

```
#!/usr/bin/perl
use Math::VectorReal qw( :all );
use Math::Trig ;
use strict;
```

```

#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);
my $dir=$ARGV[1];
my $ch, my $chnum;
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){ my $ggg=substr($r,0,1); if ( $ggg ne $ch){$chnum++; $ch=$ggg}  };

```

```
my %qwa=find_quart( $coor{"0"} ); my $qnum=keys %qwa;
```

```

if ($qnum > 0){
#system("mkdir $ARGV[1]");
my $filename=$ARGV[0];
$filename=~ s/^.*\V//;
$filename=~ s/\.\pdb//;
#$filename=$chnum."_".$qnum."_".$filename.".dat";
$filename="$dir/".$filename.".dat";
print "$filename\n";
open OUT,">$filename";
print OUT "#INFO chain $chnum qnum $qnum \n";

```

```

foreach my $m (sort {$a<=>$b} keys %coor){
my %qartets= %qwa ; #find_quart( $coor{$m} );
my %q= find_q( $coor{$m} );

```

```
# foreach my $q ( keys %qartets){ print join " ",@{ $qartets{$q} },"\n";
```

```
foreach my $q ( keys %qartets){
```

```

my $nx; my $ny; my $nz;
my $ox; my $oy; my $oz;
my $r;
```

```
foreach my $res ( @{ $qartets{$q} }){
```

```
# print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x,"\n";
```

```

$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;
```

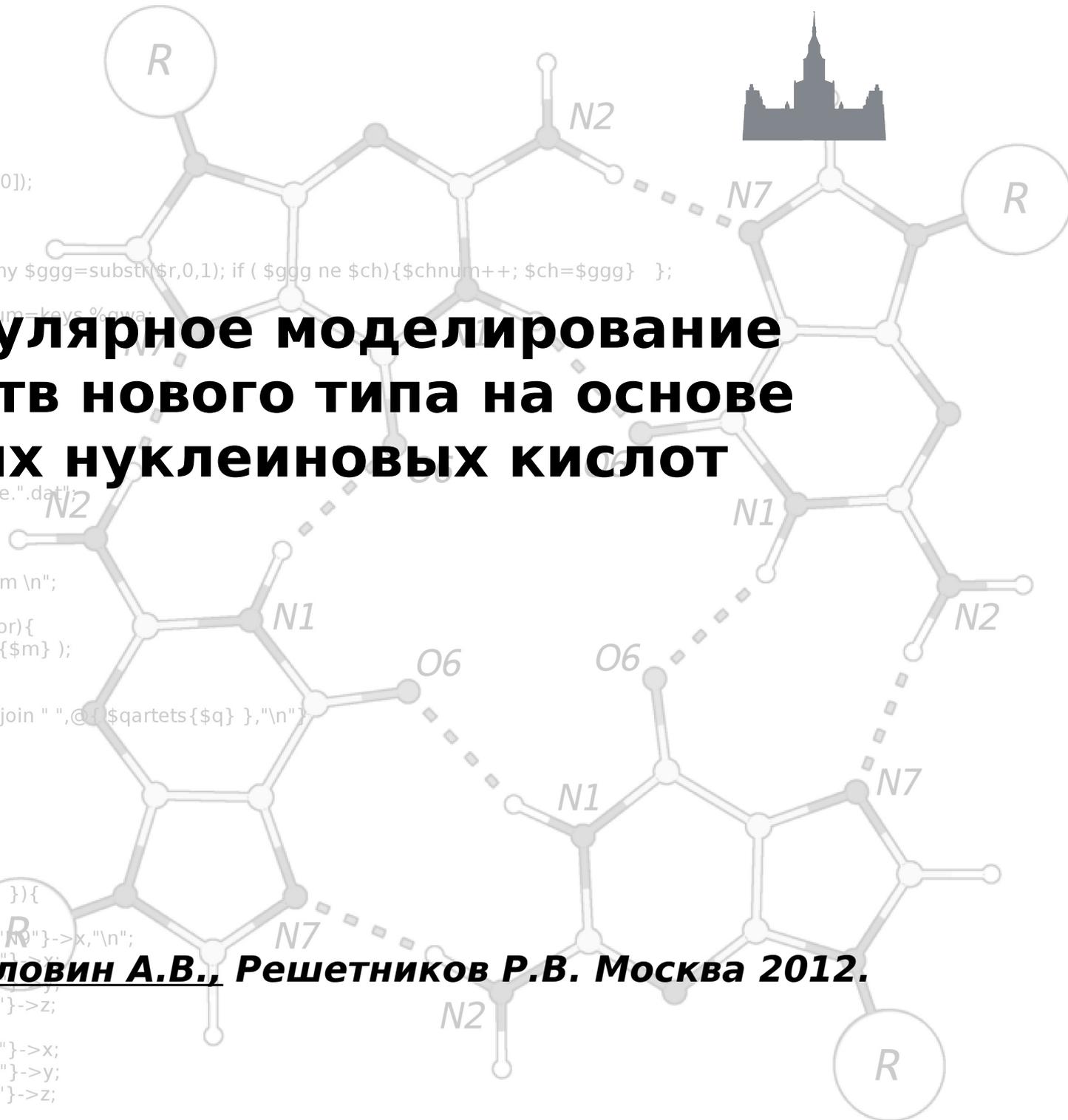
```

$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;
$r=$res;
```

```
}
```

# Молекулярное моделирование лекарств нового типа на основе малых нуклеиновых кислот

**Головин А.В., Решетников Р.В. Москва 2012.**





# Аптамер к тромбину

```
use strict;  
  
#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir=$ARGV[1];  
my $ch, my $res;  
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){ my $ggg=substr($r,0,1); if ($ggg ne $ch){ $chnum++; $ch=$ggg
```

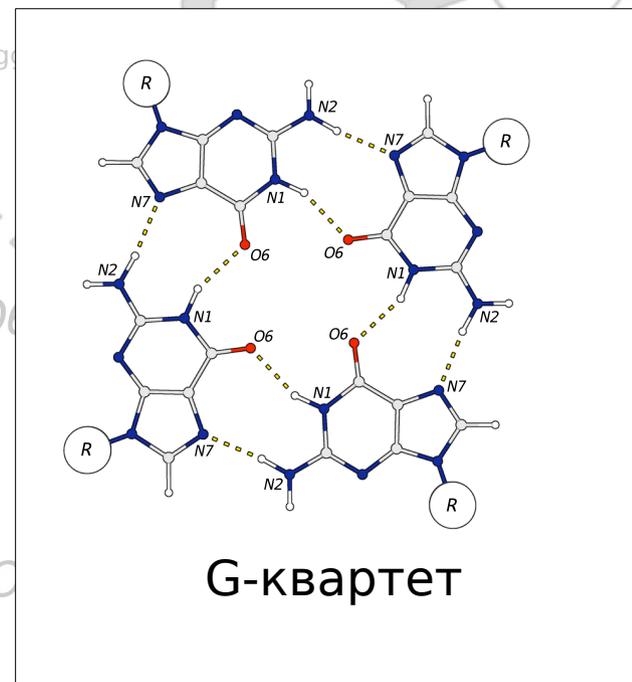
- Найден с помощью SELEX в 1992.

- Структурная информация противоречива (ЯМР vs РСА).

- Самый короткий квадруплекс.

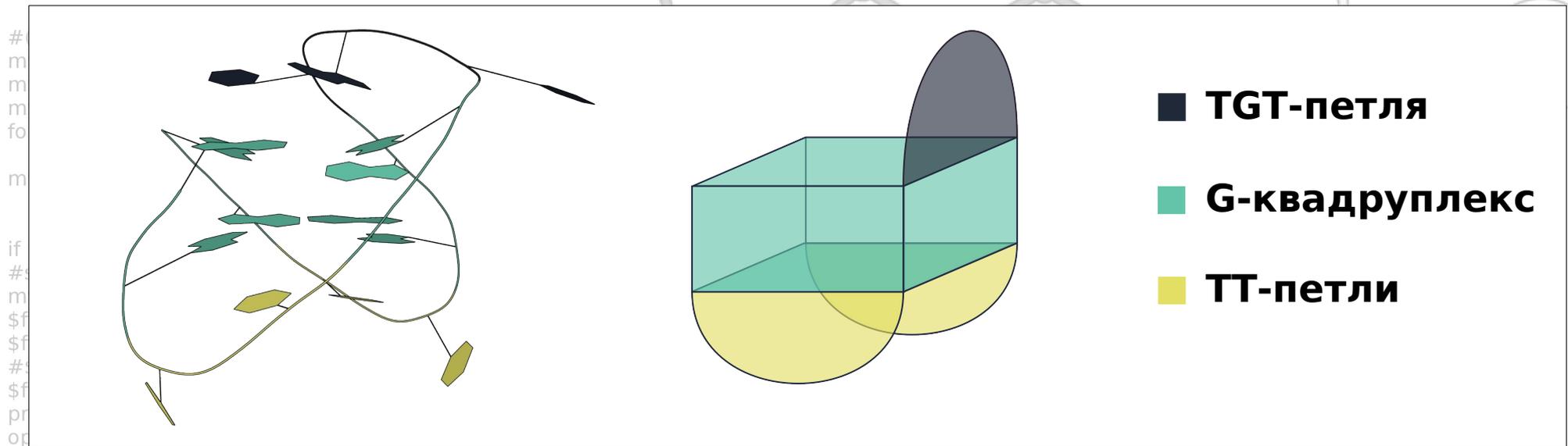
- Активность зависит от концентрации ионов калия.

- Температура плавления структуры близка к температуре тела.

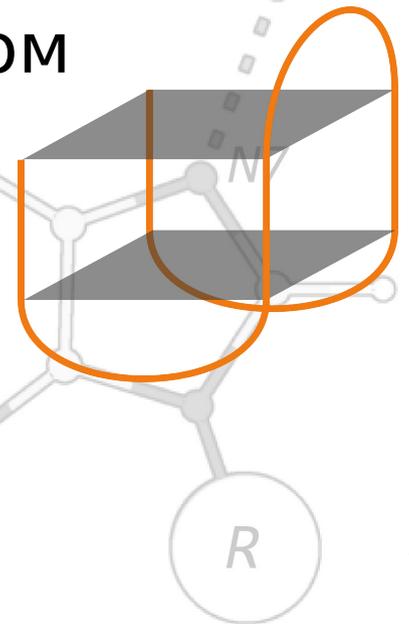


```
foreach my $m (sort {$a<=>$b} keys %coor){  
  my %qarts = %qwa; #find quartet for each $m  
  my %qarts = %qwa; #find quartet for each $m  
  # for each $m find quartet for each $m  
  foreach my $q ( keys %qarts){  
  
    my $nx; my $ny; my $nz;  
    my $ox; my $oy; my $oz;  
    my $r=$res;  
  
    print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x, "\n";  
    $x=$x+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
    $ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
    $nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
    $ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
    $oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
    $oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
    $r=$res;  
  }  
}
```

# Описание структуры аптамера



- Квадруплекс состоит из двух квартетов.
- Квадруплекс стабилизируется катионом калия, но место связывания не определено.
- Не определено место связывания с тромбином.



# Вопросы для моделирования:

```
use strict;  
  
#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir=$ARGV[1];  
my $ch, my $chnum;  
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){ my $ggg=substr($r,0,1); if ( $ggg ne $ch){ $chnum++; $ch=$ggg } };  
my %qwa=find_q($coor{"0"}); my %qum=keys %qwa;
```

- Как улучшить эффективность самосборки?

```
if ($qnum>0){  
#system("mkdir $ARGV[1]");  
my $filename=$ARGV[0];  
$filename=~ s/\./_/;  
$filename=~ s/\./_./;  
#$filename=$chnum."_".$qnum."_".$filename.".dat";  
$filename="sh/__$filename".dat";  
print "$filename";  
open OUT,">$filename";  
print OUT "#INFO chain $chnum qnum $qnum \n";  
  
foreach my $m (sort {$a<=>$b} keys %coor){  
my %qartets= %qwa ; #find_quart( $coor{$m} );  
my %q= find_q( $coor{$m} );  
  
# foreach my $q ( keys %qartets){ print join " ",@{$qartets{$q}},"\n";  
  
foreach my $q ( keys %qartets){  
my $nx; my $ny; my $nz;  
my $ox; my $oy; my $oz;  
my $r;  
foreach my $m ( keys %qartets){  
#  
print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x,\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}  
}
```

- Как улучшить стабильность структуры при физиологических концентрациях калия?

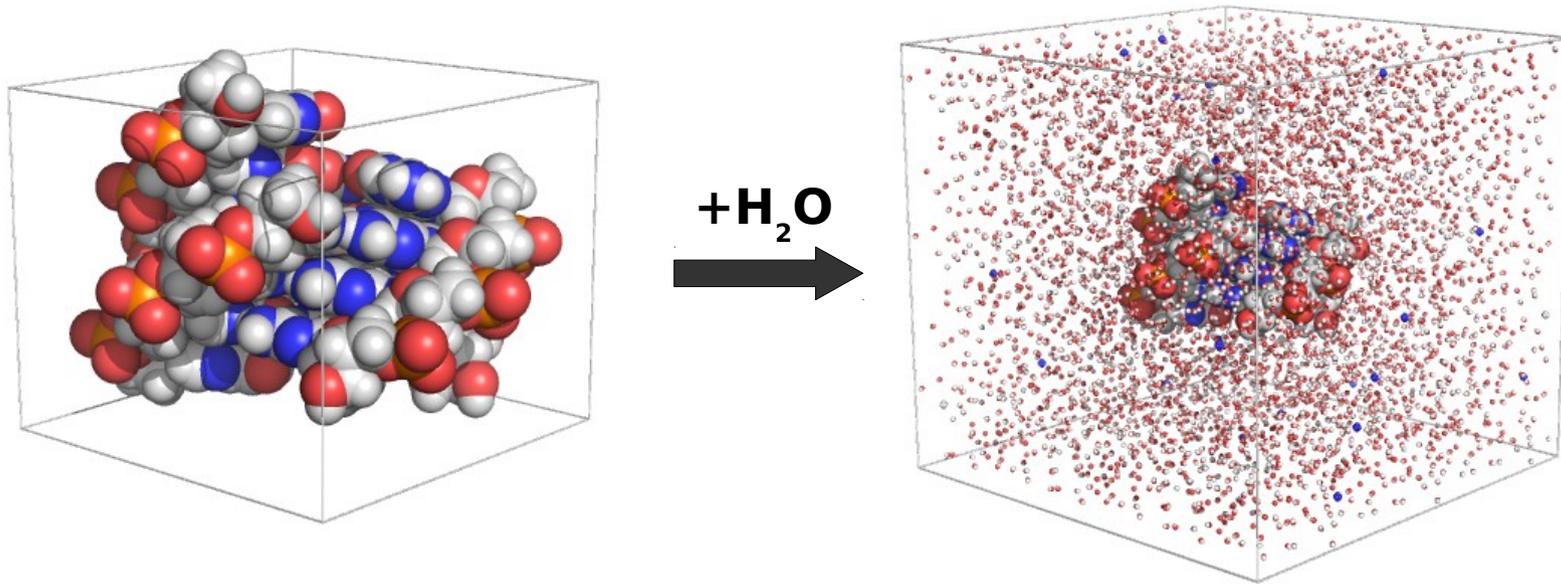
- Какие остатки из петель мы можем менять?

**Для рационального улучшения функции  
нужно очень хорошо понимать структуру  
аптамера.**

# Моделирование молекулярной динамики:

use strict,

```
my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);
```



```
my $r;
```

```
foreach my $res ( @ { $qartets { $q } } ) {
```

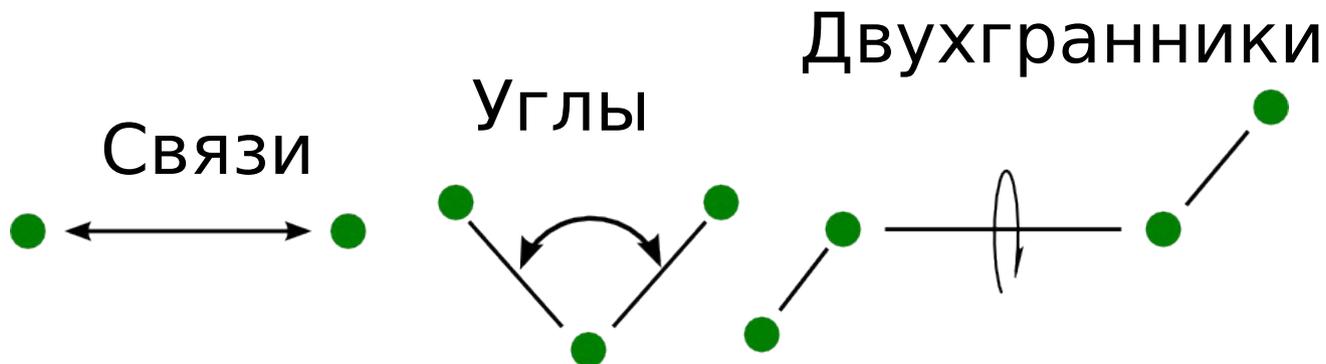
```
# print "$q $coor { $m } { $res } { "N9" } -> x, "\n";  
$nx = $nx + $coor { $m } { $res } { "N9" } -> x;  
$ny = $ny + $coor { $m } { $res } { "N9" } -> y;  
$nz = $nz + $coor { $m } { $res } { "N9" } -> z;
```

**В ячейку добавляются вода и противоионы.**

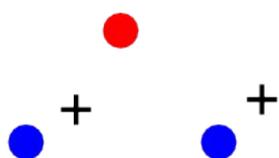
```
$ox = $ox + $coor { $m } { $res } { "O6" } -> x;  
$oy = $oy + $coor { $m } { $res } { "O6" } -> y;  
$oz = $oz + $coor { $m } { $res } { "O6" } -> z;  
$r = $res;  
}
```

# Моделирование молекулярной динамики:

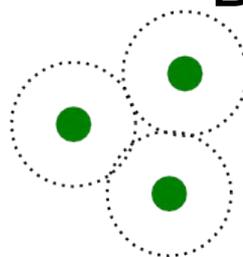
## Опишем взаимодействия между атомами:



Электростатика



Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия



$$U = \sum_{bonds} \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2 + \sum_{angles} \frac{k_i}{2} (\phi_i - \phi_0)^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma))$$
$$+ \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}}$$

```
$r=$res;  
}
```

# Моделирование молекулярной динамики:

## Расчёт множества шагов с контролем температуры:

$$\text{Силы: } F_i = \sum_j F_{ij}$$

$\Delta t$

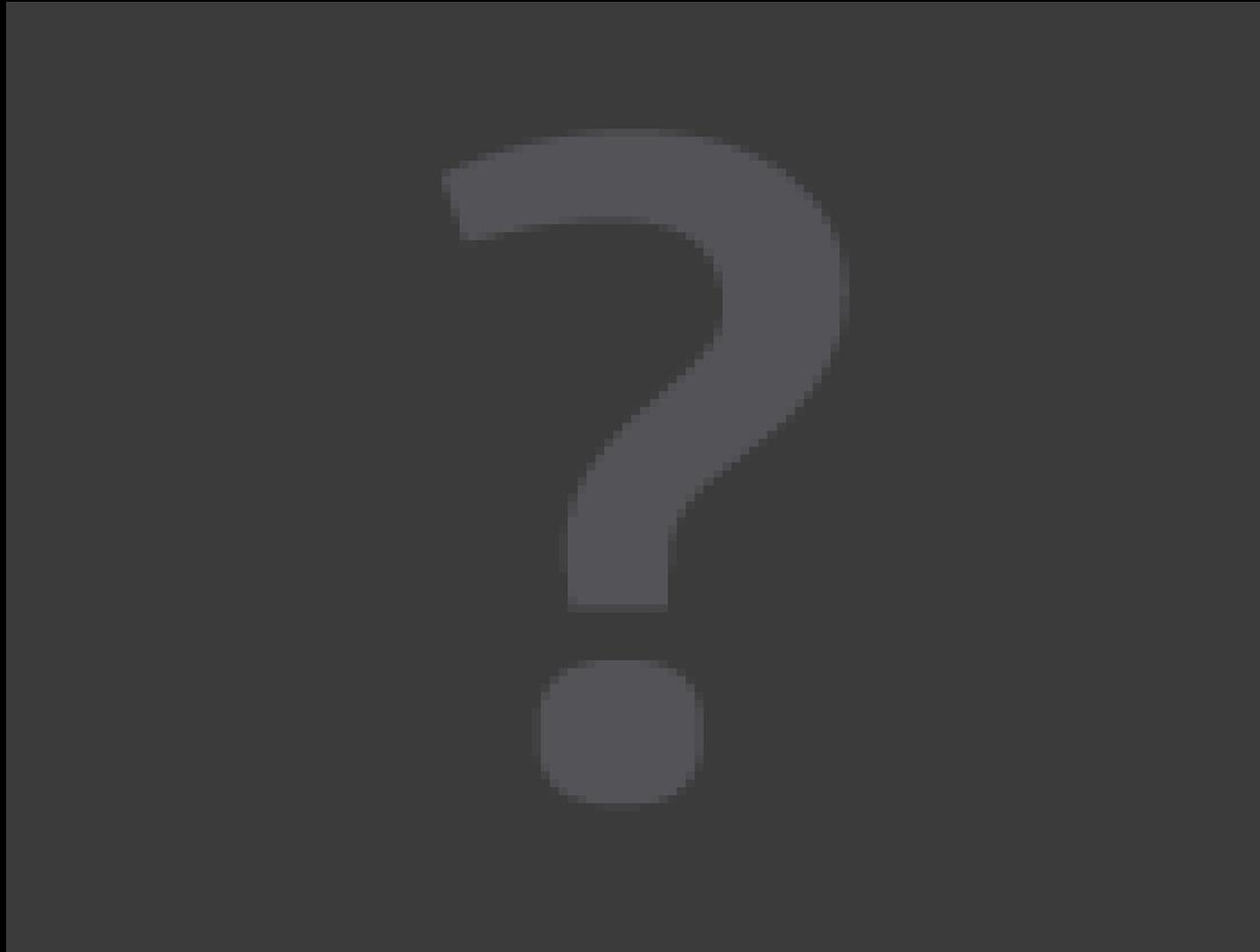
Новая конформация



Шаг: 2 fs.  
1 мкс траектория это  
 $5 \cdot 10^8$  шагов.

```
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```

# А как же гидрофобный эффект ?



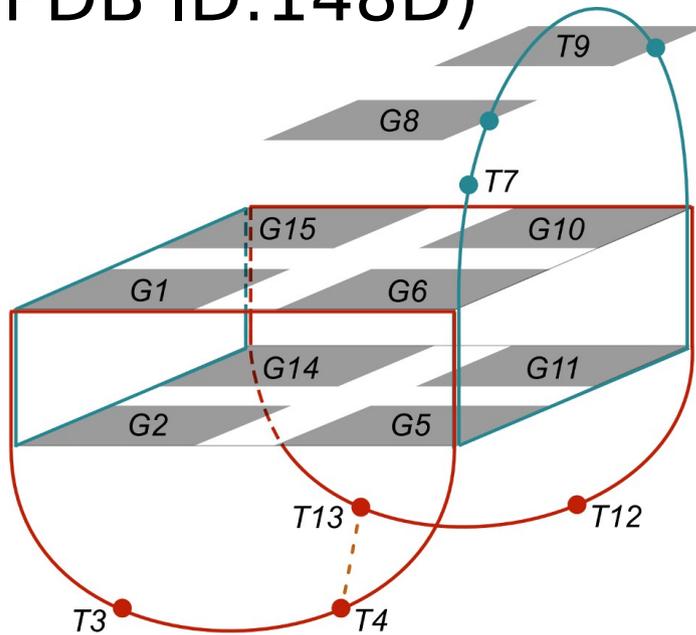
```
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```

# Первый вопрос: выбор правильной структуры

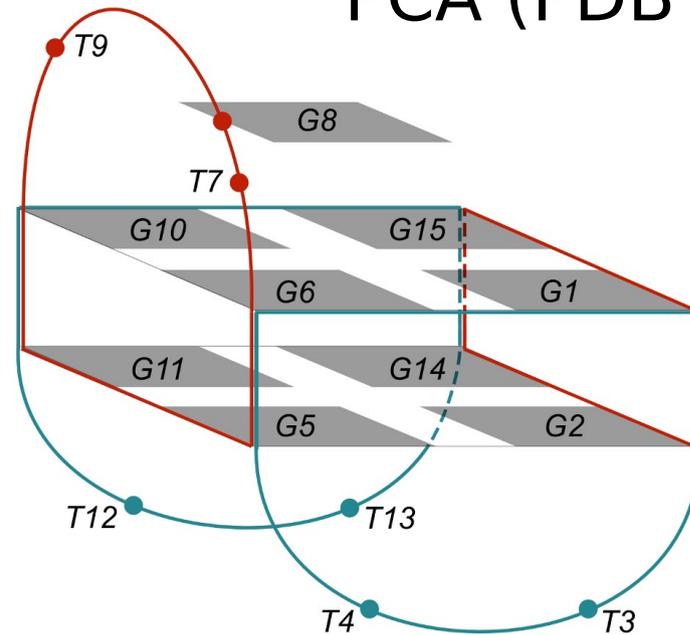
use strict;

```
use strict;  
#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir=$ARGV[1];  
my $ch, my $chnum;  
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){ my $aaa=substr($r,0,1); if ( $aaa ne $ch){ $chnum++; $ch=$aaa } };
```

## ЯМР (PDB ID:148D)



## PCA (PDB ID: 1HUT)



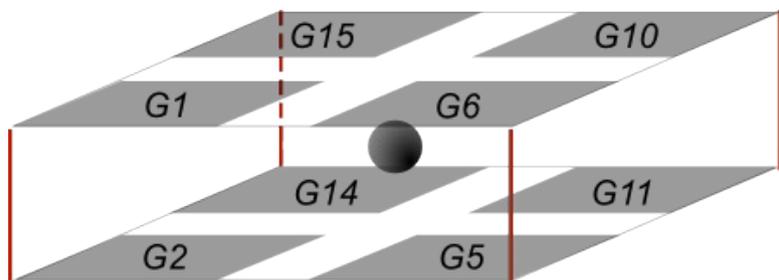
```
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```



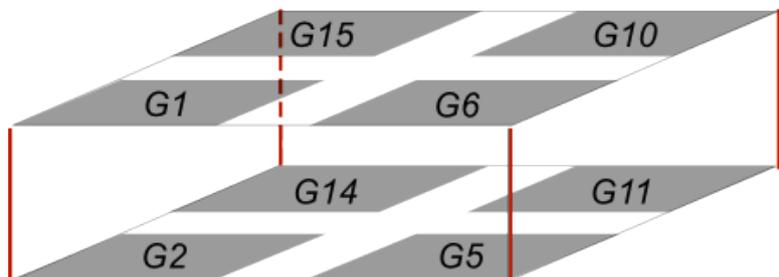
# Влияние катиона в МД.

use strict,

```
$(my %coor my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]):
```



• Структура стабильна



• Без катиона структура без петель неустойчива

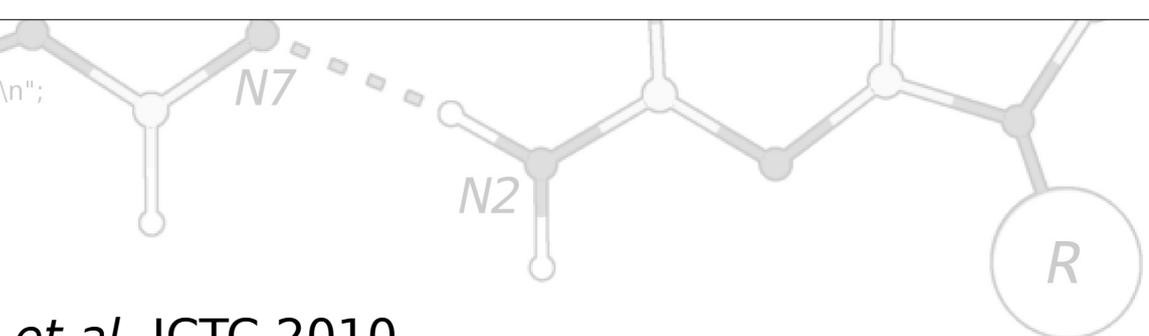
```
foreach my $res ( @{$qartets{$q}} ){
```

```
# print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x, "\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;
```

```
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;
```

```
$r=$r  
}
```

Reshetnikov, Golovin et al. JCTC 2010



# Системы для анализа:

```
use strict;
```

```
my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);
```

```
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);
```

```
my $dir=$ARGV[1];
```

```
my $ch, my $chnum;
```

```
foreach my $r ( sort { $a->{x}<$b->{x} } keys %coor ){ my $ggg=substr($r,0,1); if ( $ggg ne $ch ){ $chnum++; $ch=$ggg; } }
```

```
my %qwa=find_quartets($coor{"0"}); my $qnum=keys %qwa;
```

```
if ($qnum > 0){
```

```
#system("mkdir $ARGV[1]");
```

```
my $filename=$ARGV[0];
```

```
$filename=~ s/^.*\./; #filename=$chnum."_" . $qnum . "/" . $filename . ".dat";
```

```
$filename="$dir/" . $filename . ".dat";
```

```
print "$filename\n";
```

```
open OUT,">$filename";
```

```
print OUT "#INFO $chnum $qnum $qnum\n";
```

```
foreach my $m ( sort { $a->{x}<$b->{x} } keys %coor){
```

```
my %qartets=%qwa; #find_quartets($coor{$m});
```

```
my %q=find_q($coor{$m});
```

```
# foreach my $q ( keys %qartets){ print join " ",@{ $qartets{$q} },"\n";
```

```
foreach my $q ( keys %qartets){
```

```
my $t9; my $ny; my $nz;
```

```
my $ox; my $oy; my $oz;
```

```
my $r;
```

```
foreach my $res ( keys %qartets{$q} ){
```

```
$nx=$nx+$coor{$m}{$res}{"N9"}->x;
```

```
$ny=$ny+$coor{$m}{$res}{"N9"}->y;
```

```
$nz=$nz+$coor{$m}{$res}{"N9"}->z;
```

```
$ox=$ox+$coor{$m}{$res}{"O6"}->x;
```

```
$oy=$oy+$coor{$m}{$res}{"O6"}->y;
```

```
$oz=$oz+$coor{$m}{$res}{"O6"}->z;
```

```
$r=$r+$coor{$m}{$res}{"R"}->x;
```

```
$r=$r+$coor{$m}{$res}{"R"}->y;
```

```
$r=$r+$coor{$m}{$res}{"R"}->z;
```

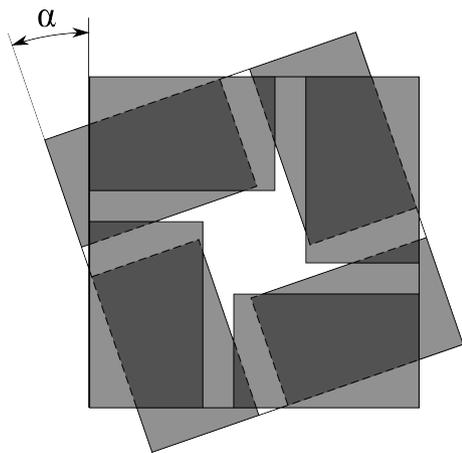
```
print OUT "$chnum $qnum $qnum\n";
```

В ходе МД катион из раствора  
попадает в центр квадруплекса  
ЯМР-модели

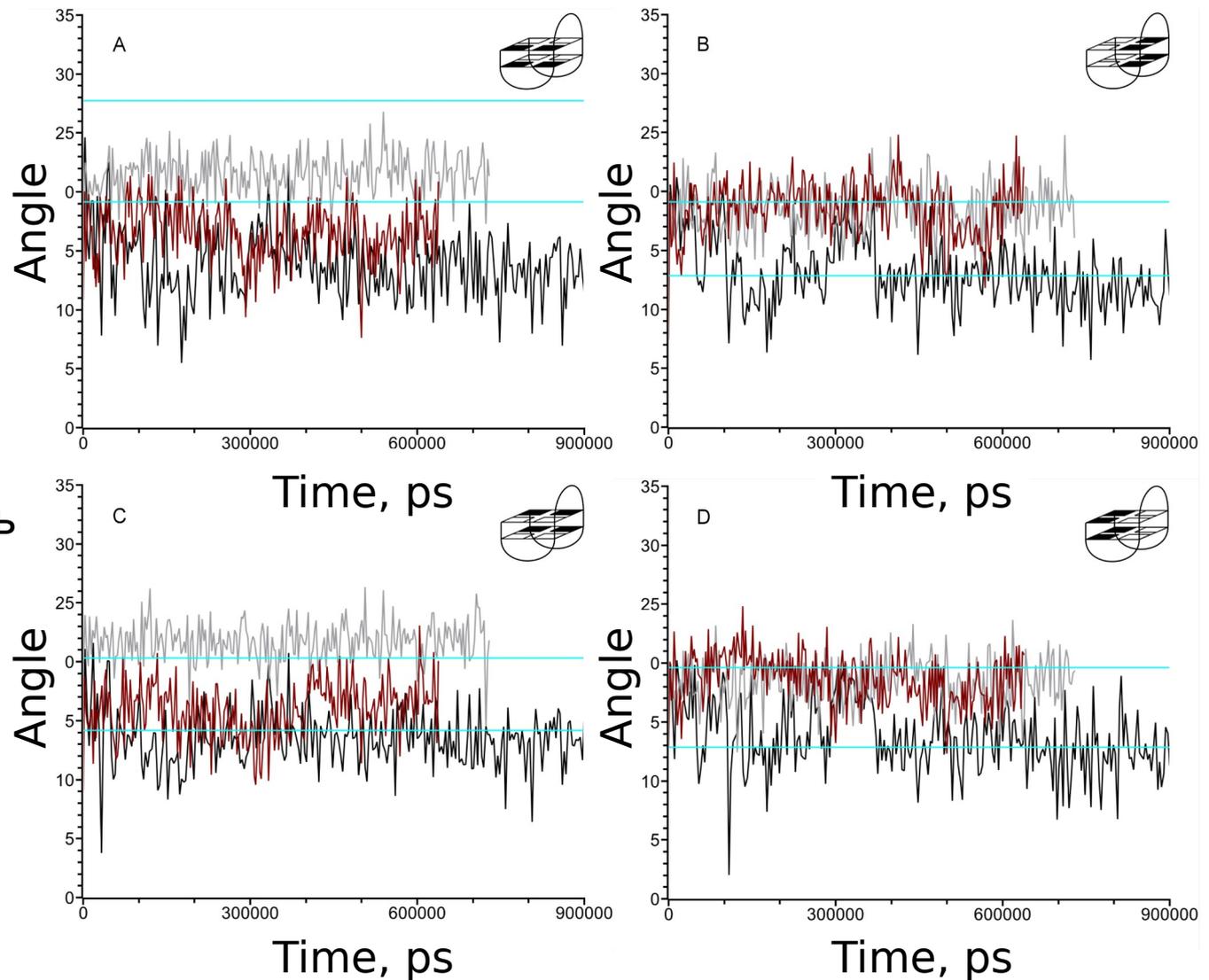
Удаление T9 из стэкинга приводит к  
разрушению структуры

Добавление T9 в стэкинг стабилизирует  
RCA модель, но структура всё равно  
разрушается

# Напряжённость квадруплекса

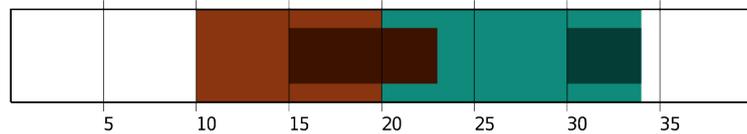
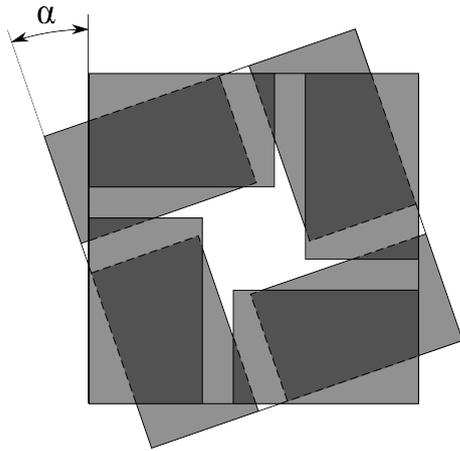


- 15-TВА без петель
- 15-TВА
- Комплекс Тромбин:15-TВА

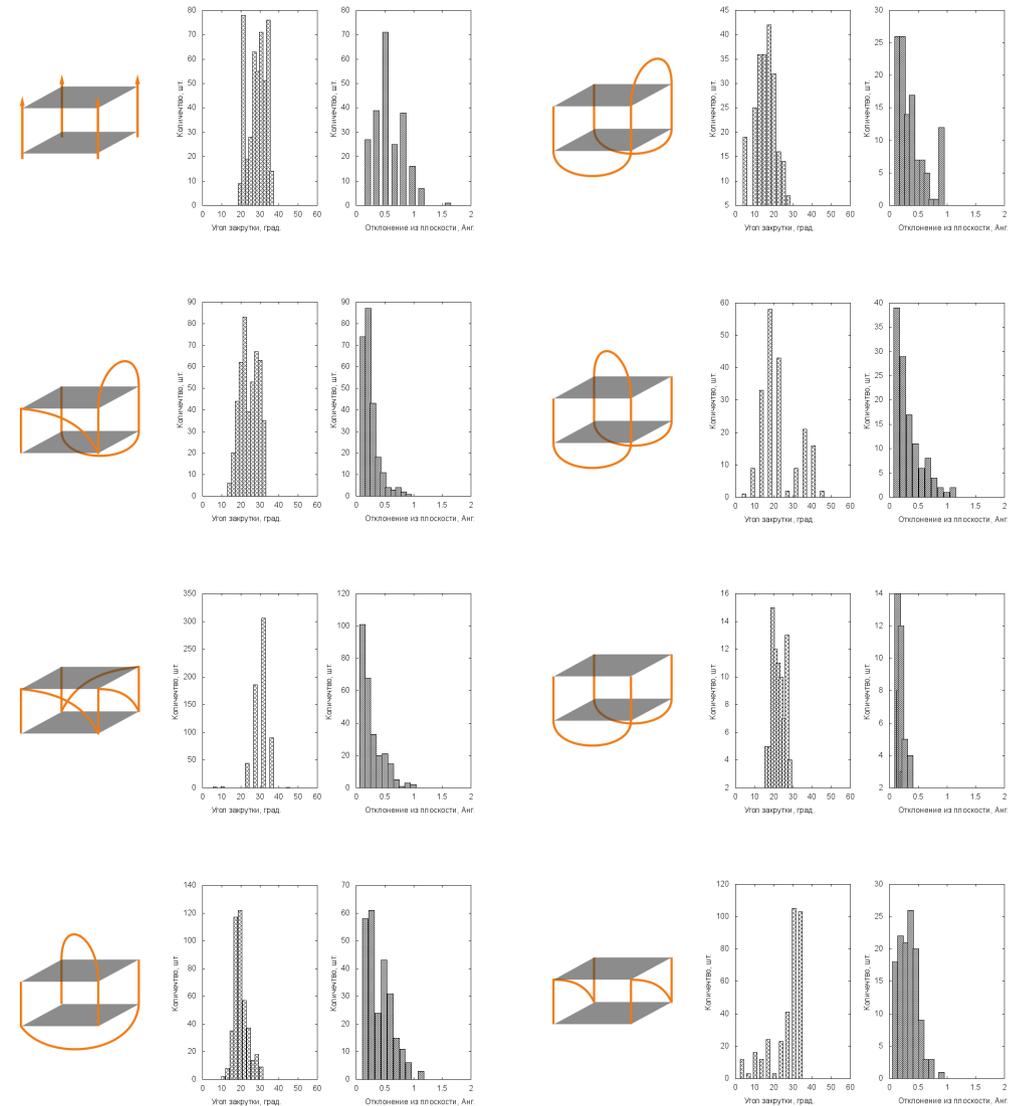


Тромбин стабилизирует структуру 15-TВА

# Есть ли смысл в параметре “угол закрутки”?



- Lateral loops
- Diagonal loops
- Loopless quadruplexes
- Propeller loops



Анализ примерно ~80 квадруплексов показал, что латеральные петли вызывают наибольшую деформацию квадруплекса

# Промежуточные заключения:

- Структура аптамера дестабилизируется петлями
- Добавление стэкинг-взаимодействий стабилизирует структуру.
- Моделирование достаточно чувствительно для дискриминации разных конфигураций.

```
use strict;  
#(my %coord) = read_pdb($ARGV[0]);  
my %coord = read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir = $ARGV[1];  
my $ch, my $chnum;  
foreach my $r ( sort keys %{$coord{"0"}} ) { my $ggg = substr($r,0,1); if ( $ggg ne $ch ) { $chnum++; $ch = $ggg } };
```

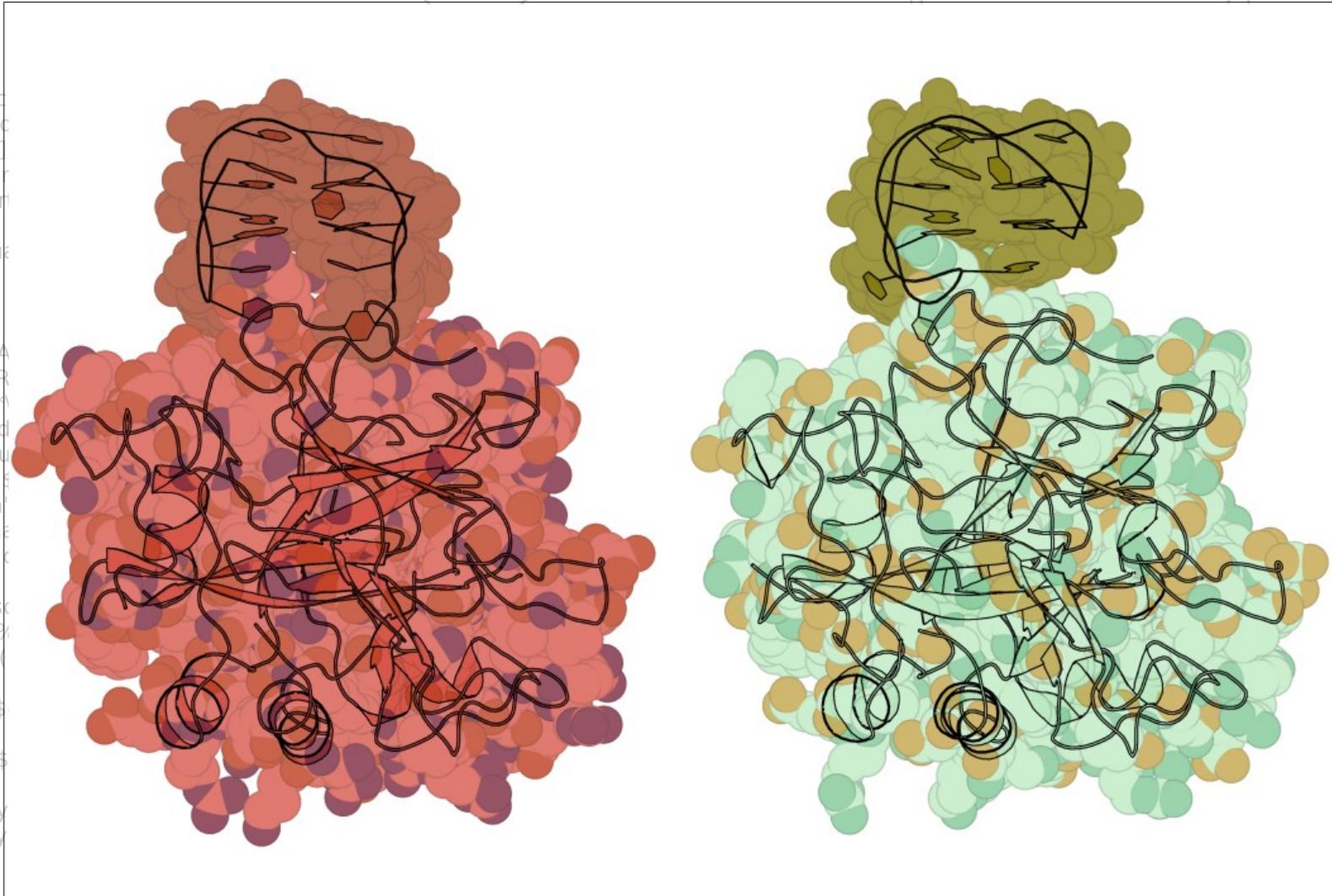
```
my %qwa = find_qwa($coord); #find_quart($coord);  
my %q = find_q($coord);
```

```
if ($qnum > 0) {  
#system("mkdir $ARGV[1]");  
my $filename = $ARGV[0];  
$filename =~ s/^.*\//;  
$filename =~ s/\.pdb//;  
#$filename = "read_pdb/$filename.dat";  
$filename = "$dir/$filename.dat";  
print "$filename\n";  
open OUT, ">$filename";  
print OUT "#INFO chair $chnum qnum $qnum\n";  
  
foreach my $m ( sort {$a<=>$b} keys %coord ) {  
my %qartets = %qwa; #find_quart($coord{$m});  
my %q = find_q($coord{$m});  
  
# foreach my $q ( keys %qartets ) { print join " ", @{$qartets{$q}}, "\n";  
  
foreach my $q ( keys %qartets ) {  
  
my $nx; my $ny; my $nz;  
my $ox; my $oy; my $oz;  
my $r;  
  
foreach my $res ( @{$qartets{$q}} ) {  
  
# print "$q $coord{$m}{$res}{"N9"}->x, "\n";  
$nx = $nx + $coord{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny = $ny + $coord{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz = $nz + $coord{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox = $ox + $coord{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy = $oy + $coord{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz = $oz + $coord{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r = $res;  
}  
}
```

R

R

# Моделирование комплекса с тромбином



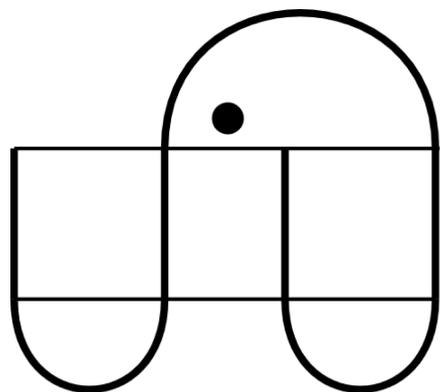
ЯМР конфигурация:  
Зона контакта и структура  
аптамера стабильны

РСА конфигурация:  
Только 15% контакта  
осталось стабильным

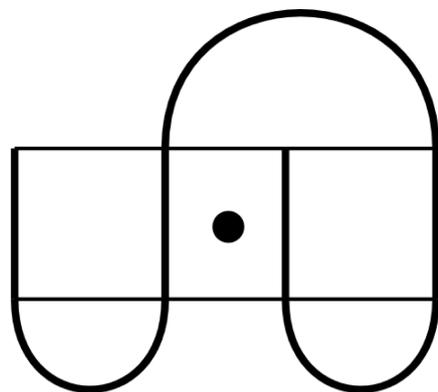


# Рассмотрим стартовые конформации

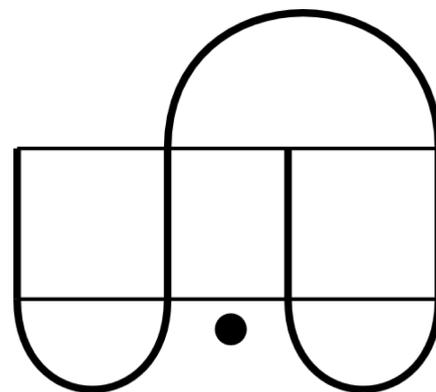
```
use strict;  
#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);
```



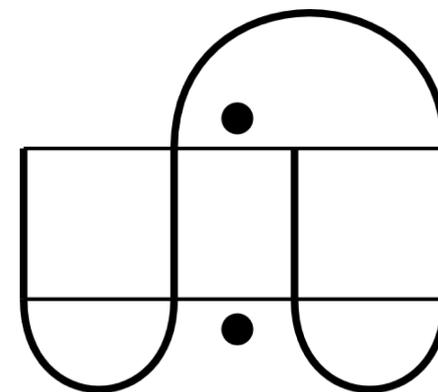
System 1



System 2, 5



System 3

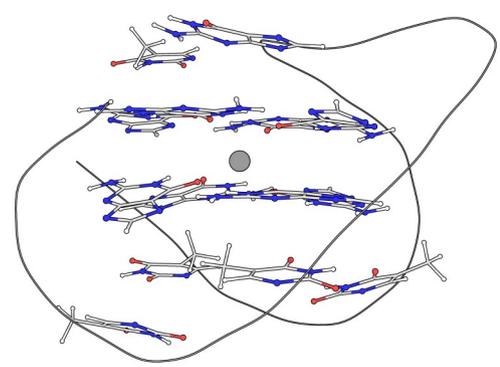
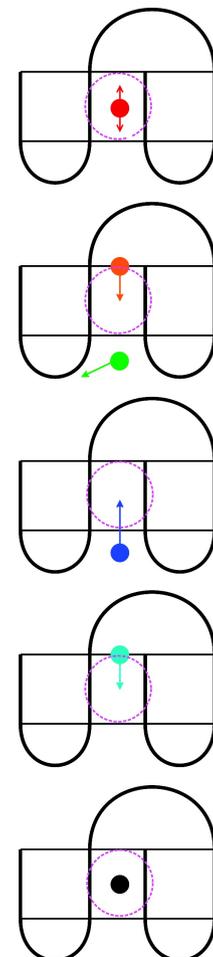
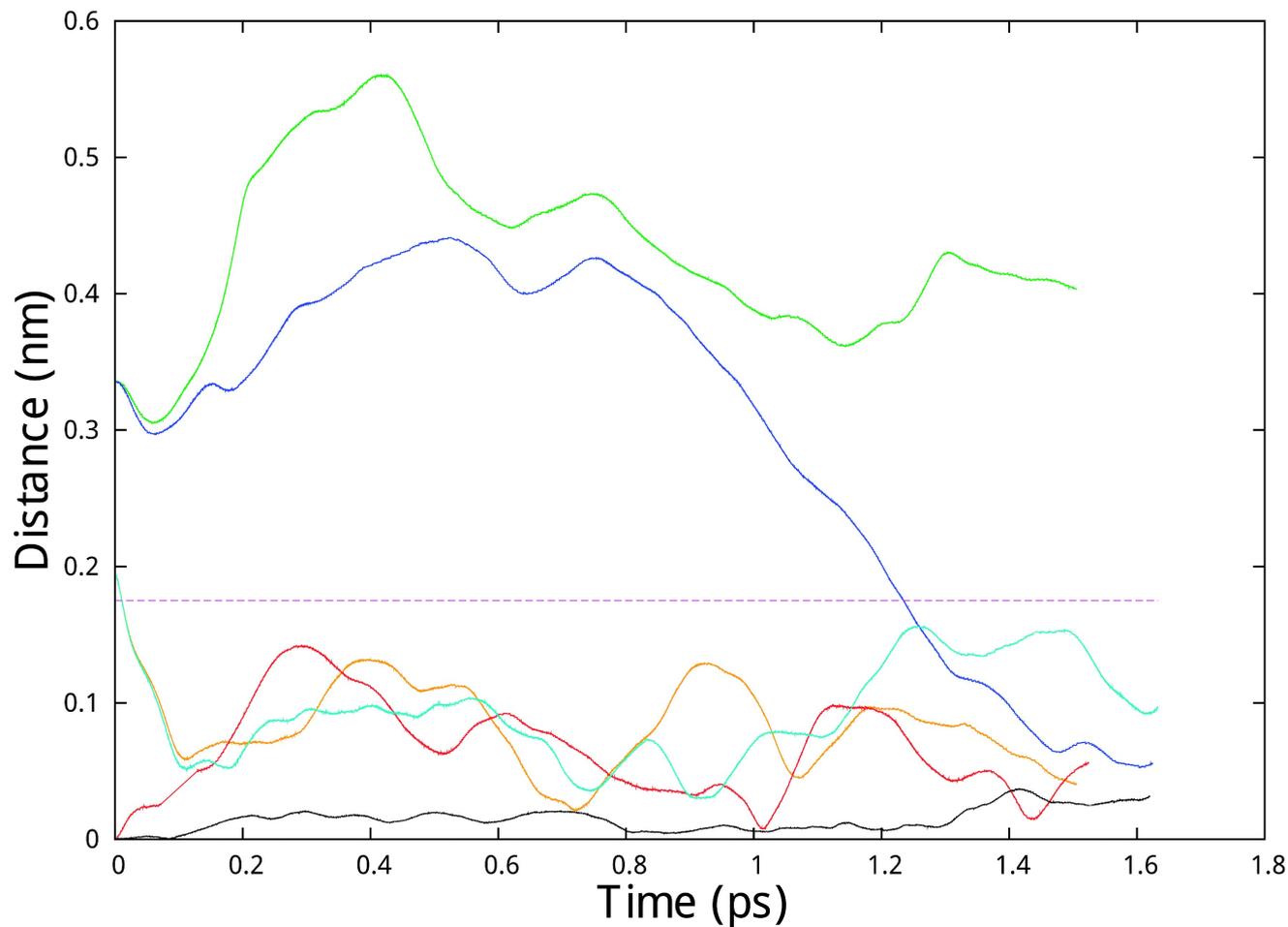


System 4

```
# foreach my $q ( keys %qartets){ print join " ",@{ $qartets{$q} },"\n";  
for each my $i in @qartets{$q}{  
my $nx= $coor{ $i }{ $res };  
my $ny= $coor{ $i }{ $res };  
my $nz= $coor{ $i }{ $res };  
my $r= $res;  
for each my $res ( @{ $qartets{$q} } ) {  
print "$q $coor{$m}{ $res }{"N9"}->x, "\n";  
$nx=$nx+ $coor{ $m }{ $res }{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{ $m }{ $res }{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{ $m }{ $res }{"N9"}->z;  
  
$ox=$ox+ $coor{ $m }{ $res }{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{ $m }{ $res }{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{ $m }{ $res }{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}  
}
```

В системе 5 вместо иона калия помещен ион бария, так как известно, что он, весьма вероятно, находится в центре квадруплекса.

# QM/MM моделирование



QM система:  
190 атомов

Во всех случаях  $K^+$  сдвигается в центр квадруплекса



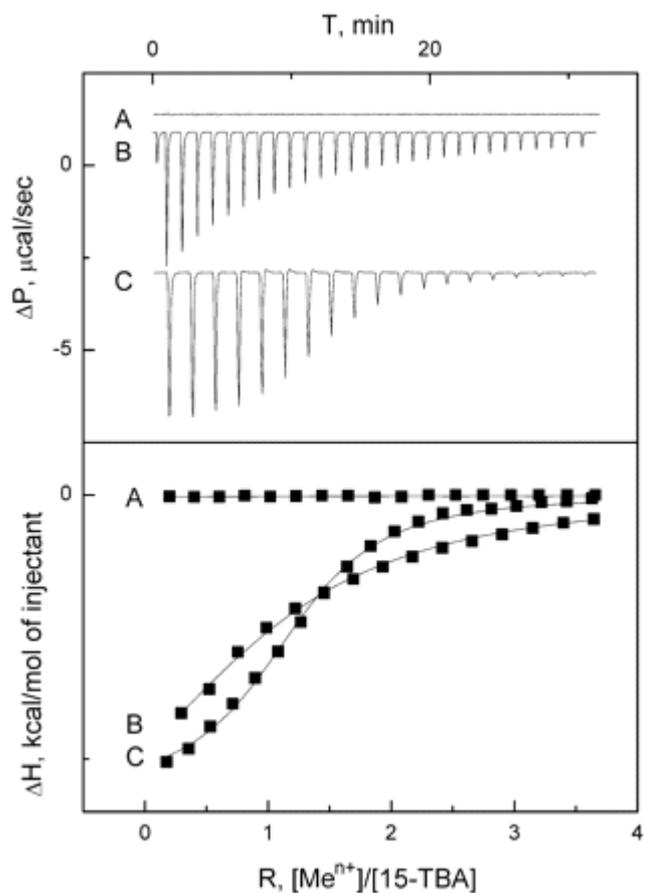
# QM/MM, иллюстрация

use strict;

```
my ($coor,$res)=read_pdb($ARGV[0]);
```

```
my ($coor,$res)=read_pdb($ARGV[0]);  
  
print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x,\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```

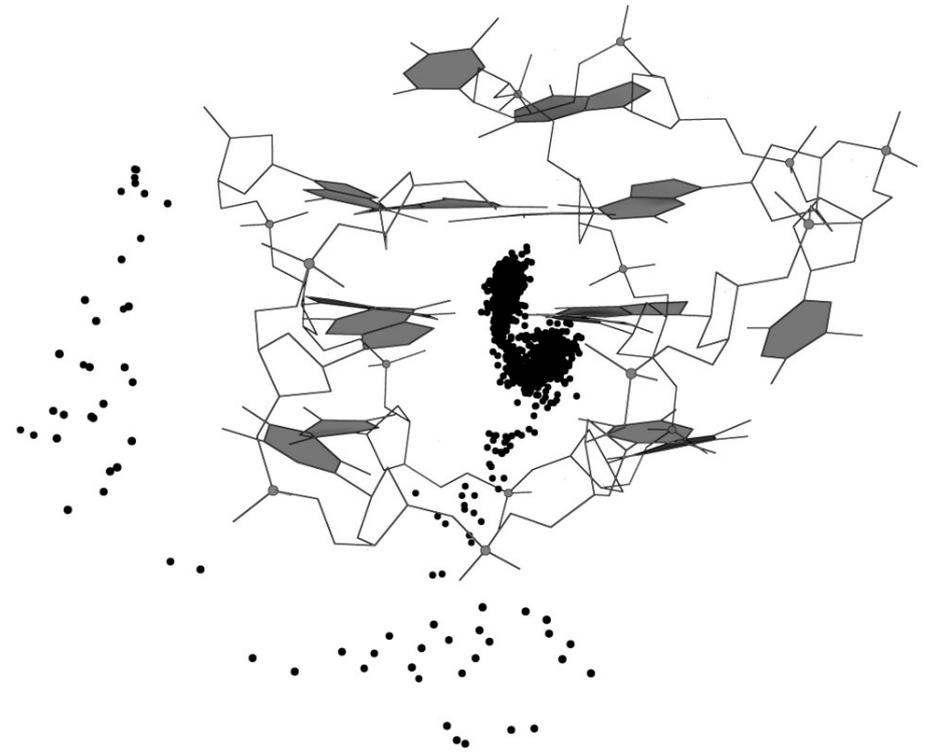
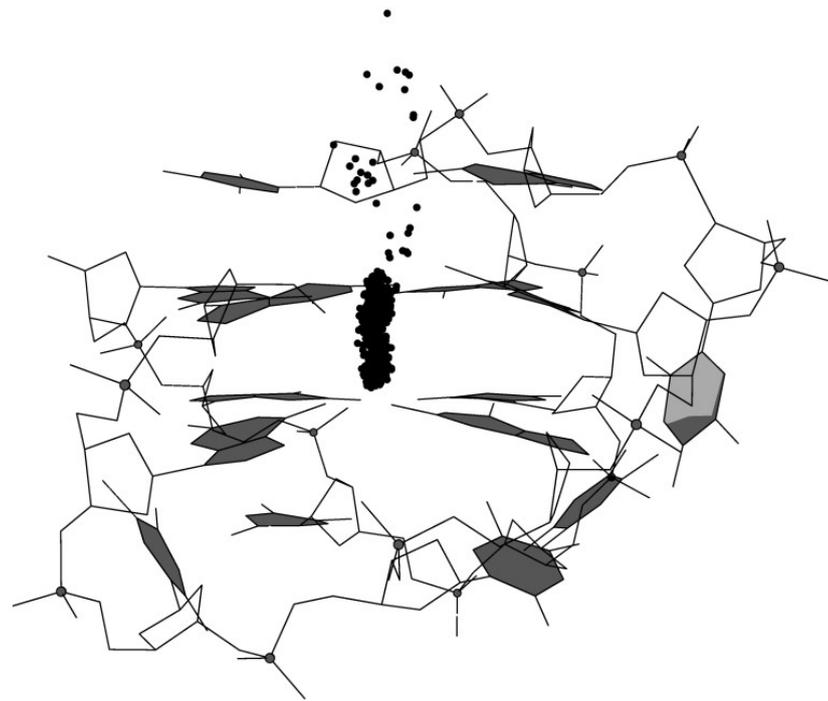
# Экспериментальное подтверждение, ИТС



Aptamer	Ion	$K_a, \text{M}^{-1}$	N, stoichiometry
125 $\mu\text{M}$ 15-TBA	750 $\mu\text{M}$ KCl	$1.6 \times 10^4$	1
125 $\mu\text{M}$ 15-TBA	750 $\mu\text{M}$ BaCl <sub>2</sub>	$11 \times 10^4$	1:1
125 $\mu\text{M}$ 15-TCT	750 $\mu\text{M}$ KCl	Not detectable	–
250 $\mu\text{M}$ 15-TCT	833 $\mu\text{M}$ KCl	$0.07 \times 10^4$	1
250 $\mu\text{M}$ 15-TCT	833 $\mu\text{M}$ BaCl <sub>2</sub>	$2.1 \times 10^4$	1:2

Барий замещает калий в комплексе аптамером. Можно заключить, что калий связывается в центре квадруплекса.

# Как $K^+$ попадает в место связывания?



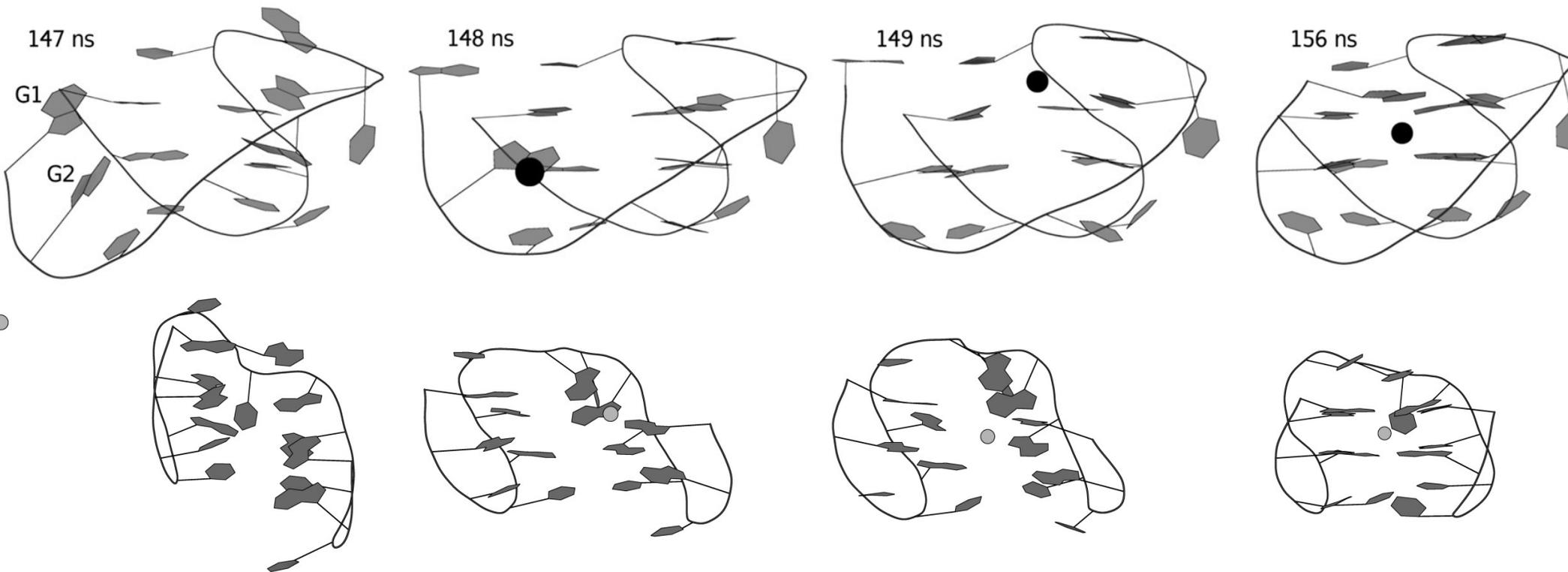
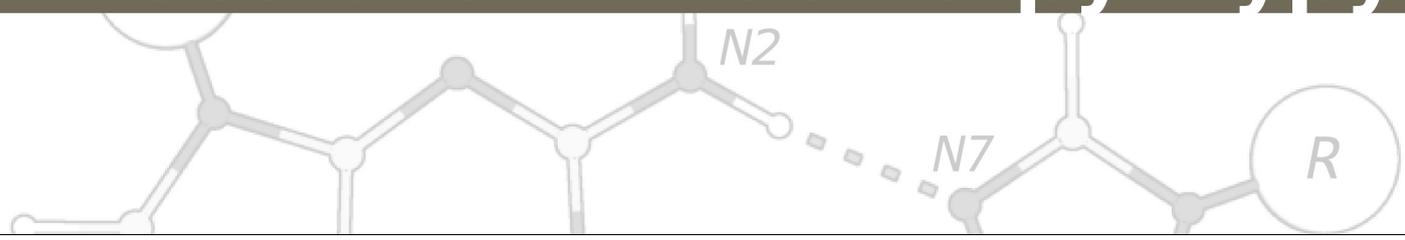
Это может случиться многими способами.

```
# print "$r $coor{$m} {$res} {"N9"} -> x "n";  
$nx=$nx+ $coor{$m} {$res} {"N9"} -> x;  
$ny=$ny+ $coor{$m} {$res} {"N9"} -> y;  
$nz=$nz+ $coor{$m} {$res} {"N9"} -> z;  
  
$ox=$ox+ $coor{$m} {$res} {"O6"} -> x;  
$oy=$oy+ $coor{$m} {$res} {"O6"} -> y;  
$oz=$oz+ $coor{$m} {$res} {"O6"} -> z;  
$r=$res;  
}
```

# Захват калия восстанавливает структуру

use strict;

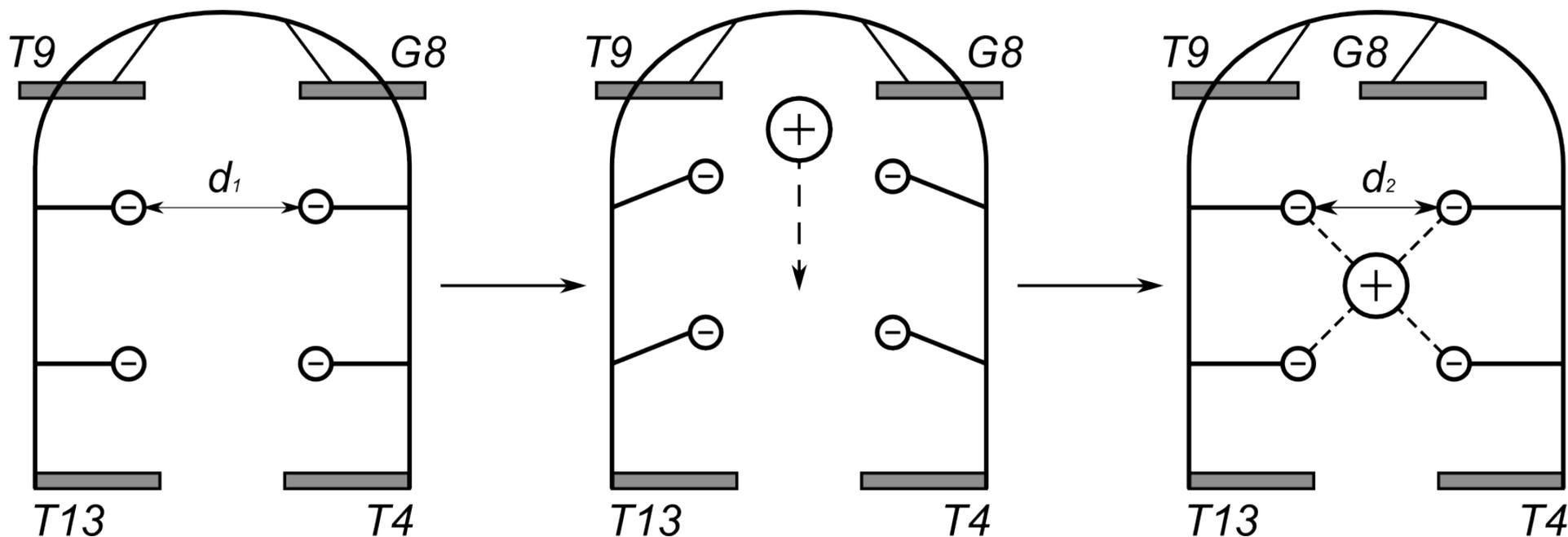
```
$(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir=$ARGV[1];  
my $ch_ my $chnum;
```



```
# print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x, "\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
$x=$nx/$m; $y=$ny/$m; $z=$nz/$m; $r=$res;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```

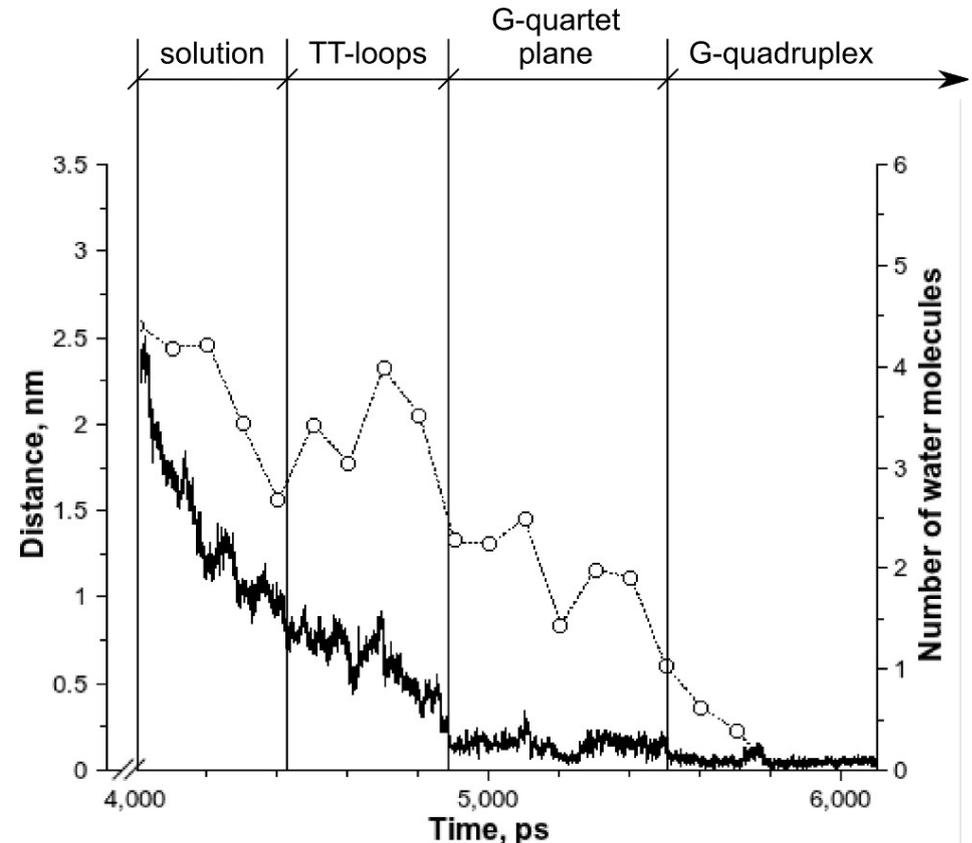
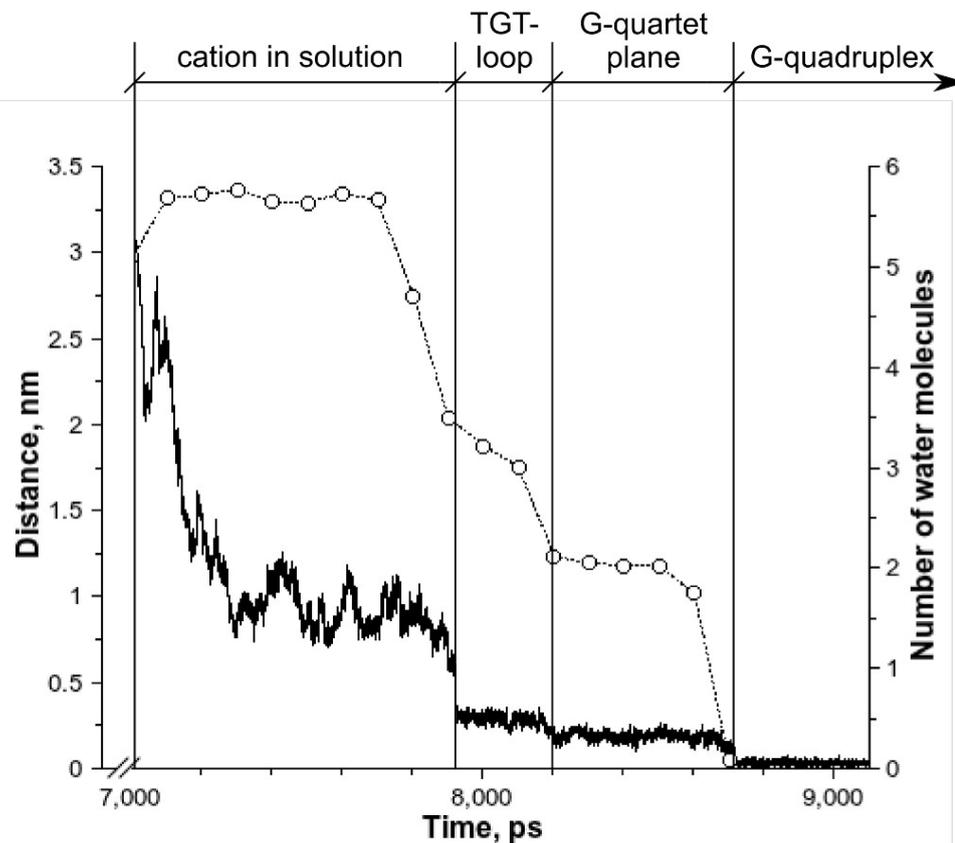
Частично расплавленная структура при захвате катиона быстро восстанавливает свою структуру

# Механизм захвата катиона, TGT-петля



- T-петли ведут себя аналогично.
- Петли – это ворота, которые запирают катион внутри структуры.

# Дегидратация катиона в петлях



# Дегидратация катиона в ТТ-петлях происходит более плавно

```
print "$o $coor{$m} {$res} {"N9"}->x";  
$ox=$ox+ $coor{$m} {$res} {"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m} {$res} {"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m} {$res} {"N9"}->z;  
$ox=$ox+ $coor{$m} {$res} {"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m} {$res} {"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m} {$res} {"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```

# Выводы

•  $K^+$  связывается в центре квадруплекса (совпадение с РСА, сентябрь 2011).

• Пути попадания  $K^+$  в место связывания могут быть различными.

• Петли являются воротами, запирающими катион внутри.

• Петли вовлечены в дегидратацию катиона, и их действие различно.

```
use strict;

#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);
my $dir=$ARGV[1];
my $ch= my $chnum;
foreach my $q (keys %coor){ my $qq = $coor{$q}{x}; my $qch= $coor{$q}{y}; my $qz= $coor{$q}{z}; }

my %qwa=find_quart( $coor{"O"} ); my $qnum=keys %qwa;

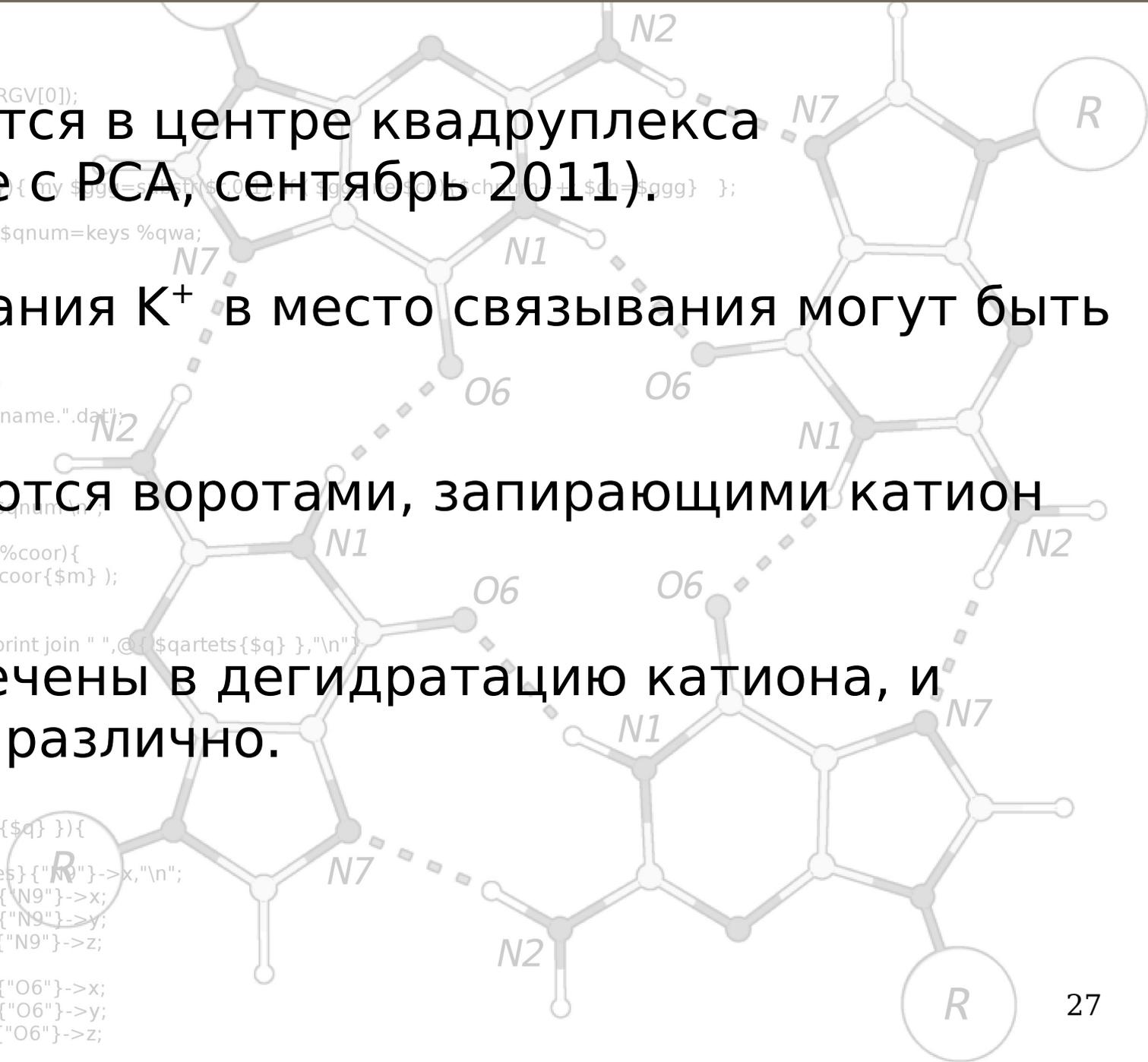
if ( $qnum > 0 ){
#system("mkdir $ARGV[1]");
my $filename=$ARGV[0];
$file_a=$filename;
$file_name=~ s/\.pdb//;
#$filename=$chnum."_".$qnum."/".$filename.".dat";
$file_name="$dir/".$filename.".dat";
print "$filename\n";
open OUT,">".$file_name;
print OUT "INFO: chain $chnum, quart $qnum\n";

foreach my $q ( keys %qartets ){
my %qartets=%qwa; #find_quart( $coor{$m} );
my %q= find_q( $coor{$m} );

# foreach my $q ( keys %qartets){ print join " ",@{ $qartets{$q} },"\n";
foreach my $q ( keys %qartets ){
my $nx,my $ny,my $nz;
my $x,$y,$z;
my $r;

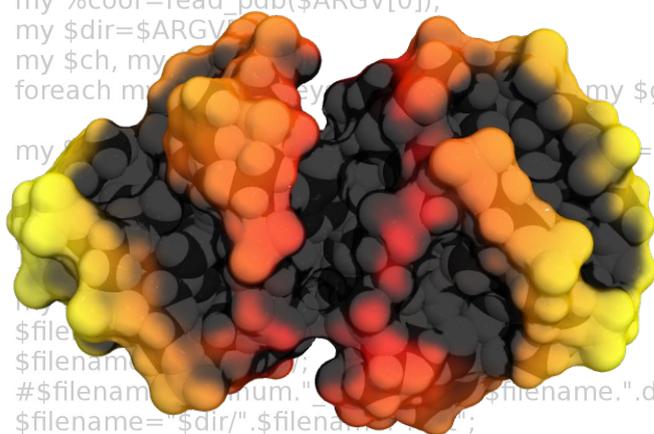
foreach my $res ( @{ $qartets{$q} }){
#
print "$q $coor{$m}{ $res }{"N9"}->x,\n";
$nx=$nx+ $coor{$m}{ $res }{"N9"}->x;
$ny=$ny+ $coor{$m}{ $res }{"N9"}->y;
$nz=$nz+ $coor{$m}{ $res }{"N9"}->z;

$ox=$ox+ $coor{$m}{ $res }{"O6"}->x;
$oy=$oy+ $coor{$m}{ $res }{"O6"}->y;
$oz=$oz+ $coor{$m}{ $res }{"O6"}->z;
$r=$res;
}
}
```

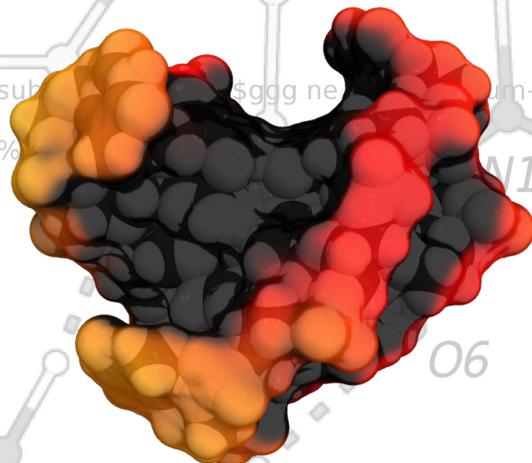




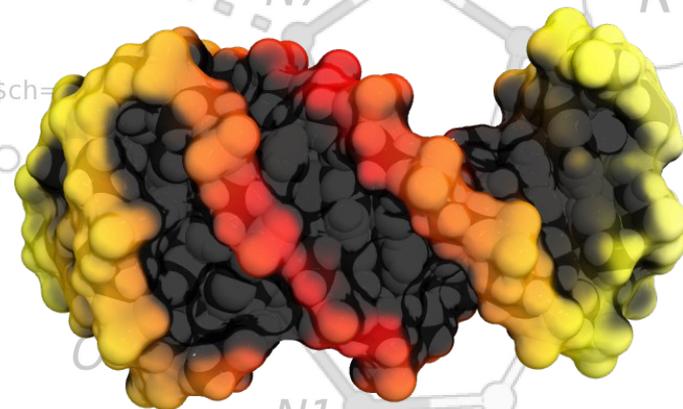
# Наш результат



**RA-36**



**TBA**



**31-JAP**

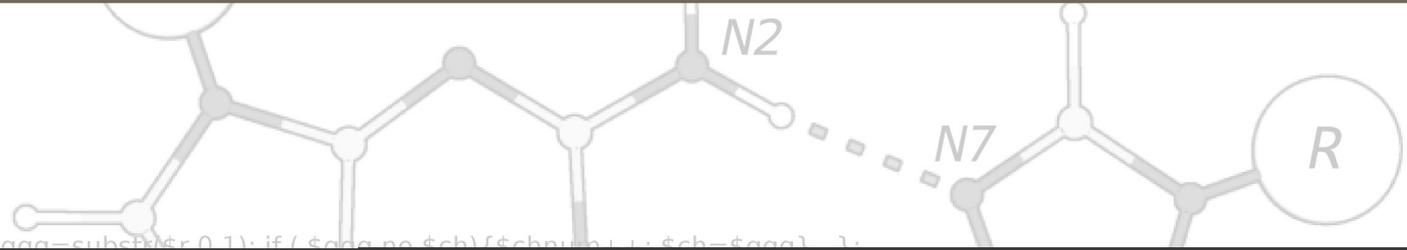
В ряду современных аптамеров к тромбину, предложенный нами RA-36 показывает наилучшее ингибирование тромбина.

Novel modular DNA aptamer for human thrombin with high anticoagulant activity. Zavyalova E, **Golovin A**, Reshetnikov R, Mudrik N, Panteleyev D, Pavlova G, Kopylov A. *Curr Med Chem*. 2011;18(22):3343-50.

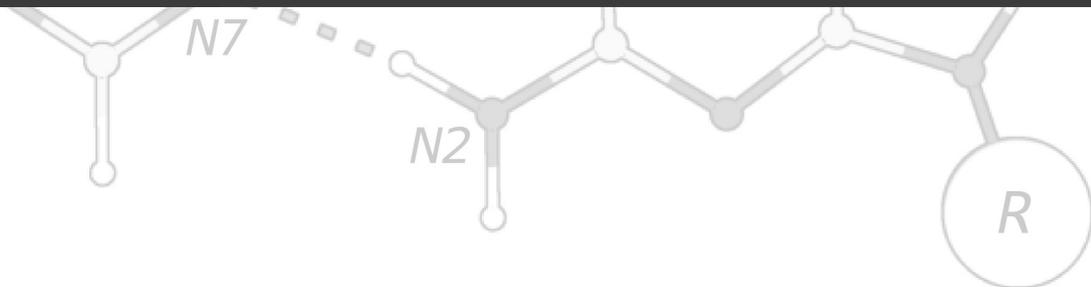
# Моделирование расположения тмРНК в рибосоме.

use strict;

```
my %coor, my $chnum = read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor = read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir = $ARGV[1];  
my $ch, my $chnum;  
foreach my $r ( sort keys % { $coor["0"] } ) { my $ccc = substr($r, 0, 1); if ( $ccc ne $ch ) { $chnum++; $ch = $ccc; };
```



```
# print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x, "\n";  
$nx = $nx + $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny = $ny + $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz = $nz + $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox = $ox + $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy = $oy + $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz = $oz + $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r = $res;  
}
```



# Моделирование расположения тмРНК в рибосоме.

```
use strict;
```

```
my %coor, my $chnum = read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor = read_pdb($ARGV[0]);
```



```
my $r;
```

```
foreach my $res ( @{$qartets{
```

```
#  
    print "$q $coor{$m}{$res}  
    $nx=$nx+ $coor{$m}{$res}  
    $ny=$ny+ $coor{$m}{$res}  
    $nz=$nz+ $coor{$m}{$res}
```

```
    $ox=$ox+ $coor{$m}{$res}  
    $oy=$oy+ $coor{$m}{$res}  
    $oz=$oz+ $coor{$m}{$res}  
    $r=$res;  
}
```



**RNA**  
A PUBLICATION OF THE RNA SOCIETY

## Structural features of the tmRNA-ribosome interaction

Elizaveta Y. Bugaeva, Serhiy Surkov, Andrey V. Golovin, et al.

R

# Моделирование поведения антибиотика рибосоме.

```
use strict;  
  
#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir=$ARGV[1];  
my $ch, my $chnum;  
foreach my $r ( sort keys %coor )  
  
my %qwa=find_quart( $coor{ $r } );  
  
if ($qnum >0){  
#system("mkdir $ARGV[1]");  
my $filename=$ARGV[0];  
$filename=~ s/^.*\///;  
$filename=~ s/\.\pdb//;  
#$filename=$chnum."_".$qnum;.  
$filename="$dir/".$filename;  
print "$filename\n";  
open OUT,">$filename";  
print OUT "#INFO chain $ch\n";  
  
foreach my $m (sort {$a<=$b} keys %coor){  
my %qartets= %qwa ; #f  
my %q= find_q( $coor{$m} );  
  
# foreach my $q ( keys %q )  
  
foreach my $q ( keys %q )  
  
my $nx; my $ny; my $nz;  
my $ox; my $oy; my $oz;  
my $r;  
  
foreach my $res ( keys %coor{ $m } )  
  
# print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x,\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;  
  
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}  
}
```

