

© ЩУГОРЕВА И. А., ХЕГАЙ С. А., ТОМИЛИН Ф. Н.

УДК 544.165

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МОЛЕКУЛЯРНОМУ ДИЗАЙНУ АПТАМЕРОВ

И. А. Щугорева<sup>1,2</sup>, С. А. Хегай<sup>1,2</sup>, Ф. Н. Томилин<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Институт физики им. Л. В. Киренского ФИЦ КНЦ СО РАН;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Красноярск.

**Резюме.** Представлены результаты смоделированной атомной структуры аптамера RE-31 в растворе на основе метода малоуглового рентгеновского рассеяния (SAXS), и сравнение с данными дифракцией рентгеновских лучей (XRD) кристалла RE-31 с тромбином. Показана возможность применения методики восстановления атомной структуры из SAXS эксперимента и установлены особенности строения молекулы аптамера в растворе.

**Ключевые слова:** ДНК, 3D структура, аптамер, G-квадруплекс, SAXS, XRD, MD.

## NEW APPROACHES TO MOLECULAR DESIGN OF APTAMERS

N. A. Shchugareva, S. A. Kheday, F. N. Tomilin

**Abstract.** Here present the results of the simulated atomic structure of the aptamer RE-31 in a solution based on the method of small-angle X-ray scattering (SAXS), and a comparison with the data of X-ray diffraction (XRD) crystal RE-31 with thrombin. It shows the possibility of using methods of recovery the atomic structure from the SAXS experiment and established the structural features of the aptamer molecule in solution.

**Key words:** DNA, 3D structure of the aptamer, the G-quadruplex, SAXS, XRD, MD.

Осуществляли молекулярный дизайн аптамера RE-31, согласно его последовательности GTGACGTAGGT TGGTGTGGTTGGGGCGTCAC, на основе данных эксперимента малоуглового рассеяния (SAXS – рисунок 1А). Моделирование проводили с помощью программы Facio [1]. На первом этапе проводилось построение геометрии молекулы аптамера в пространстве. Затем полученную атомную структуру накладывали и сравнивали с экспериментальной формой, полученной методом SAXS (рисунок 1В, SAXS + MD) [2-3]. Добивались совпадения размеров во всех проекциях фигуры. На втором этапе осуществляли «тонкую» подстройку теоретической геометрии молекулы под экспериментальную форму. Молекула ДНК имеет хиральность, поэтому на данном шаге проводили скрутку нуклеотидов таким образом, чтобы по форме они максимально совпадали с экспериментальными особенностями фигуры. Наибольшая сложность возникает при дизайне некомпле-

ментарных нуклеотидов, так как существует большое количество вариантов расположения в пространстве. Поэтому в этой части моделирования большую помощь оказывает экспериментальная фигура, внутри которой укладывались нуклеотиды. Данные нуклеотиды были закручены в цепь, по аналогии с двойной комплементарной спиралью.

Далее проводили сравнение смоделированной структуры со структурой, полученной из метода дифракции рентгеновских лучей, где аптамер получен совместно с тромбином (рисунок 1В, XRD + MD) [4]. В обоих случаях основное расхождение заключается в квадруплексной части аптамера. Видимые отличия между аптамером до и после реакции присоединения к белку можно интерпретировать в соответствии с моделью индуцированного соответствия, когда аптамер меняет свою форму под структуру белка. Компьютерное моделирование дает близкие результаты

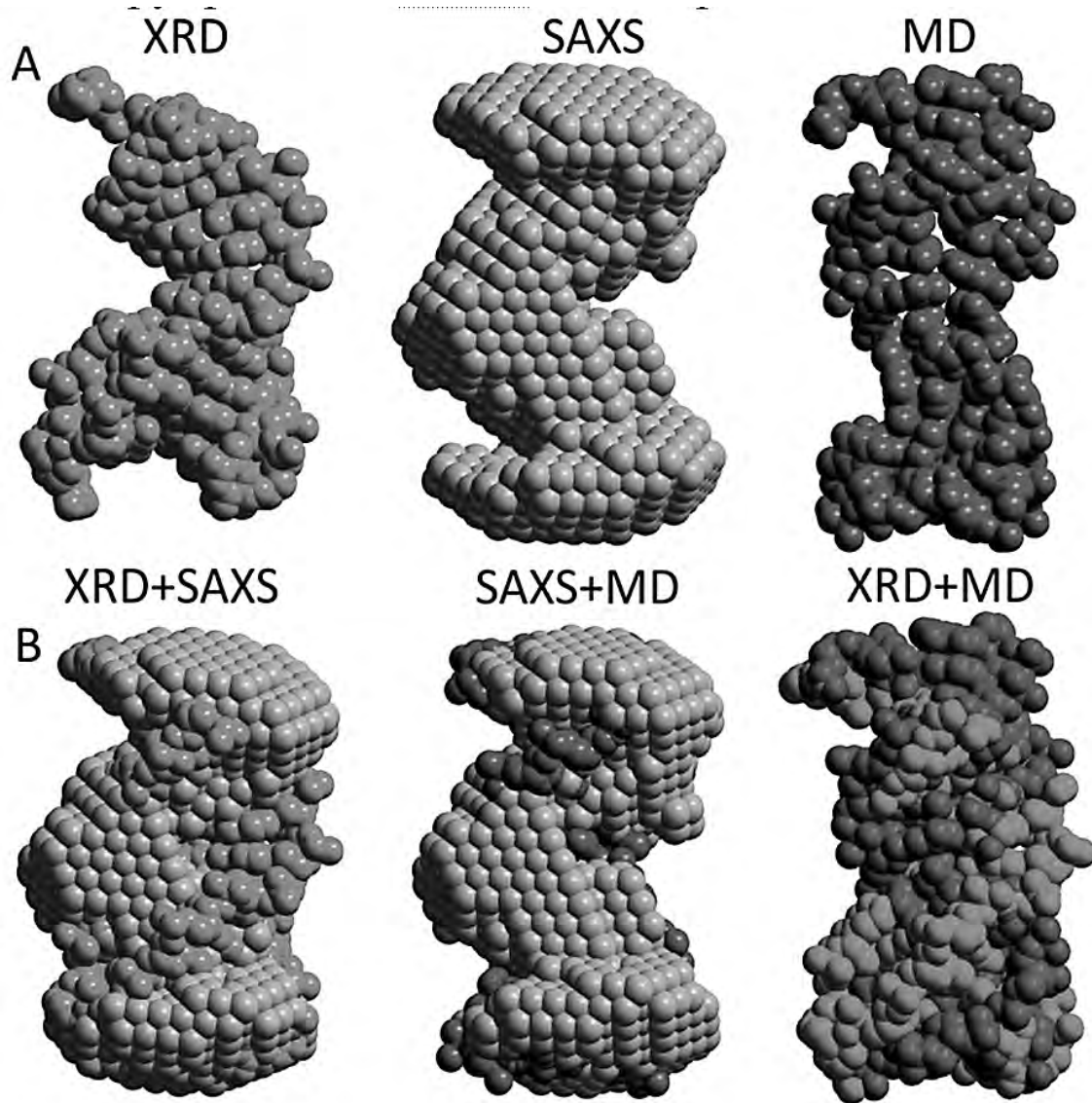


Рис. 1. Структура аптамера RE-31 полученная различными методами.

A – структуры полученные методами дифракции рентгеновских лучей (XRD) – структура зелёного цвета, малоуглового рентгеновского рассеяния (SAXS) – структура бирюзового цвета и молекулярного дизайна (MD) – структура красного цвета; B – сравнение структур между методами XRD – SAXS, MD – SAXS и XRD – MD.

к эксперименту, поэтому данное направление является перспективным для восстановления структуры из SAXS и конструирования новых аптамеров.

### Литература

1. Suenaga M., Facio: New Computational Chemistry Environment for PC GAMESS // J. Comput. Chem. Jpn. – 2005. – Vol. 4. – P. 25-32.
2. Ruigrok V. J.; van Duijn E.; Barendregt A.; Dyer K.; Tainer J. A.; Stoltenburg R.; van der Oost J. Kinetic and Stoichiometric Characterisation of Streptavidin-Binding Aptamers // J. ChemBioChem. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 829-836.
3. Mittelberger F., Meyer, C., Waetzig G. H., Zacharias M., Valentini E., Svergun D. I., Hahn U. RAID3-An interleukin-6 receptor-binding aptamer with post-selective modification-resistant affinity // J. RNA biology – 2015. – Vol. 12, № 9. – P. 1043-1053.
4. Krauss I. R. Spiridonova V. Pica A. Napolitano V. Sica F. Different duplex/quadruplex junctions determine the properties of anti-thrombin aptamers with mixed folding // J. Nucleic acids research – 2015. – Vol. 44. – P. 983-991.