

## Поиск химических модификаций для улучшения аффинности аптамеров

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

*Смородина Ева Геннадьевна*

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: forevatag@gmail.com*

Применение синтетических олигонуклеотидов (аптамеров) в качестве лекарственных препаратов представляет собой новый терапевтический метод, возникший в связи с развитием химии нуклеиновых кислот. Аптамеры обладают сложной пространственной структурой, которая и определяет их уникальную способность к избирательному связыванию практически с любой мишенью [1].

Несмотря на многочисленные исследования аптамеров в течении нескольких десятков лет, их практическое использование в клинической практике сдерживается рядом факторов: деградацией аптамеров, их кросс-реактивностью, выведением аптамеров из кровотока в результате почечной фильтрации, контролем времени действия, взаимодействием аптамеров с внутриклеточными мишенями, получением аптамеров к неочищенным белкам-мишеням и автоматизацией получения [2].

Для создания эффективных лекарственных препаратов на основе ДНК-аптамеров необходимо, чтобы данные структуры обладали высокой стабильностью, достаточной для клинического приготовления, хранения и применения препарата, а также выраженной аффинностью к мишеням. Модификация аптамеров может улучшить эти показатели [3].

Данная работа посвящена разработке *in silico* способа модификации нуклеиновых кислот для улучшения аффинности аптамеров к мишеням. На примере тромбин-связывающего аптамера 15-ТВА [4], был проведен виртуальный скрининг всех доступных азидов ( $1,5 \cdot 10^6$  соединений) для модификации азотистого основания клик-реакцией азид-алкинового циклоприсоединения. Был отобран набор соединений способных повысить антикоагулянтные свойства аптамера и пролонгировать антитромбическую активность.

Для проверки влияния дополнительных функциональных групп в положении 5 нуклеотидов на увеличение количества контактов между 15-ТВА и тромбином, был проведен гибкий докинг в программе «AutoDock Vina» [5], учитывающий конформационную подвижность только в модифицированной части заданного нуклеотида. Химические соединения были найдены в библиотеке «PubChem». Необходимые молекулы создавались *in silico* с помощью нотации SMILES с проведением дальнейшей реакции циклоприсоединения азидов к тройной связи 5-этинил-2'-дезоксинуридина.

Полученные модели проходят экспериментальную проверку.

### Источники и литература

- 1) Головин А. В. Конформационная динамика нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами: дис...д-ра хим. наук; Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Фак. биоинженерии и биоинформатики, Москва, 2014.
- 2) Пат. 2429488 Российской Федерации, МПК8 G 01 N 33/86. Антикоагулянт прямого действия на основе модульного бивалентного днк аптамера, селективного к тромбину / Головин А. В., Копылов А. М., Завьялова Е. Г., Павлова Г. В., Мудрик Н. Н., Бабий В. Е.; Патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью "АПТО-ФАРМ"

- 3) Antipova, O. M., Zavyalova, E. G., Golovin, A. V., Pavlova, G. V., Kopylov, A. M., & Reshetnikov, R. V. (2018). Advances in the Application of Modified Nucleotides in SELEX Technology. *Biochemistry (Moscow)*, 83(10), 1161–1172
- 4) Bock, L., Griffin, L., Latham, J., Vermaas, E., Toole, J. (1992) Selection of singlestranded DNA molecules that bind and inhibit human thrombin, *Nature*, 355, 564–6.
- 5) Trott, O.; Olson, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* (2010) 31, 455–461

### Иллюстрации

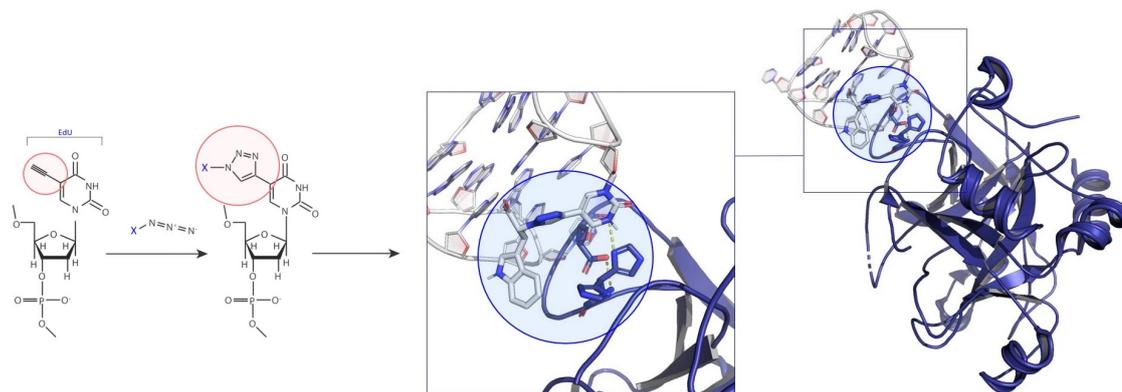


Рис. 1. Алгоритм модификации нуклеотидов в аптамере