

Восстановление структуры симметричного биквадруплекса из данных ЯМР

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Беляева Юлия Дмитриевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: belyaevajd@yandex.ru

Аптамеры - это одноцепочечные молекулы ДНК или РНК, которые обладают способностью специфически связывать белки, пептиды, углеводы и малые органические соединения. В настоящее время аптамеры активно используются в широком спектре задач, таких как выделение нужных молекул из смеси, клиническая диагностика, направленная доставка лекарственных препаратов. Аптамеры находят все более активное применение в медицине. Их используют для визуализации таргетных молекул на поверхности органов, [1] для профилактики образования тромбов (аптамер RA36). [4] Интерес представляет также аптамер S58, для которого была показана способность предотвращать образование фиброзов в послеоперационный период. [2]

RA36 - аптамер, который включает в себя два обогащенных гуанином симметричных участка, каждый из которых способен к формированию антипараллельного квадруплекса. Было показано, что он ингибирует коагулирующую активность тромбина более эффективно, нежели широко известный аптамер 15TGT, [3] который, по сути, представляет собой половину молекулы RA36. RA36 успешно прошел доклинические испытания, тем не менее, причины увеличения его эффективности в сравнении с 15TGT на данный момент остаются невыясненными.

Известно, что активность 15TGT подавляется связыванием катионов бария, которые, в отличие от ионов калия, увеличивают термостабильность аптамера. Было выдвинуто предположение, что активность квадруплекса обратно коррелирует с его термической стабильностью.

Для RA36, G-квартеты которого координировались ионами бария, в ходе проведенного ранее ЯМР-эксперимента были получены ограничения на положения атомов (NMR-restraints), по которым с помощью методов компьютерного моделирования можно восстановить структуру аптамера. Структуры RA36 с катионами калия получено не было. В данной работе была смоделирована структура биквадруплекса RA36, G-квартеты которого координируются катионами калия. Для приближения ее к нативной проводилась метадинамика с обменом реплик.

В ходе работы также было произведено моделирование нескольких реплик молекулярной метадинамики, по результатам которых можно предположить, что один из квадруплексов симметричного аптамера RA36 более мобильный, чем второй.

В дальнейшем планируется проведение дополнительных расчетов для определения энергетических барьеров разворачивания каждой из половинок RA36 для численной оценки предположений об их различной стабильности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта No 18-29-01047.

Источники и литература

- 1) Bouvier-Müller A., Ducongé F. Application of aptamers for in vivo molecular imaging and theranostics //Advanced drug delivery reviews. – 2018. – Т. 134. – С. 94-106.
- 2) Li X. et al. The T β R II-targeted aptamer S58 prevents fibrosis after glaucoma filtration surgery //Aging (Albany NY). – 2020. – Т. 12. – №. 10. – С. 8837.
- 3) Yuminova A. V. et al. The structure of G-quadruplex thrombin-binding DNA aptamer RA36 //Moscow University Chemistry Bulletin. – 2015. – Т. 70. – №. 1. – С. 43-46.
- 4) Zavyalova E. et al. DNA aptamers for human thrombin with high anticoagulant activity demonstrate target-and species-specificity //Current medicinal chemistry. – 2012. – Т. 19. – №. 30. – С. 5232-5237.