов или супрессоров их синтеза.

Так, в качестве ингибиторов $\rho\text{I}\beta$ могут использоваться антиметаболиты — различные производные (аналоги) dNTP [37] и ряд других эффективных ингибиторов этого энзима, в том числе необратимых, тормозящих репарацию ДНК [40, 43–45]. Вместе с тем, высокая цитотоксичность подобных ингибиторов, ограничивает возможность их клинического применения. При этом, многообещающими ингибиторами β-подобных ДНК-полимераз являются парамагнитные катионы дивалентных металлов [32, 46, 47].

3.1. Использование парамагнитных катионов дивалентных металлов в качестве ингибиторов β-подобных ДНК-полимераз

В основе модулирующего действия данных ионов лежит магнитный изотопный эффект (МИЭ). Замена “немагнитного” изотопа магния в активном центре фермента на $^{25}\text{Mg}^{2+}$ вызывает выраженное понижение его каталитической активности, проявлением чего в условиях *in vivo* служит торможение скорости синтеза одноцепочечных полинуклеотидных цепей и уменьшение их длины. Тем самым ограничивается участие β-подобных ДНК-полимераз в процессе репарации ДНК в опухолевых клетках, а также в снижении

их пролиферативной активности и жизнеспособности. Всё это было убедительно показано на клетках острого миелоидного лейкоза человека HL-60 и клетках ретинобластомы [32, 37, 48–50].

На клетках этих опухолей продемонстрирован ингибирующий эффект парамагнитных изотопов $^{25}\text{Mg}^{2+}$, $^{43}\text{Ca}^{2+}$ и $^{67}\text{Zn}^{2+}$ в отношении β-подобных ДНК-полимераз. Понижение активности этих ферментов закономерно приводит к снижению эффективности их функционирования. Одним из проявлений увеличения доли парамагнитного катиона в среде инкубации является изменение длины синтезируемого одноцепочечного фрагмента ДНК [32, 50, 51]. Ингибирующий эффект парамагнитных двухвалентных катионов на β-подобные ДНК-полимеразы трёхкратно снижается при увеличении в среде инкубации содержания Fe^{2+} . Следствием этого становится ограничение их действия на ткани, богатые эндогенным железом. Так, в клетках печени и селезёнки млекопитающих он вообще не проявляется [52].

В основе современных представлений о механизме влияния парамагнитного катиона $^{25}\text{Mg}^{2+}$ на β-подобные ДНК-полимеразы лежат сведения о его участии в МИЭ. Ферментативный процесс присоединения 2'-дезоксирибонуклеотидного остатка к полинуклеотидной цепи может происходить не только путём классической реакции нуклеофильного замещения, но также быть связанным с возникновением ион-радикального промежуточного продукта, в образовании которого участвует катион магния (рис. 4) [46]. Электрон с $3'\text{O}^-$, включённого в остаток 2'-дезоксирибозы, переносится на катион магния (Mg^{2+}). Этот процесс представляет собой ключевую стадию в синтезе ДНК, в результате

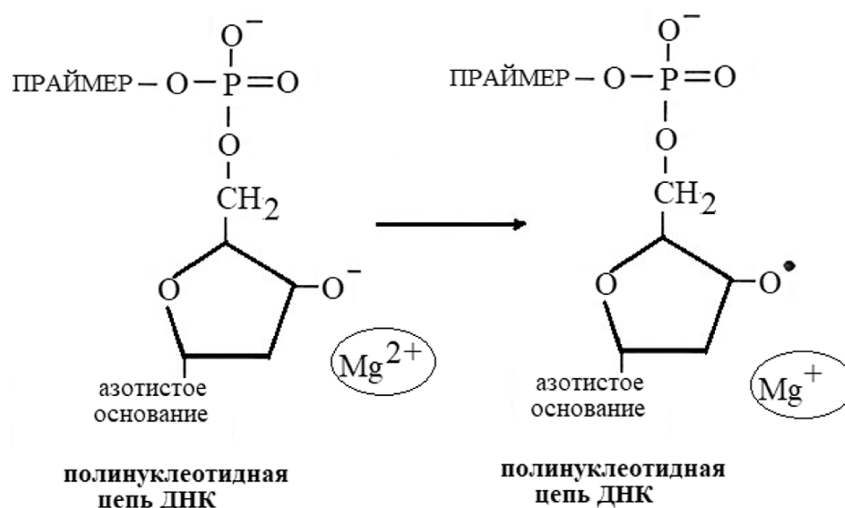


Рисунок 4. Возникновение ион-радикального продукта при участии Mg^{2+} в процессе ДНК-полимеразной реакции [46].

которой возникает ион-радикальная пара — $[3'\text{O}^\bullet \text{ и } \text{Mg}^+]$. Образовавшийся оксирадикал далее присоединяется к двойной связи $\text{P}=\text{O}$ 2'-дезоксирибонуклеотидтрифосфата. При этом освобождается молекула пиродифосфорной кислоты. Именно участие катиона магния в реакции, катализируемой $\text{pol}\beta$, сопряжённой с ион-радикальным механизмом, обуславливает возможность формирования МИЭ и, тем самым, “спин-чувствительную” природу этого процесса [37, 53].

Более того, реакция, катализируемая β -подобными ДНК-полимеразами, подвержена модулирующему эффекту внешнего магнитного поля. В исследованиях с использованием клеток HL-60 было показано, что под влиянием внешнего магнитного поля при увеличении его индуктивности до 1000–1500 G, происходит торможение синтеза одноцепочечных полинуклеотидных молекул при участии β -подобных ДНК-полимераз. При этом, ингибирующий эффект внесённого в среду инкубации фермента парамагнитного катиона магния ($^{25}\text{Mg}^{2+}$) усиливается в 2,5 раза [53].

Предлагается механизм, объясняющий возникновение подобного феномена. По мнению [16, 53], взаимодействие между “магнитными” ядрами дивалентных металлов, которые выступают в роли акцептора электрона с образованием ион-радикальной пары с кислородом остатка фосфорной кислоты (донор электрона), благодаря сверхтонкому Кулоновскому воздействию на парамагнитный домен. При этом “магнитный” катион индуцирует синглет-триплетный переход ион-радикальной пары. Возникающий в процессе реакции ион-радикальный промежуточный продукт далее может легко рекомбинировать с образованием исходных реактантов или подвергаться ST-конверсии, с увеличением скорости которой растёт скорость реакции, катализируемой ферментом. Именно эта стадия является “спин-чувствительной”. Существуют три возможных варианта разрыва связи после присоединения нуклеотида к растущей цепи ДНК, лишь один из которых приводит к удлинению

праймера. В случае ион-радикальной пары этот путь подавляется, что и приводит к уменьшению активности ДНК-полимеразы (рис. 5). Поэтому при замене немагнитного $^{24}\text{Mg}^{2+}$ на парамагнитный $^{25}\text{Mg}^{2+}$ и (или) под влиянием внешнего магнитного поля определённой индуктивности, происходит торможение скорости синтеза полинуклеотидной цепи β -подобными ДНК-полимеразами [53].

В результате ингибирующего действия парамагнитных катионов на β -подобные ДНК-полимеразы синтезируемые ими одноцепочечные полинуклеотиды, становятся значительно короче, чем в норме и состоят всего из 40–100 2'-дезоксирибонуклеотидных остатков [32]. Этого недостаточно для полноценного обеспечения процесса репарации ДНК в опухолевых клетках [46]. Более того, синтезируемые короткие полинуклеотидные цепи проявляют свойства ингибиторов данных ферментов, усиливая тем самым ингибирующий эффект парамагнитных катионов.

Таким образом, ингибируя активность β -подобных ДНК-полимераз, $^{25}\text{Mg}^{2+}$ способствует формированию противоопухолевого эффекта. Результаты этих исследований [3, 11, 16, 19, 29–32, 37, 47, 48, 50–55] мы обобщили в виде схемы, представленной на рисунке 3.

Фармакологический потенциал парамагнитных изотопов дивалентных катионов металлов ($^{25}\text{Mg}^{2+}$, $^{43}\text{Ca}^{2+}$ и $^{67}\text{Zn}^{2+}$), рассматриваемый в контексте участия β -подобных ДНК-полимераз клеток опухолей как мишеней для парамагнитных цитостатиков, может быть реализован с учётом следующих, нашедших своё отражение в литературе, данных:

А. Таргетирование парамагнитных ионов в направлении опухолевых клеток и, соответственно, избирательность их накопления в “очаге малигнизации” [36, 37, 56, 57]. Это может достигаться как благодаря использованию порфирин-фуллереновых катионообменных наночастиц семейства PMC16 [36, 37], обладающих высокой афинностью к порфирин-сигнальным белкам внешних

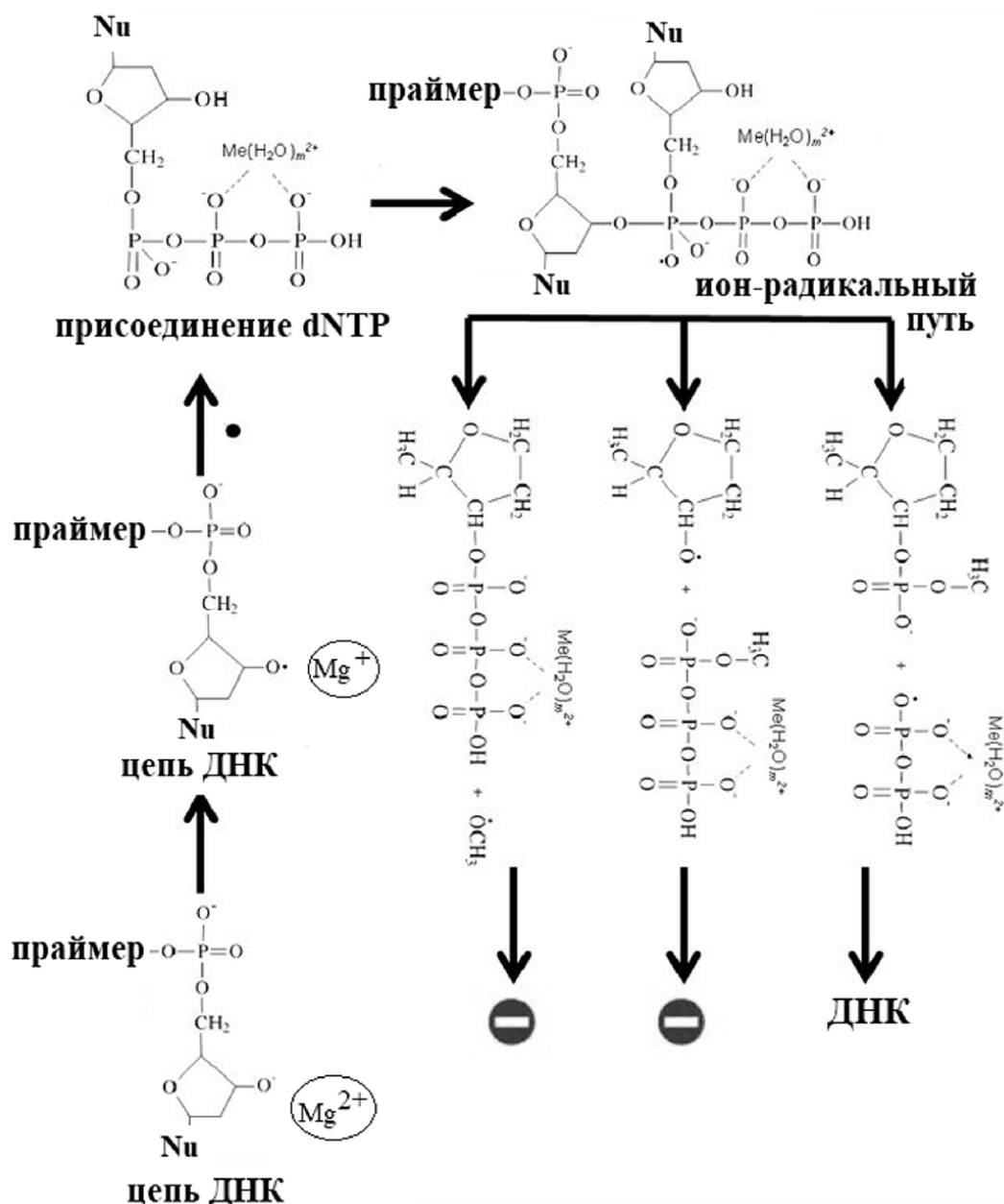


Рисунок 5. Ион-радикальный механизм синтеза ДНК: торможение реакции, катализируемой $pol\beta$ при помощи $^{25}Mg^{2+}$.

мембран митохондрий лимфоцитов, промиелоцитов и клеток острых миелобластных лейкозов [57, 58], так и за счёт “немарковской дискриминации”, означающей предпочтительное накопление амфифильных наночастиц (PMC16) в интенсивно растущей ткани опухоли (“expanding reservoir”), по сравнению с соседним участком нормальной ткани, не отличающейся инвазивным ростом [56, 59].

Б. Мобильность хроматина, представляющая собой отдельную проблему, которая также ограничивает доступность мишеней из числа его белковых компонентов, таких как β-подобные ДНК-полимеразы. Это, в свою очередь, служит фактором, способствующим избирательности взаимодействия в паре “катион-белок”, возникающего в ходе непродолжительной интерфазы, характерной для большинства опухолевых клеток [60, 61].

Как следует из опыта ряда исследователей, перспективными фармакофорами, отвечающими критериям обеспечения адресной доставки *in vivo* катионов $^{25}Mg^{2+}$, $^{43}Ca^{2+}$ и $^{67}Zn^{2+}$ в клетки таких перевиваемых животных опухолей человека, как меланома B16, лейкемия P388 и LLC 27 (карцинома лёгких Льюиса), могут служить амфифильные нанокатиониты на основе порфириновых аддуктов фуллерена- C_{60} [38, 59, 62] и карбоксиметилгидроксипатита [38, 58].

Принимая во внимание изложенные выше факты, для таргетной доставки в опухолевые клетки $^{25}Mg^{2+}$ как ингибитора β-подобных ДНК-полимераз были использованы нанокатиониты, созданные на основе порфирин-фуллеренов (PMC16, рис. 6) [37]. Каждая подобная частица способна одновременно транспортировать до четырёх дивалентных

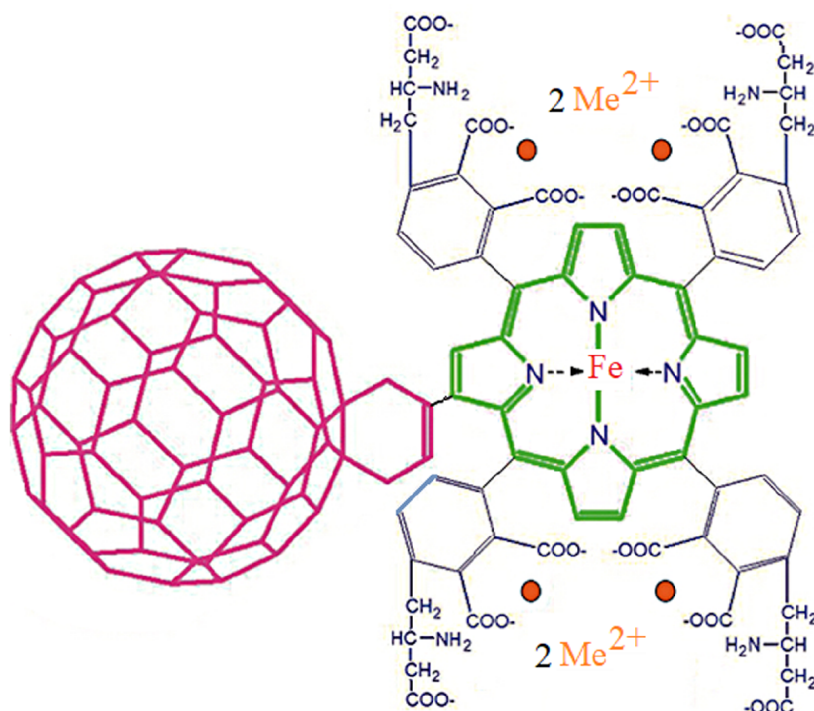


Рисунок 6. Структура катионообменных наночастиц PMC16 с включёнными в его состав $^{25}\text{Mg}^{2+}$ [37].

катионов, рецепторами которых могут служить порфирин-связывающие сигнальные белки внешних мембран митохондрий миелобластов, промиелоцитов и ряда других клеток [63]. При этом освобождение транспортируемого катиона из наноконтейнера происходит только в условиях метаболического ацидоза, что характерно для опухолевой ткани. Особые перспективы подобный способ доставки может иметь при лечении метастазов злокачественных опухолей [37].

Принимая во внимание перспективность использования парамагнитного изотопа катиона магния в качестве ингибитора β -подобных ДНК-полимераз при злокачественных новообразованиях, следует оценить возможность проявления его неконтролируемого негативного воздействия на многочисленные металлоэнзимы и, в том числе, те из них, которые содержатся в здоровых клетках. Оценивая эту вероятность, необходимо заметить, что большинство изученных металлсодержащих ферментов эукариот, участвующих в процессах межмолекулярного переноса фосфата, обладают структурными особенностями, не позволяющими им реализовать магнитный изотопный эффект и, следовательно, исключают участие этих ферментов в хаотичном неизбирательном реагировании на присутствие катионов $^{25}\text{Mg}^{2+}$, $^{43}\text{Ca}^{2+}$ и $^{67}\text{Zn}^{2+}$ [36–38, 60, 61]. Одним из вероятных объяснений этого служат особенности строения каталитических сайтов данных ферментов. Их нанотопология такова, что расстояние между донором электрона (атом кислорода переносимой фосфатной группы) и его акцептором (катион металла) превышает критическую величину 7–10 нм, установленную как предельную в отношении осуществления Кулоновской

сверхтонкой индукции синглет-триплетной конверсии ион-радикальных пар [38, 61, 62]. Такие ферменты, в отличие от β -подобных ДНК-полимераз, не могут служить мишенями для парамагнитных катионов — цитостатиков. Список подобных, не способных на участие в спин-селективном катализе, ферментов очень велик и включает протромбинкиназы млекопитающих, ДНК-полимеразы α и ϵ хроматина клеток человека и многие другие [37, 59, 62].

Подтверждением высказанной точки зрения могут служить и результаты целого ряда фармако-токсикологических исследований *in vivo*, авторы которых применяли комплексы стабильных парамагнитных катионов дивалентных металлов с амфифильными наноносителями [58, 62].

Таким образом, немногочисленность и относительная однородность группы ферментов, подверженных влиянию со стороны магнитных изотопных эффектов (таких как β -подобные ДНК-полимеразы из клеток лейкозов и ретинобластом), служит одним из факторов, определяющих избирательность эффектов парамагнитных изотопов дивалентных металлов с некомпенсированным спином, как цитостатических.

3.2. Использование коротких 2'-дезоксиполирибонуклеотидов как ингибиторов β -подобных ДНК-полимераз

Появление коротких одноцепочечных фрагментов ДНК из 100–300 нуклеотидов было установлено в крови больных с онкологическими заболеваниями и описано в [64, 65]. В крови больных с ретинобластомой были обнаружены ультракороткие одноцепочечные полидезоксирибонуклеотиды, состоящие из 50–150 нуклеотидных остатков,

чего не было выявлено у здоровых доноров [54]. Появление в крови подобных ультракоротких 2'-дезоксирибонуклеотидных цепей может быть связано с выделением в кровь части одноцепочечных ДНК, образующихся в клетках опухоли в процессе репарации их генома.

Состоящие из 40–100 остатков 2'-дезоксирибонуклеотидов полинуклеотидные цепи проявляют свойства ингибиторов β-подобных ДНК-полимераз из клеток злокачественных опухолей HL-60, WERI-RB-1 и Y-79 [19, 46]. Их ингибирующий эффект проявляется уже при концентрации в среде, соответствующей 6–60 мкг/мл. При этом выявлена положительная корреляционная связь между силой ингибирующего эффекта и родством фермента к лиганду. Было показано, что определяющую роль в проявлении силы ингибирующего эффекта полинуклеотида имеет не его нуклеотидный состав, а только длина полинуклеотидной цепи. Максимальный ингибирующий эффект установлен для полинуклеотидов, состоящих из 40–60 нуклеотидных остатков [19, 30].

Ингибирующий эффект коротких полинуклеотидов объясняется их обратимым взаимодействием с активным центром фермента путём связывания с помощью Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий. Этот процесс неспецифичен и связывание ингибитора находится в прямой зависимости от длины полинуклеотидной цепи [30, 55]. Таким образом ингибитор конкурентно блокирует активный центр β-подобных ДНК-полимераз.

Тормозящее действие коротких полинуклеотидов на ферментативную активность проявляется только в отношении пула репаративных ДНК-полимераз, в частности, для $\text{pol}\beta$ и не характерно для репликативных ДНК-полимераз [19].

Принимая во внимание существование ингибирующего эффекта коротких и ультракоротких полинуклеотидных цепей, состоящих из нескольких десятков (около 40) 2'-дезоксирибонуклеотидных остатков на β-подобные ДНК-полимеразы и возможность их проникновения во внутриклеточные компартменты (ядра и митохондрии), можно предположить возможность их использования в химиотерапии опухолей [19, 29, 30, 46]. Возможность интрализации коротких одноцепочечных полинуклеотидов была показана на клетках HL-60 [54].

Противоопухолевое действие 2'-дезоксиполирибонуклеотидов было установлено как на культурах опухолевых клеток, так и в экспериментах на животных с различными опухолями (меланомой B16, карциномой лёгких, лимфоидным лейкозом P388) [19].

Однако практическое использование коротких полинуклеотидов в онкологии сопряжено с трудностью их введения в опухолевую ткань. Вместе с тем, в настоящее время предложены специальные нанопереносчики для их направленной доставки [19, 37, 66–69].

Особым подходом к защите ингибиторных полинуклеотидов от атаки нуклеазами является использование L-полидезоксирибонуклеотидов.

В этом случае проблема с их разрушением нуклеазами исчезает, так как субстратами данных энзимов являются только полидезоксирибонуклеотиды, состоящие из мономеров D-стереохимического ряда. Причём, полинуклеотиды, состоящие из L-2'-дезоксирибонуклеотидов, проявляют более выраженный эффект в отношении ингибирования β-подобных ДНК-полимераз клеток острого миелоидного лейкоза человека [20, 30, 55].

ВЫВОДЫ

- В клетках злокачественных опухолей имеет место гиперэкспрессия генов β-подобных ДНК-полимераз.
- Направленное ингибирование этих ферментов приводит к возникновению антипролиферативного и противоопухолевого эффекта. В настоящее время известно достаточно большое количество ингибиторов β-подобных ДНК-полимераз, различающихся по структуре и механизмам действия.
- Перспективными противоопухолевыми фармакофорами представляются соединения стабильного парамагнитного изотопа магния ($^{25}\text{Mg}^{2+}$) или стабильные изотопы других дивалентных металлов ($^{43}\text{Ca}^{2+}$ и $^{67}\text{Zn}^{2+}$) с некомпенсированным ядерным спином, а также короткие одноцепочечные полидезоксирибонуклеотиды.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Beard W.A. (2020) DNA Polymerase β: Closing the gap between structure and function. *DNA Repair*, **93**, 102910. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102910
2. Kuznetsova A.A., Fedorova O.S., Kuznetsov N.A. (2022) Structural and molecular kinetic features of activities of DNA polymerases. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(12), 6373. DOI: 10.3390/ijms23126373
3. Бухвостов А.А., Орлов А.П., Шаталов А.О., Кузнецов Д.А. (2014) Уникальная бета-подобная ДНК-полимераза из хроматина клеток острого миелоидного лейкоза человека HL-60. *Гены и клетки*, **9**(2), 46–52. [Bukhvostov A.A., Orlov A.P., Shatalov A.O., Kuznetsov D.A. (2014) An unequal β-like DNA polymerase from chromatin of cells of human acute myeloid leukemia HL-60. *Genes and Cells*, **9**(2), 46–52.]

4. *Srivastava A., Idriss H., Taha K., Lee S., Homouz D.* (2022) Phosphorylation induced conformational transitions in DNA polymerase β . *Front. Mol. Biosci.*, **9**, 900771. DOI: 10.3389/fmolb.2022.900771
5. *He F., Yang X.P., Srivastava D.K., Wilson S.H.* (2003) DNA polymerase beta gene expression: The promoter activator CREB-1 is upregulated in Chinese hamster ovary cells by DNA alkylating agent-induced stress. *Biol. Chem.*, **384**(1), 19-23.
6. *Beard W.A., Wilson S.H.* (2014) Structure and mechanism of DNA polymerase β . *Biochemistry*, **53**(17), 2768-2780. DOI: 10.1021/bi500139h
7. *Homouz D., Joyce-Tan K.H., Shamsir M.S., Moustafa I.M., Idriss H.T.* (2018) Molecular dynamics simulations suggest changes in electrostatic interactions as a potential mechanism through which serine phosphorylation inhibits DNA polymerase β activity. *J. Mol. Graph. Model.*, **84**, 236-241. DOI: 10.1016/j.jmgm.2018.08.007
8. *Sungchul J.* (2012) *Molecular Theory of a Living Cell*. Springer, New York, 748 p.
9. *Perera L., Freudenthal B.D., Beard W.A., Pedersen L.G., Wilson S.H.* (2017) Revealing the role of the product metal in DNA polymerase β catalysis. *Nucleic Acids Res.*, **45**(5), 2736-2745. DOI: 10.1093/nar/gkw1363
10. *Gong S., Kirmizialtin S., Chang A., Mayfield J.E., Zhang Y.J., Johnson K.A.* (2021) Kinetic and thermodynamic analysis defines roles for two metal ions in DNA polymerase specificity and catalysis. *J. Biol. Chem.*, **296**, 100184. DOI: 10.1074/jbc.RA120.016489
11. *Mentegari E., Kissova M., Bavagnoli L., Maga G., Crespan E.* (2016) DNA polymerases λ and β : The double-edged swords of DNA repair. *Genes*, **7**(9), 57. DOI: 10.3390/genes7090057
12. *Wallace S.S., Murphy D.L., Sweasy J.B.* (2012) Base excision repair and cancer. *Cancer Lett.*, **327**(1-2), 73-89. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.038
13. *Sweasy J.B., Lang T., di Maio D.* (2006) Is base excision repair a tumor suppressor mechanism? *Cell Cycle*, **5**(3), 250-259. DOI: 10.4161/cc.5.3.24146
14. *Wang M., Long K., Li E.* (2020) DNA polymerase beta modulates cancer progression via enhancing CDH13 expression by promoter demethylation. *Oncogene*, **39**, 5507-5519. DOI.org/10.1038/s41388-020-386-1
15. *Nemec A.A., Donigan K.A., Murphy D.L., Jaeger J., Sweasy J.B.* (2012) Colon cancer-associated DNA polymerase β variant induces genomic instability and cellular transformation. *J. Biol. Chem.*, **287**(28), 23840-23849. DOI: 10.1074/jbc.M112.362111
16. *Бухвостов А.А., Павлов К.А., Ермаков К.В., Сидорук К.Н., Рыбакова И.В., Кузнецов Д.А., Румянцев С.А.* (2018) Атипичная β -подобная ДНК-полимераза клеток ретинобластомы как мишень для спин-селективных ингибирующих цитостатиков. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*, **2**, 50-53. [*Bukhvostov A.A., Pavlov K.A., Ermakov K.V., Sidoruk K.N., Rybakova I.V., Kuznetsov D.A., Rumyantsev S.A.* (2018) An atypical β -like DNA polymerase of retinoblastoma as a target for spin-selective inhibitory cytostatics. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*, **2**, 50-53.]
17. *Martin S., McCabe N., Mullarkey M., Gummins R., Burgess D.J., Nakabeppu Y.* (2010) DNA polymerases as potential therapeutic targets in cancers. *Cancer Cell*, **17**, 235-248.
18. *Zheng H., Xue H., Li M., Zhao J.M., Dong Z.M., Zhao G.Q.* (2013) DNA polymerase beta overexpression correlates with poor prognosis in esophageal cancer patients. *Chinese Science Bulletin*, **58**, 3274-3279.
19. *Vedenkin A.S., Stovbun S.V., Bukhvostov A.A., Zlenko D.V., Stovbun I.S., Silnikov V.N., Fursov V.V., Kuznetsov D.A.* (2023) Anti-cancer activity of ultra-short single-stranded polydeoxyribonucleotides. *Invest. New Drugs*, **41**(1), 153-161. DOI: 10.1007/s10637-023-01333-y
20. *Starcevic D., Dalal S., Sweasy J.B.* (2004) Is there a link between DNA polymerase β and cancer? *Cell Cycle*, **3**(8), 998-1001.
21. *Jaiswal A.S., Banerjee S., Aneja R., Sarkar F.H., Ostrov D.A., Narayah S.* (2011) DNA polymerase β as a novel target for chemotherapeutic intervention of colorectal cancer. *PLOS One*, **6**(2), e16691. DOI: 10.1371/journal.pone.0016691
22. *Canitrol Y., Cazaux C., Frechet M., Bouayadi K., Lesca C., Bernard S.* (1998) Overexpression of DNA polymerase β in cell results in a mutator phenotype and a decreased sensitivity to anticancer drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**(21), 12586-12590.
23. *Zhao W., Wu M., Lai Y., Deng W., Liu Y., Zhang Z.* (2013) Involvement of DNA polymerase β overexpression in the malignant transformation induced by benzo[a]pyrene. *Toxicology*, **309**, 73-80.
24. *Magrin L., Fanale D., Brando C., Fiorino A., Corsini L.R., Sciacchitano R., Filorizzo C., Dimino A., Bazan V.* (2021) POLE, POLD1, and NTHL1: The last but not the least hereditary cancer-predisposing genes. *Oncogene*, **40**(40), 5893-5901. DOI: 10.1038/s41388-021-01984-2
25. *Wang F., Zhao Q., Wang Y.-N., Jin Y., He M.-M., Liu Z.X., Xu R.-H.* (2019) Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types. *JAMA Oncology*, **5**(10), 1504-1506. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963
26. *Donigan K.A., Sun K.W., Nemec A.A., Murphy D.L., Cong X., Northrup V., Zelterman D., Sweasy J.B.* (2012) Human polb gene is mutated in high percentage of colorectal tumors. *J. Biol. Chem.*, **287**, 23830-23839.
27. *Wu Q., Zhou S., Liu J., Tong H.* (2021) Two polymorphic mutations in promoter region of DNA polymerase β in relatively higher percentage of thymic hyperplasia patients. *Thorac. Cancer*, **12**(5), 588-592. DOI: 10.1111/1759-7714.13773
28. *Beard W.A., Wilson S.H.* (2006) Structure and mechanism of DNA polymerase beta. *Chem Rev.*, **106** (2), 361-382.
29. *Стовбун С.В., Веденкин А.С., Зленко Д.В., Бухвостов А.А., Кузнецов Д.А.* (2022) Олигомеризация β -подобных ДНК-полимераз в присутствии ионов Fe^{2+} . *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **173**(5), 578-581. [*Stovbun S.V., Vedenkin A.S., Zlenko D.V., Bukhvostov A.A., Kuznetsov D.A.* (2022) Oligomerization of β -like DNA polymerases in the presence of Fe^{2+} ions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **173**(5), 578-581.] DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-5-578-581
30. *Stovbun S., Ermakov K., Bukhvostov A., Vedenkin A., Kuznetsov D.* (2019) A new DNA repair-related platform for pharmaceutical outlook in cancer therapies: Ultrashort single-stranded polynucleotides. *Sci. Pharm.*, **87**(4), 25-36. DOI: 10.3390/scipharm87040025
31. *Bukhvostov A.A., Shatalov O.A., Orlov A.P., Kuznetsov D.A.* (2013) An atypical DNA polymerase beta overexpressed in human AML/HL-60 malignant cells. *J. Cancer Sci. Ther.*, **5**(2), 94-99.
32. *Bukhvostov A.A., Dvornikov A.S., Ermakov K.V., Kuznetsov D.A.* (2019) A critical study of retinoblastoma case: Shall we get a paramagnetic trend in chemotherapy? *Curr. Trends Med. Res.*, **1**, 71-77. DOI: 10.9734/bpi/ctmmr/v1

33. Chagovetz A.M., Sweasy J.B., Preston B.D. (1997) Increased activity and fidelity of DNA polymerase β on single nucleotide gapped DNA. *J. Biol. Chem.*, **272**(44), 27501-27504.
34. McLeod J.N., Rooney A., Schramm D.K. (2020) Atypical catalytic properties in DNA polymerase β family. In: *DNA Repair* (Sharma K., Lemke A.J., eds), Perth Press: Perth, pp. 203-221.
35. Rosenbrough G.S., Maler K.D. (2018) mRNA Turnover in Malignancies. Ghent University Press: Ghent-Antwerp, 358 p.
36. Buchachenko A.L. (2009) Magnetic Isotope Effect in Chemistry and Biochemistry, Nova Science Publishers, New York, 149 p.
37. Buchachenko A., Bukhvostov A., Ermakov K., Kuznetsov D. (2019) Nuclear spin selectivity in enzymatic catalysis: A caution for applied biophysics. *Arch. Biochem. Biophys.*, **667**, 30-35. DOI: 10.1016/j.abb.2019.04.005
38. Buchachenko A. (2015) Magneto-Biology and Medicine. Nova Biomedical, NY, 236 p.
39. Wilson S.H., Beard W.A., Shock D.D. (2010) Base excision repair and design of small molecule inhibitors of human DNA polymerase β . *Cell Mol. Life Sci.*, **67**(21), 3633-3647. DOI: 10.1007/s00018-010-0489-1
40. Yuhas S.C., Laverty D.J., Lee H., Majumdar A., Greenberg M.M. (2021) Selective inhibition of DNA polymerase β by a covalent inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.*, **143**(21), 8099-8107. DOI: 10.1021/jacs.1c02453
41. Barakat K.H., Gajewski M.M., Tuszyński J.A. (2012) DNA polymerase beta (pol β) inhibitors: A comprehensive overview. *Drug Discov. Today*, **17**(15-16), 913-920. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.04.008
42. Barakat K.H., Gajewski M.M., Tuszyński J.A. (2012) DNA repair inhibitors: the next major step to improve cancer therapy. *Curr. Top Med. Chem.*, **12**(12), 1376-1390. DOI: 10.2174/156802612801319070
43. Arian D., Hedayati M., Zhou H., Bilis Z., Chen K., de Weese T.L., Greenberg M.M. (2014) Irreversible inhibition of DNA polymerase β by small-molecule mimics of a DNA lesion. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**(8), 3176-3183. DOI: 10.1021/ja411733s
44. Paul R., Banerjee S., Greenberg M.M. (2017) Synergistic effects of an irreversible DNA polymerase inhibitor and DNA damaging agents on HeLa cells. *ACS Chem. Biol.*, **12**(6), 1576-1583. DOI: 10.1021/acscchembio.7b00259
45. Gujarathi S., Zafar M.K., Liu X., Eoff R.L., Zheng G.A. (2020) Facile semisynthesis and evaluation of garcinoic acid and its analogs for the inhibition of human DNA polymerase β . *Molecules*, **25**(24), 5847. DOI: 10.3390/molecules25245847
46. Stovbun S.V., Ermakov K.V., Bukhvostov A.A., Vedenkin A.S., Kuznetsov D.A. (2019) ssDNA derivatives: A promising pharmacophore family to upgrade. *Drug Discovery*, **13**, 95-106.
47. Kuznetsov D.A., Buchachenko A.L. (2018) Nuclear magnetic ions of magnesium, calcium, and zinc as a powerful and universal means for killing cancer cells. *Rus. J. Phys. Chem. B*, **12**(4), 690-694. DOI: 10.1134/S1990793118040267
48. Shatalov O.A., Grigoryev M.E., Bukhvostov A.A., Kuznetsov D.A. (2013) A nuclear spin selective control over the DNA repair key enzyme might renovate the cancer-fight paradigm. DNA polymerase beta to engage with a magnetic isotope effect. *J. Adv. Chem.*, **4**, 554-562. DOI: 10.24297/jac.v4i3.953
49. Sabo J., Mirossay L., Horovcak L., Sarisky M., Mirossay A., Mojzis J. (2002) Effects of static magnetic field on human leukemic cell line HL-60. *Bioelectrochemistry*, **56**, 227-231. DOI: 10.1016/s1567-5394(02)00027-0
50. Bukhvostov A.A., Dvornikov A.S., Ermakov K.V., Kurapov P.B., Kuznetsov D.A. (2017) Retinoblastoma: Magnetic isotope effects might make a difference in the current anti-cancer research strategy. *Acta. Medica*, **60**, 93-96. DOI: 10.14712/18059694.2017.101
51. Bukhvostov A.A., Dvornikov A.S., Ermakov K.V., Kuznetsov D.A. (2017) Retinoblastoma case: Shall we get a paramagnetic trend in chemotherapy? *Arch. Cancer Res.*, **5**(4), 158-162.
52. Svistunov A.A., Napolov Y.K., Bukhvostov A.A., Shatalov O.A., Alyautdin R.N., Kuznetsov D.A. (2013) The mitochondria free iron content to limit an isotope effect of $^{25}\text{Mg}^{2+}$ in ATP synthesis: A caution. *Cell Biochem. Biophys.*, **66**, 417-419.
53. Stovbun S.V., Zlenko D.V., Bukhvostov A.A., Vedenkin A.A., Skoblin A.A., Kuznetsov D.A., Buchachenko A.L. (2013) Magnetic field and nuclear spin influence on the DNA synthesis rate. *Sci. Rep.*, **13**, 465. DOI: 10.1038/s41598-022-26744-4
54. Ermakov K.V., Bukhvostov A.A., Vedenkin A.S., Stovbun S.V., Dvornikov A.S., Semenova A.V., Kuznetsov D.A. (2019) The unique single-stranded cfDNA species in retinoblastoma patents blood plasma: Beyond new HPLC technology. *Biomark. J.*, **5**(3), 1-8.
55. Stovbun S.V., Vedenkin A.S., Bukhvostov A.A., Koroleva L.S., Silnikov V.N., Kuznetsov D.A. (2020) L, D-Polydeoxyribonucleotides to provide an essential inhibitory effect on DNA polymerase β of human myeloid leukemia HL60 cells. *Biochem. Biophys. Report*, **24**, 1-4. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100835
56. Йохансен Р.Д., Бухвостов А.А., Ермаков К.В., Кузнецов Д.А. (2018) Математическое прогнозирование параметров опухоли-селективного накопления парамагнитных наночастиц клетками ретинобластомы. *Вестник РГМУ*, **6**, 74-79. [Johansen R.J., Bukhvostov A.A., Ermakov K.V., Kuznetsov D.A. (2018) Towards a computational prediction for the tumor selective accumulation of paramagnetic nanoparticles in retinoblastoma cells. *Bulletin of RSMU*, **6**, 68-73.] DOI: 10.24075/vrgmu.2018.078
57. Орлова М.А., Николаев А.Л., Трофимова Т.П., Орлов А.П., Северин А.В., Калмыков С.Н. (2018) Наночастицы на основе гидроксипатита и порфиринафуллерена для диагностического и терапевтического применения парамагнитных ионов и радионуклидов. *Вестник РГМУ*, **6**, 94-102. [Orlova M.A., Nikolaev A.L., Trofimova T.P., Orlov A.P., Severin A.V., Kalmykov S.N. (2018) Hydroxyapatite and porphyrin-fullerene nanoparticles for diagnostic and therapeutic delivery of paramagnetic ions and radionuclides. *Bulletin of RSMU*, **6**, 86-93.] DOI: 10.24075/vrgmu.2018.075
58. Moussa F. (2017) Fullerene derivatives for biological applications. In: *Nanobiomaterials* (Narayan R., ed.). Elsevier, Amsterdam, London, Montpellier, pp. 113-136.
59. Kuznetsov D.A., Roumiantsev S.A., Fallahi M., Amirshahi N., Makarov A.V., Kardashova K.S. (2010) A tumor selective chemotherapy. Can this be managed by algorithm based on the non-Markovian population dynamics? *J. Med. Med. Sci.*, **1**(1), 1-9.
60. Berthault J.S., Lipsky G.T., Randall S.L. (2022) The rare avis: Non-abundant enzymes in DNA repair. In: *Frontiers in DNA Research* (Qassimi M.S., Niemer J.A., eds). Research Triangle Park Publ., Inc., Durham-Raleigh NC, pp. 164-179.
61. Pitot L., Zoller K., Charsky D. (2022) Catalytic properties of chromatin fractions. Purification, enzyme detection and measurement. In: *Separation Techniques in Chromatin Studies* (Schramm K., Boehm A., eds.). CAMAQ Manuals, Zurich, Mainz-Montpellier, pp. 56-74.

62. Yagel G, Katz T, Valed S, Jablonski A., Menar K. (2021) Spin-positive bivalent metal isotopes in experimental therapy of solid cancers. II. Targeting the DNA repair key enzymes. Bulletin of the Bar Ilan University School of Medicine, 7, L561-L582.
63. Sarkar S., Rezayat M., Mazaffarian R., Boushehri H., Amirshahi N. (2017) The tissue specific marks of cyclohexyl(C60)porphyrine related pharmacokinetics. A Caution. In: Proceedings of the 2nd Panasean Congress on Pharmacology and Toxicology (Beitollahi N., Ramsey C., eds.). Tehran, Amir Kabir University Publ., Tehran-Lahore, pp. 216-228.
64. Lyu J., Wang S., Balias T.E., Singh I., Levit A., Moroz Y.S., O'Meara M.J. (2019) Ultra-large library docking for discovering new chemotypes. Nature, **566**, 224-229.
65. Mouliere F., Chandrananda D., Piskorz A.M., Moore E.K., Morris J., Ahlborn L.B., Rosenfeld N. (2018) Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis. Science Transl. Med., **10**, 117-129.
66. Squadrito F., Bitto A., Irrera N., Pizzino G., Pallio G., Minutoli L., Altavilla D. (2017) Pharmacological activity and clinical use of PDRN (polydeoxyribonucleotides). Front. Pharmacol., **8**, 224-233.
67. Ansari A.S., Santerre P.J., Uludag H. (2017) Biomaterials for polynucleotide delivery to anchorage-independent cells. J. Mater. Chem. B, **5**(35), 7238-7261.
68. Stovbun S.V., Vedenkin A.S., Mikhaleva M.G., Zlenko D.V., Voronina L.I., Bukhvostov A.A., Kuznetsov D.A. (2022) Transport of oligonucleotides into HL60 cells using nanocellulose. Rus. J. Phys. Chem. B, **16**, 1147-1150. DOI: 10.1134/S1990793122060215
69. Sieliwanowicz B., Bielka S.J., Anders A. (2022) Malignant Tracks in DNA Repair. MUV Verlag, Wien, 318 p.

Поступила в редакцию: 28. 03. 2023.
После доработки: 25. 04. 2023.
Принята к печати: 11. 05. 2023.

β-LIKE DNA POLYMERASES AND PROSPECTS FOR THEIR USE AS TARGETS IN CHEMOTHERAPY OF TUMORS

V.V. Davydov*, A.A. Bukhvostov, D.A. Kuznetsov

Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997 Russia; *e-mail: vadim.davydov55@inbox.ru

DNA polymerases β are enzymes that perform repair of damaged DNA. In the cells of malignant tumors, there is a change in the production and properties of these enzymes, which is accompanied by altered viability of tumor cells. Analysis of the publications available in Russian and international databases (Pubmed, Elsevier) on the structure and properties of DNA polymerases β and their role in cell growth and proliferation, published over the past 20 years, has shown overexpression of genes encoding β-like DNA polymerases in many types of malignant tumors cells. This explains the maintenance of their viability and proliferative activity. Targeted inhibition of β-like DNA polymerases is accompanied by antiproliferative and antitumor effects. Stable paramagnetic isotopes of magnesium ($^{25}\text{Mg}^{2+}$) or other divalent metals ($^{43}\text{Ca}^{2+}$ and $^{67}\text{Zn}^{2+}$) with uncompensated nuclear spin isotopes, as well as short single-stranded polydeoxyribonucleotides, can be used as promising antitumor pharmacophores.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: β-like DNA polymerase; magnetic isotope effect; $^{25}\text{Mg}^{2+}$; single-stranded polydeoxyribonucleotides; chemotherapy of malignant tumor

Funding. This research received no external funding.

Received: 28.03.2023; revised: 25.04.2023; accepted: 11.05.2023.