

In silico конструирование аптамеров, содержащих G-квадруплекс

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Демжиг А.О.¹, Залевский А.О.¹

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

Аптамеры - относительно небольшие олигонуклеотиды, способные с высокой аффинностью и специфичностью связываться с различными мишенями, от небольших молекул, до белков. Существующий способ нахождения аптамеров к заданной мишени *in vitro*, называемый SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) не может охватить все варианты возможных последовательностей, не даёт информации о структуре аптамера и его комплекса с белком, а также довольно затратен по времени.

Целью работы было создать *in silico* метод для конструирования ДНК-аптамеров к заданному сайту произвольной мишеней, в основе которых лежит структура G-квадруплекса, обладающей большей стабильностью, по сравнению с дуплексной ДНК. В качестве тестовой мишени была выбрана структура тромбина человека.

Ранее была проведена работа по созданию аптамера к белку с процедурой поиска наиболее вероятного сайта связывания белка с нуклеиновой кислотой (это место совпало с экзосайтом II тромбина). Но функционально большее значение имеет I экзосайт тромбина, поэтому алгоритм был изменен на поиск аптамера к любой, заданной пользователем, области связывания (в данном случае, был выбран экзосайт I).

Методами моделирования молекулярного докинга (Autodock Vina) и молекулярного моделирования (Gromacs) были созданы структуры аптамеров, предположительно, связывающиеся специфично с заданными эпитопами на поверхности тромбина. Методами CD-спектроскопии и капиллярного электрофореза была проведена экспериментальная проверка правильности фолдинга полученных олигонуклеотидов и их способность связываться с тромбином. В ходе эксперимента было показано, что происходит конкуренция фолдинга дуплексной и квадруплексной структур. Учитывая этот факт, алгоритм был модифицирован, что уменьшило количество вычислительных ресурсов и время работы за счёт установления дополнительного фильтра на возникновение конкурирующих с G-квадруплексом вторичных структур.

Благодарности: Данная работа поддержана грантом рффи № 16-34-01362, вычисления проводились на суперкомпьютерах «Ломоносов» и «Ломоносов 2».

Иллюстрации

Рис. 1. Графическое представление работы