

```
#!/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;
```

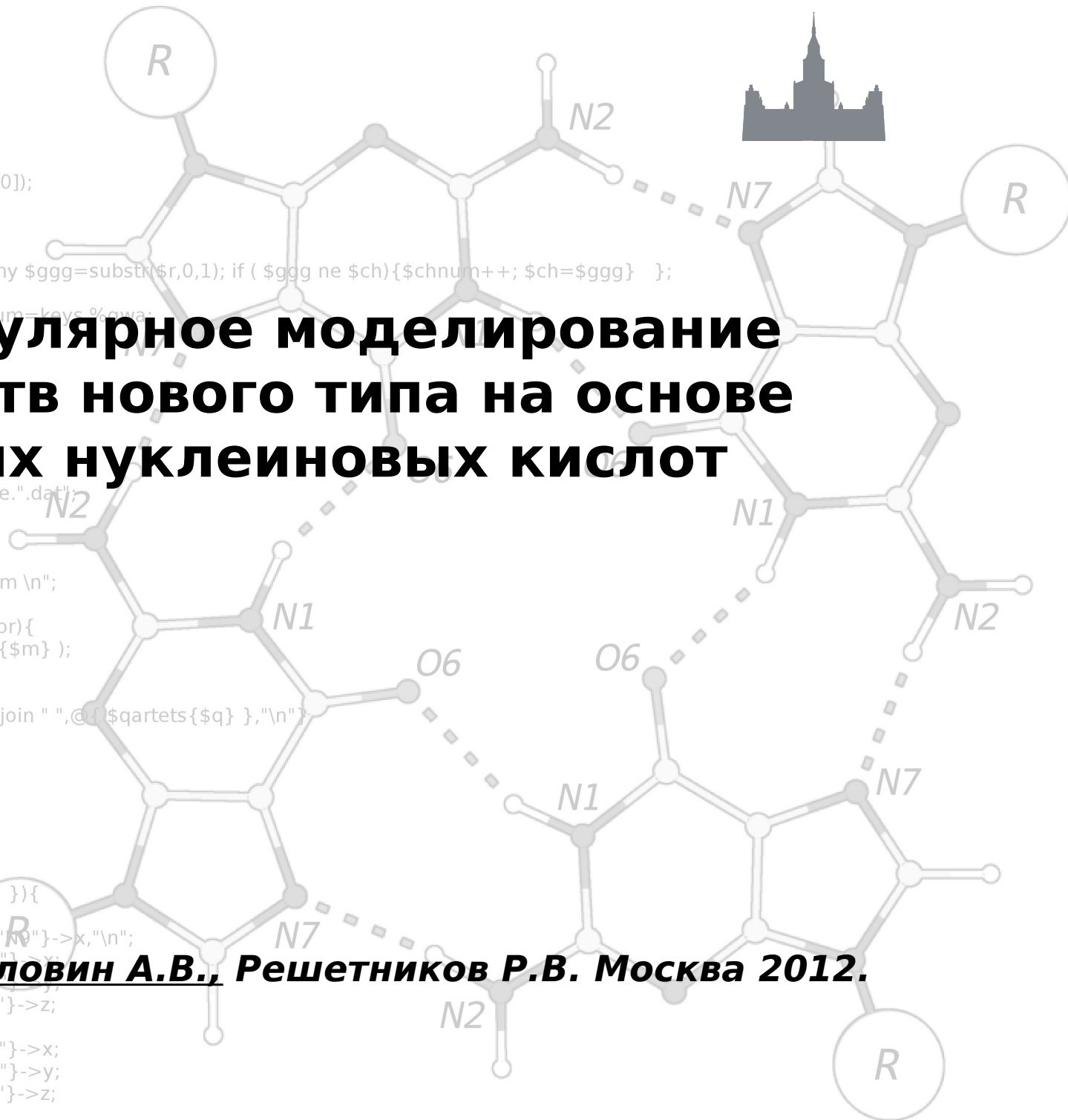
```

$ox=$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.



Регуляторные нуклеиновые кислоты

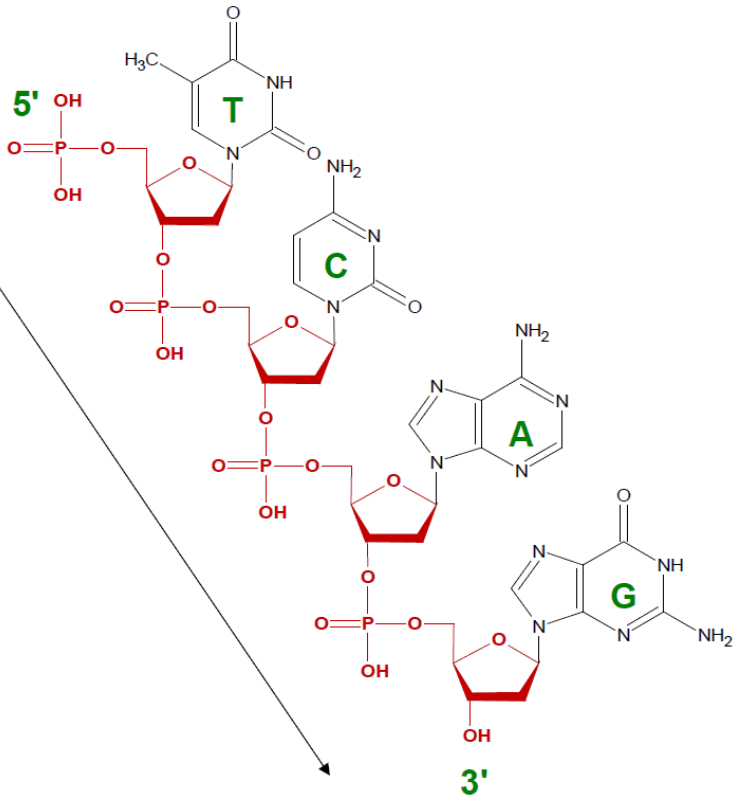
- Рибозимы



- siRNA, mRNA .. и т.д



- ДНК/РНК
Аптамеры



```

$nz=$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;
}

```

N2

R

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
```

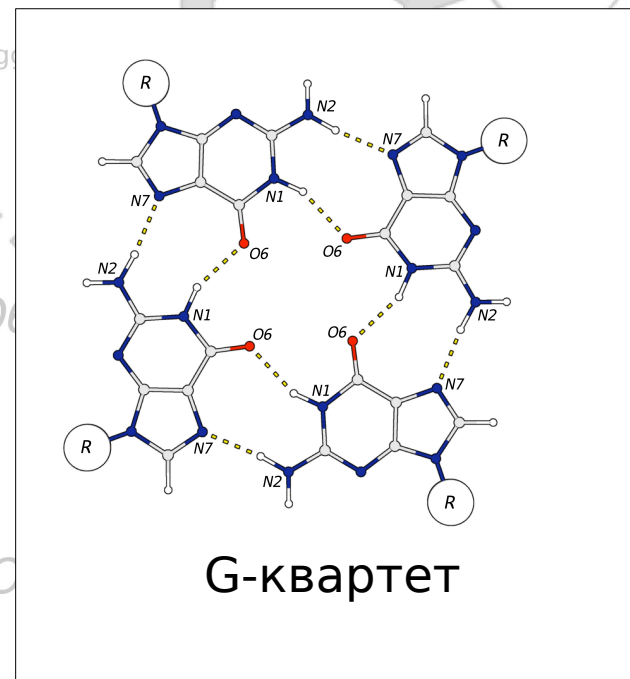
- Найден с помощью SELEX в 1992.

- Структурная информация противоречива (ЯМР vs РСА).

- Самый короткий квадруплекс.

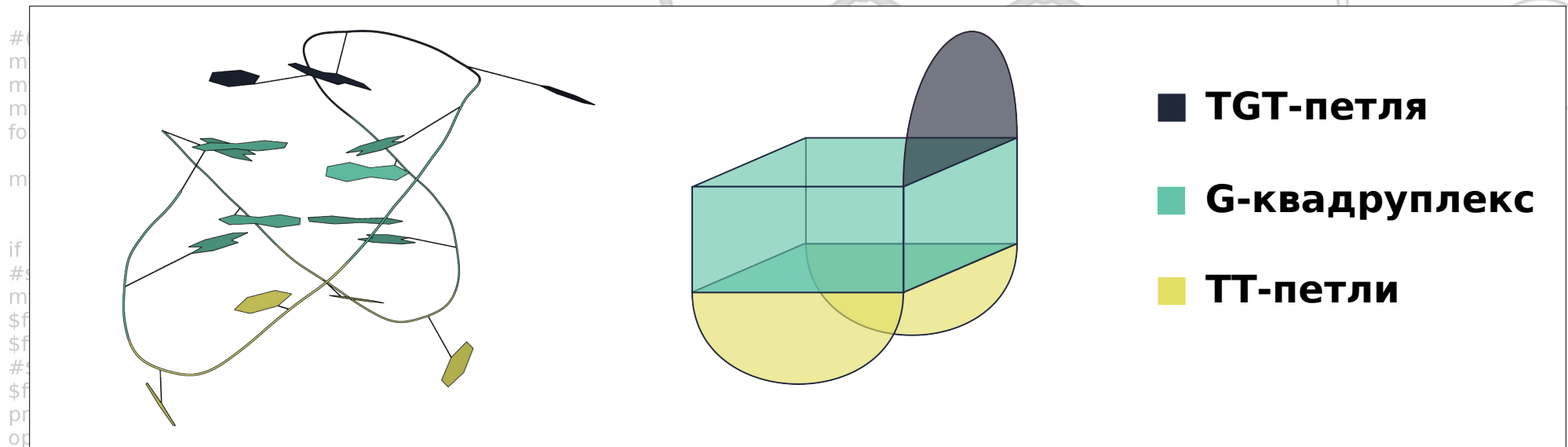
- Активность зависит от концентрации ионов калия.

- Температура плавления структуры близка к температуре тела.

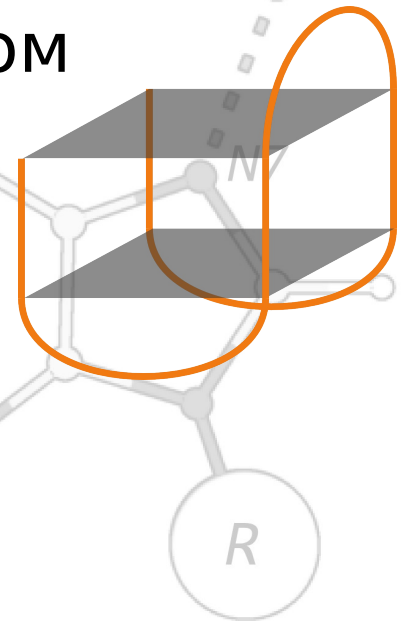


```
foreach my $m (sort {$a<=>$b} keys %coor){  
  my %qarts = %qwa; #find quart( $coor{$m} );  
  my %qartets = %qarts; #find quartets( $coor{$m} );  
  # foreach my $q ( keys %qartets ){  
  my $nx; my $ny; my $nz;  
  my $ox; my $oy; my $oz;  
  my $r=$res;  
  # print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x, "\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];  
$filename=~ s/\.pdb//;  
#$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 $m (keys %q){  
print "$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;  
}  
#  
print "$q $coor{$m}{$res}{"R"}->x,\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"R"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"R"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"R"}->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?

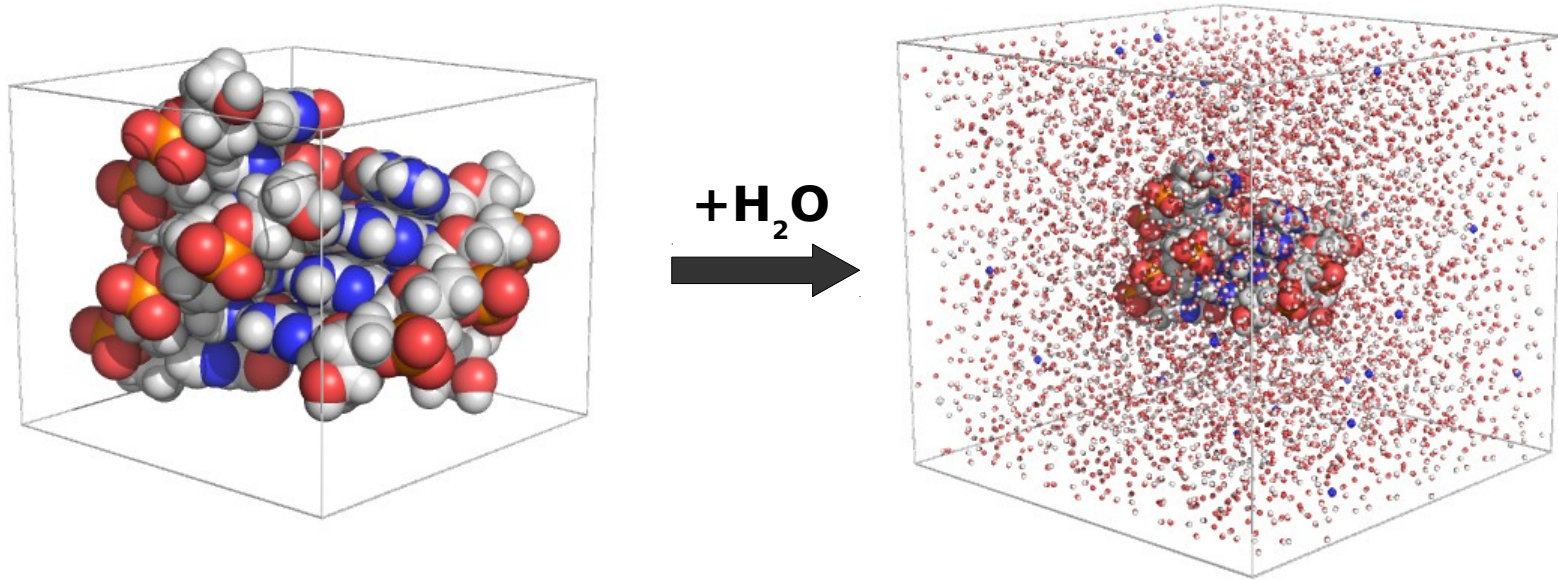
- Какие остатки из петель мы можем менять?

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 } } ) {
```

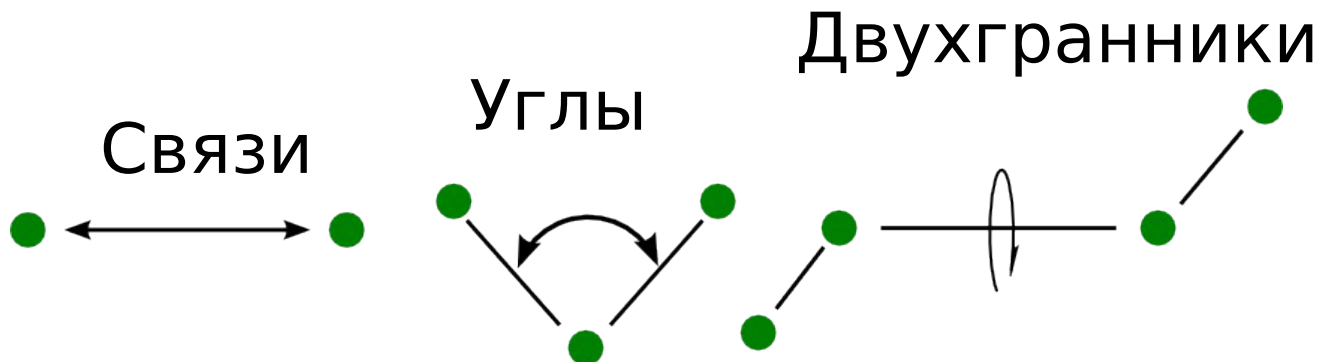
```
# print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x,"\n";  
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;
```

В ячейку добавляются вода и противоионы.

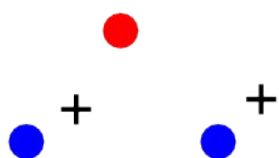
```
$ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;  
$oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;  
$oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;  
$r=$res;  
}
```

Моделирование молекулярной динамики:

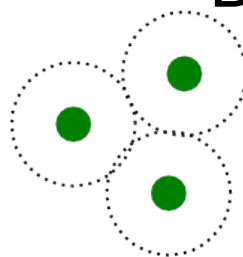
Опишем взаимодействия между атомами:



Электростатика



Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия



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

Моделирование молекулярной динамики:

Расчёт множества шагов с контролем температуры:

$$\text{Силы: } F_i = \sum_j F_{ij}$$

Δt

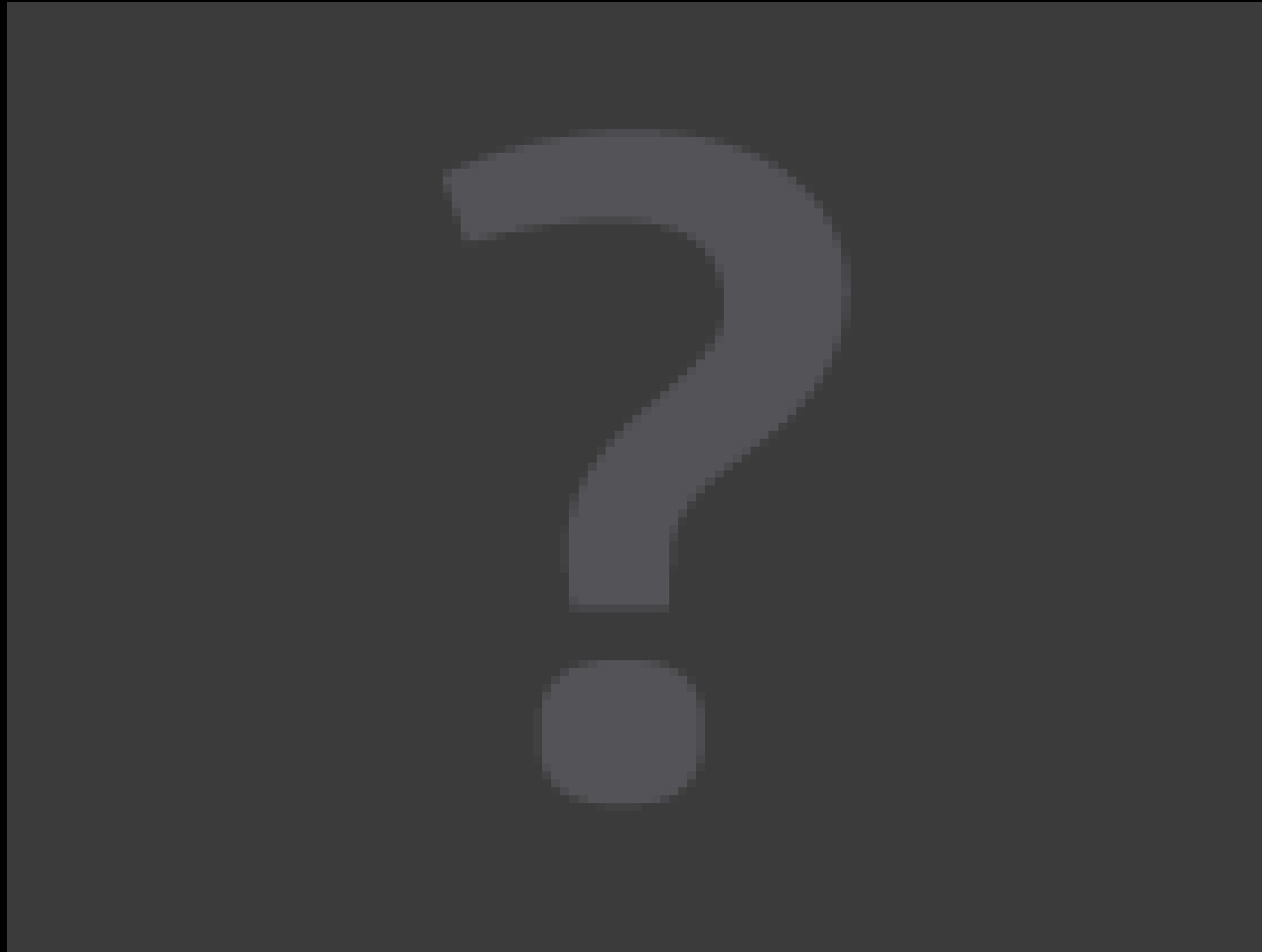
Новая конформация



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;
}

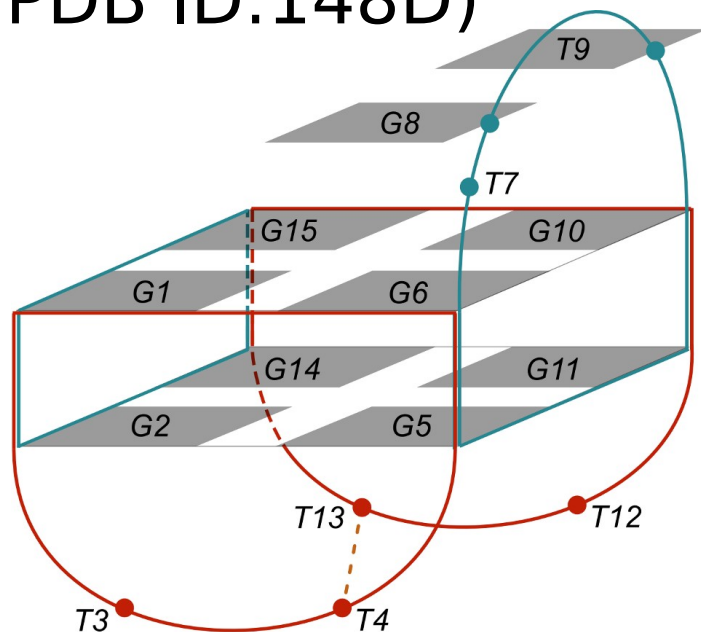
```

Первый вопрос: выбор правильной структуры

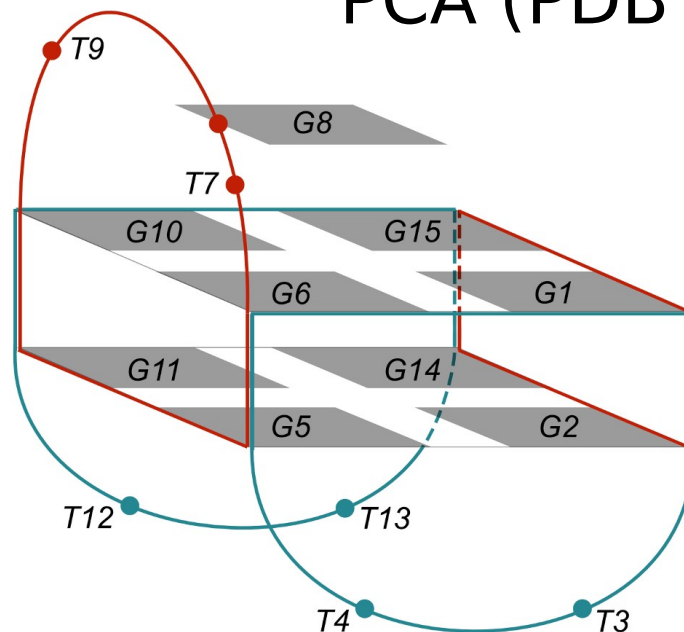
use strict;

```
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)



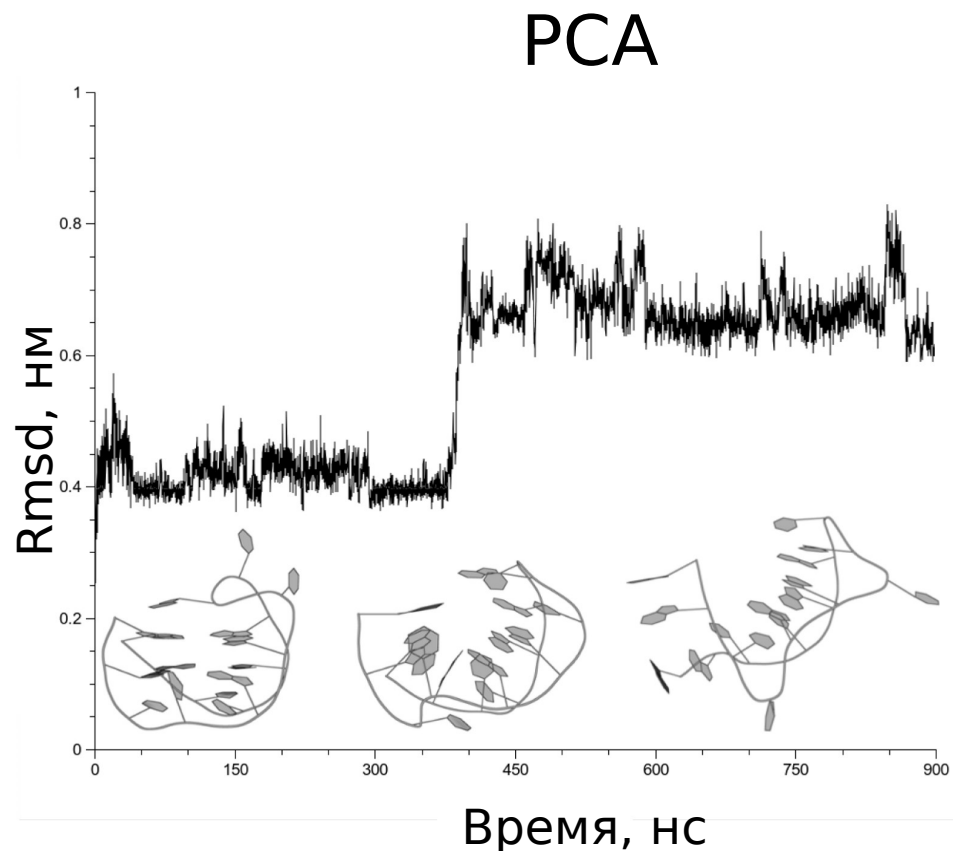
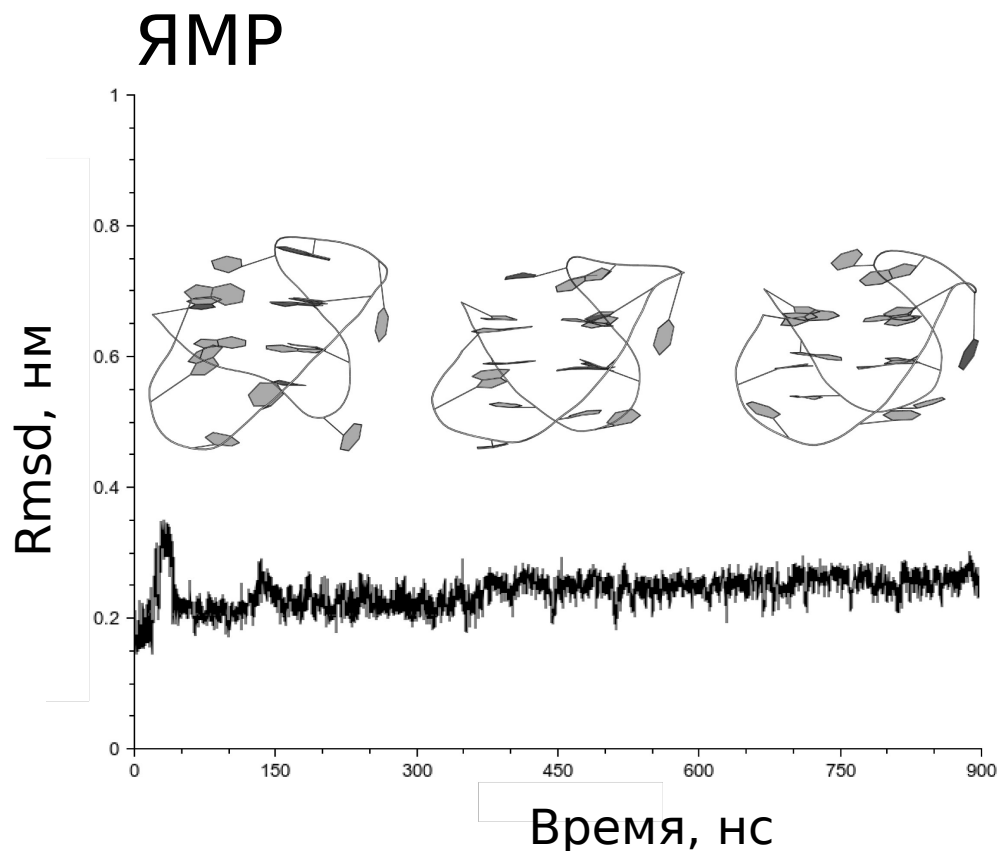
```
$nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;  
$ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;  
$nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;
```

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

ЯМР vs PCA

```
use strict,  
#(my %G)=$G{$_}=$G{$_}+1;  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $i=$#G;  
my $r=$G{$i};  
my $x=$r->{x};  
my $y=$r->{y};  
my $z=$r->{z};  
my $r=$r->{r};  
my $x=$x+$r*$i;  
my $y=$y+$r*$i;  
my $z=$z+$r*$i;  
my $r=$r*$i;  
my $x=$x/$i;  
my $y=$y/$i;  
my $z=$z/$i;  
my $r=$r/$i;  
print "$i $x $y $z $r\n";  
$x=$x+$coor{$i}{x};  
$y=$y+$coor{$i}{y};  
$z=$z+$coor{$i}{z};  
$r=$r+$coor{$i}{r};  
$i++;  
}
```

Gromacs, parmbc0.



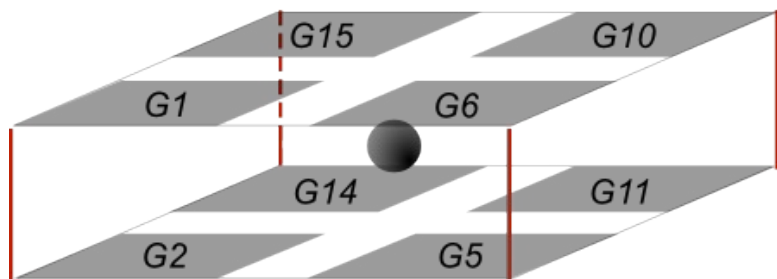
Моделирование МД выявило неустойчивость ошибочной модели

Reshetnikov, Golovin *et al.* JCTC 2010

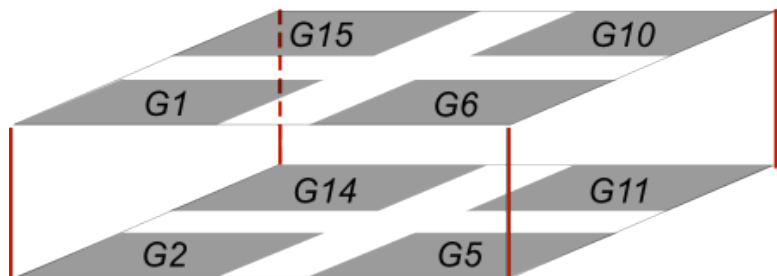
Влияние катиона в МД.

use strict,

```
#!/usr/bin/perl -w  
#(mv %coor mv $chnum)=read_pdb($ARGV[0]):
```



• Структура стабильна



• Без катиона структура без петель неустойчива

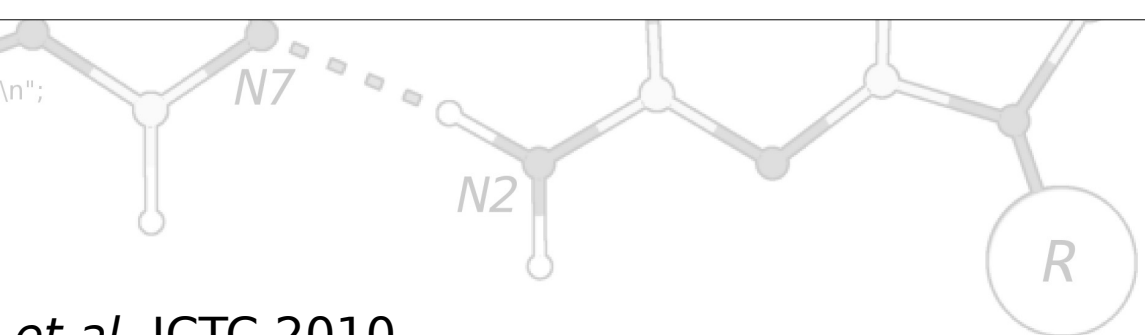
```
foreach my $res ( @{$qartets{$q}} ){
```

```
#  
    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+ $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=~ s/\.pdb//;
```

```
#$filename=$chnum."_".$qnum."_".$filename.".dat";
```

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

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

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

```
print OUT "#INFO $chnum $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 $m $qartets{$q} $nx $ny $nz $ox $oy $oz $r\n";
```

```
}
```

```
}
```

```
}
```

```
}
```

```
}
```

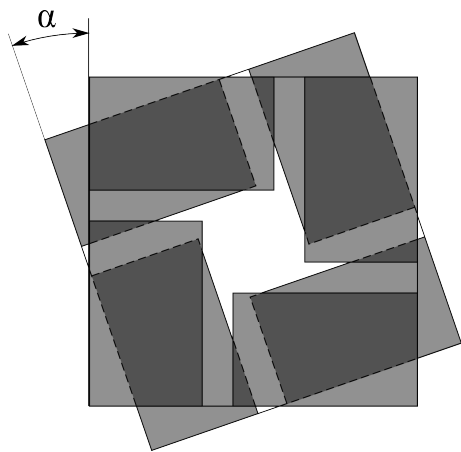
```
}
```

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

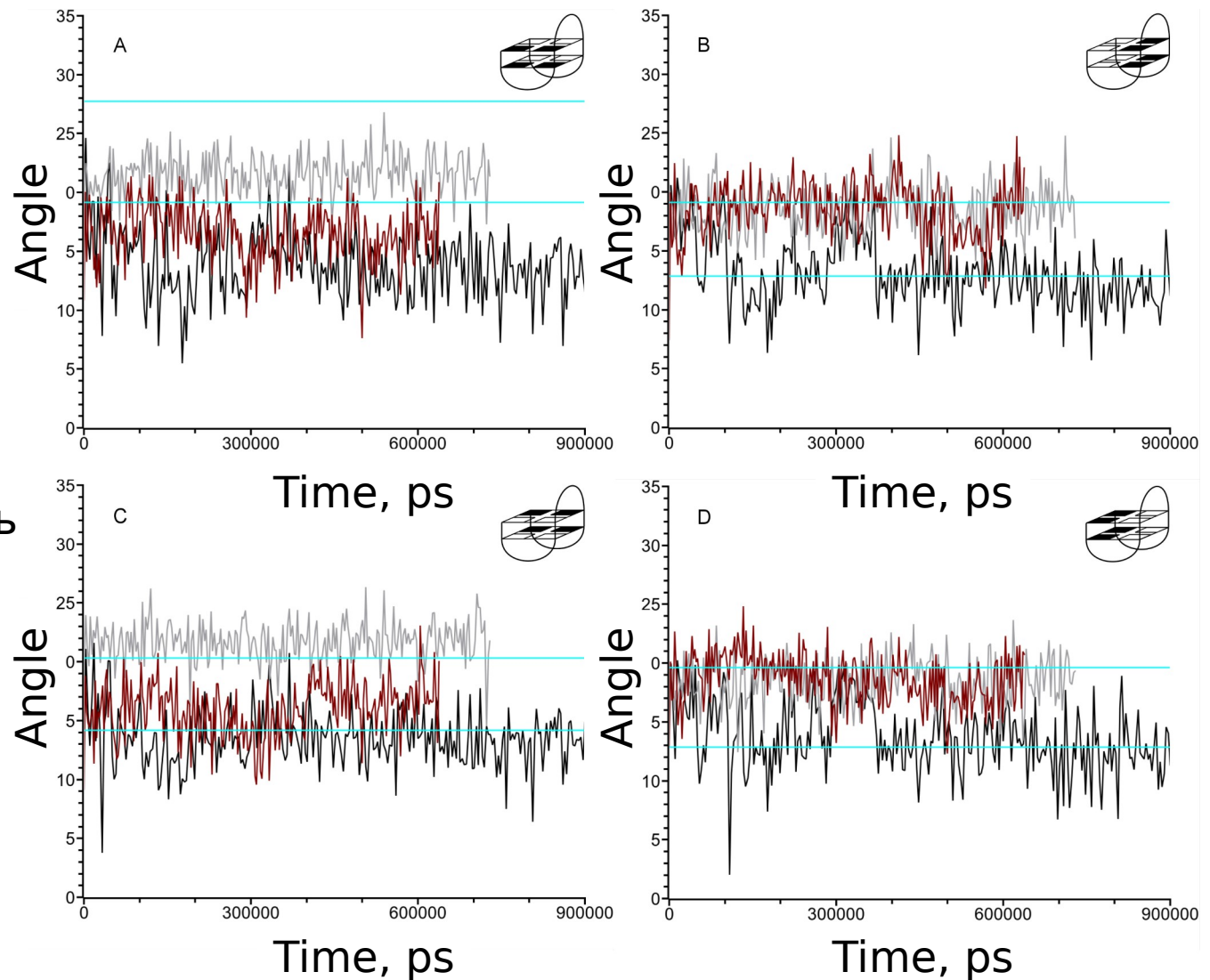
Удаление T9 из стэкинга приводит к
разрушению структуры

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

Напряжённость квадруплекса

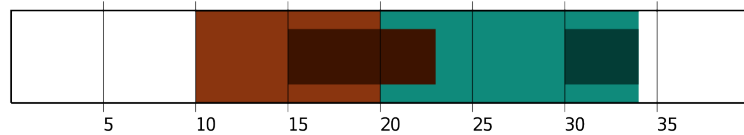
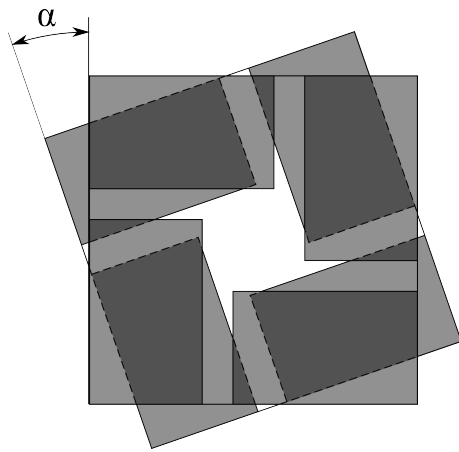


- 15-TВА без петель
- 15-TВА
- Комплекс Тромбин:15-TВА

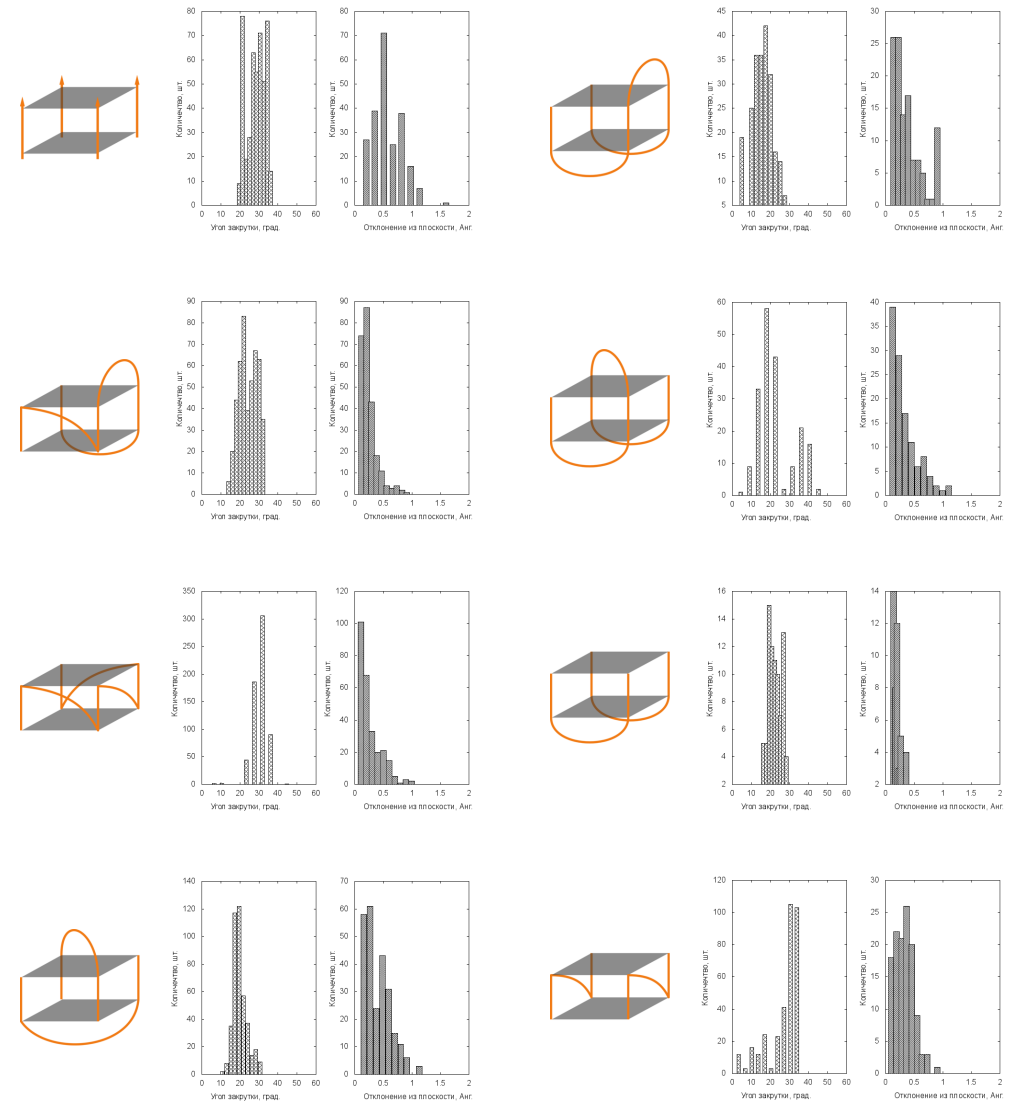


Тромбин стабилизирует структуру 15-TВА

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 } };
```

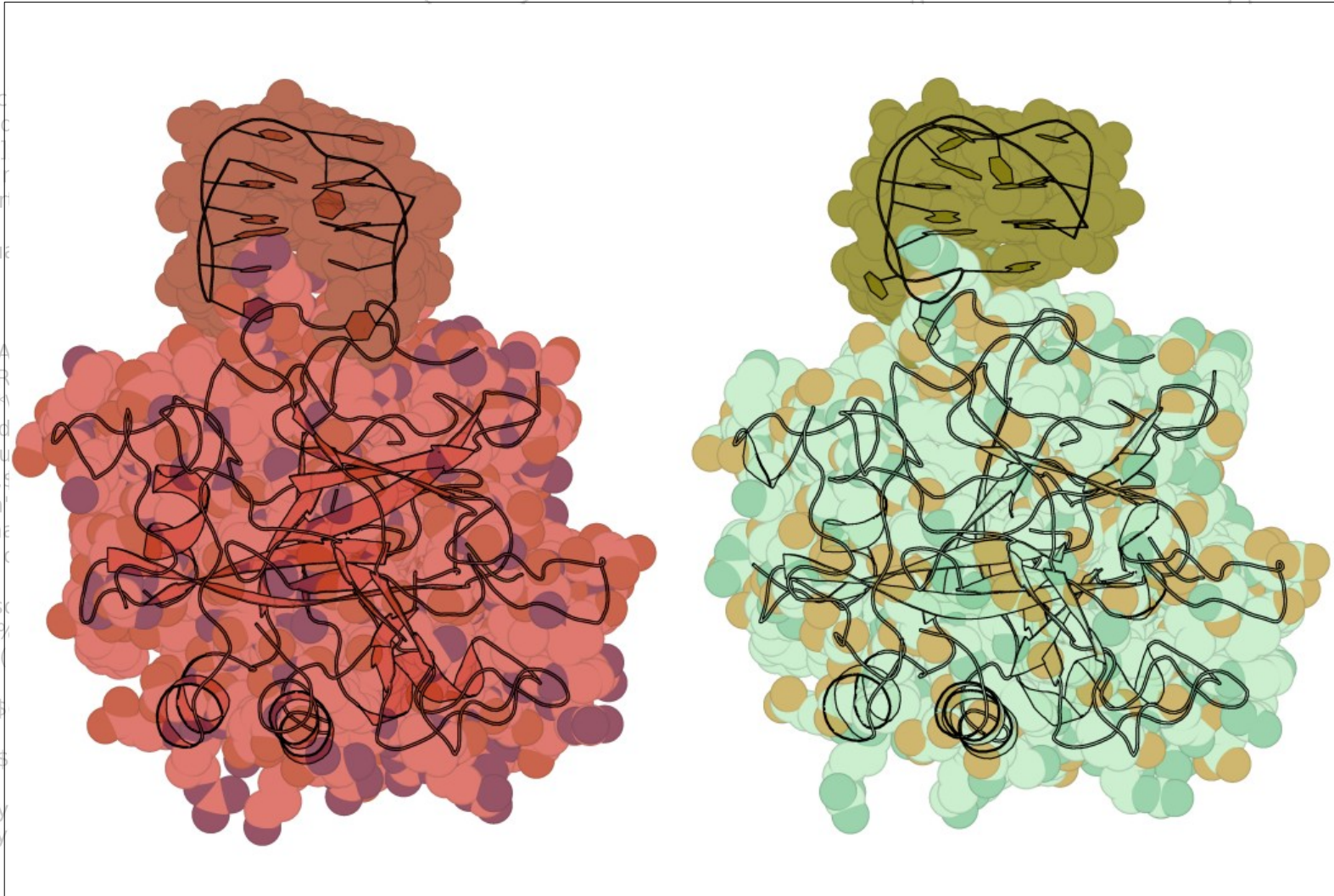
```
my %qwa = find_qwa($coord); #find_qwa($coord);  
my %q = find_q($coord); #find_q($coord);
```

```
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

Место связывания K^+ не определено

```
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 $qwa=find_qwa( $coor{"0"} ); my $qnum=
```

a ●

b ●

c ●

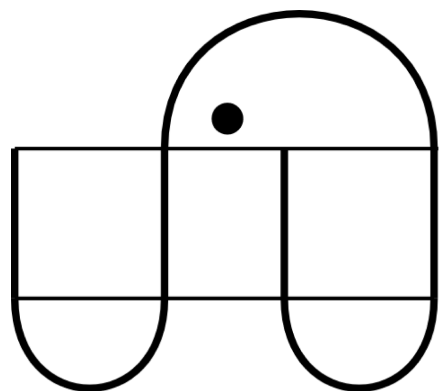
- Экспериментальные данные указывают на соотношение 1:1 и 1:2 .
- ЯМР+Моделирование указывают на то, что места связывания – “a” и “c” (NAR,2000)
- Наше моделирование и данные о других квадруплексах указывают на положение “b”

```
foreach my $m ( sort 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;  
}  
}
```

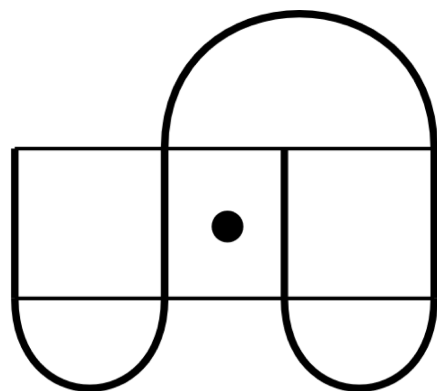
Для моделирования нам надо учитывать электронную плотность вокруг иона K^+ .

Рассмотрим стартовые конформации

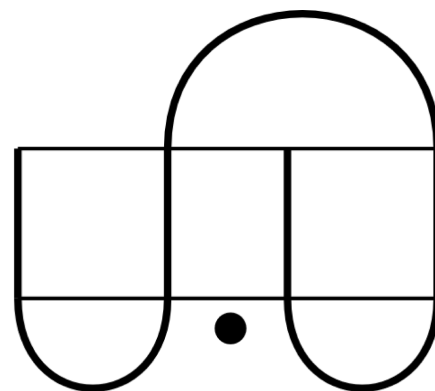
```
use strict;  
#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);
```



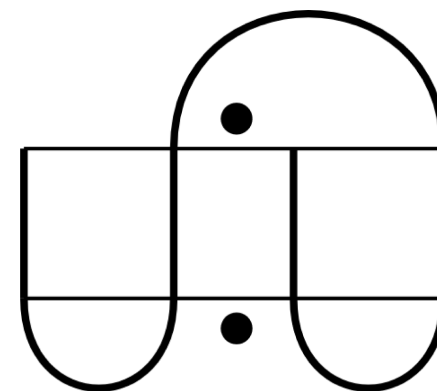
System 1



System 2, 5



System 3

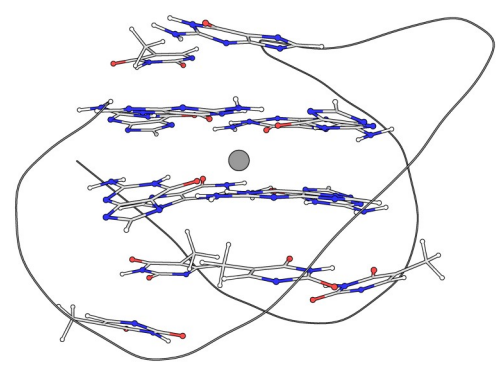
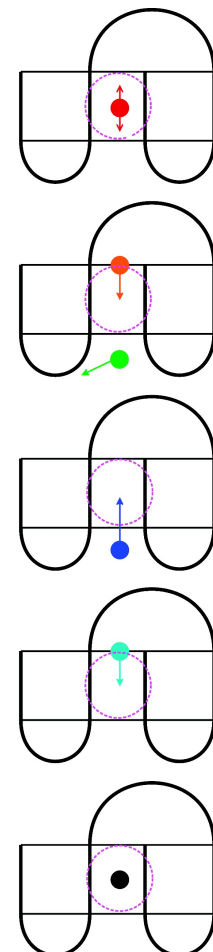
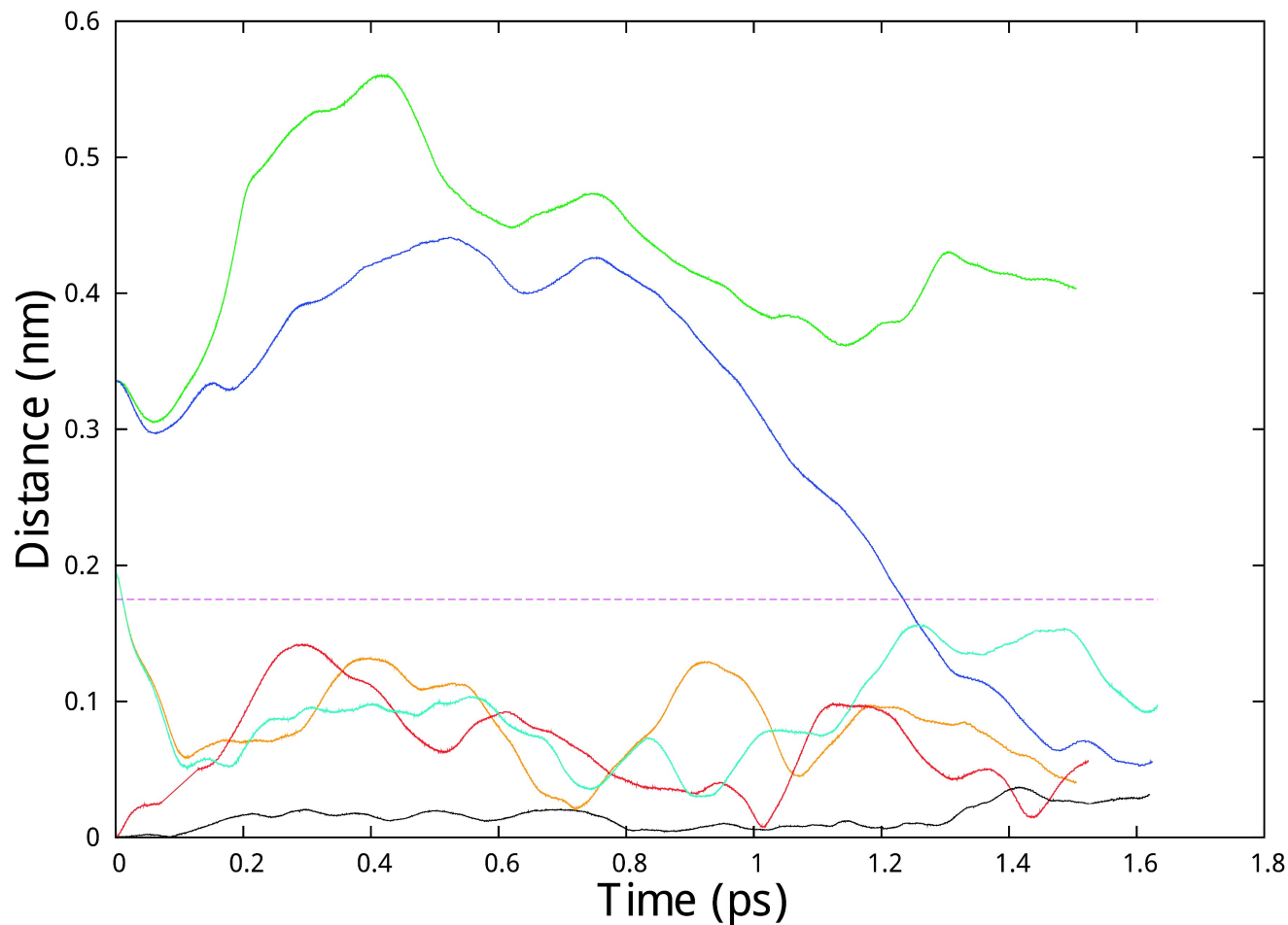


System 4

```
# 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;  
for each my $res in @qartets{$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;  
}  
}
```

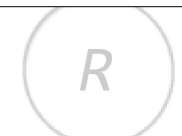
В системе 5 вместо иона калия помещен ион бария, так как известно, что он, весьма вероятно, находится в центре квадруплекса.

QM/MM моделирование



QM система:
190 атомов

Во всех случаях K^+ сдвигается в центр квадруплекса



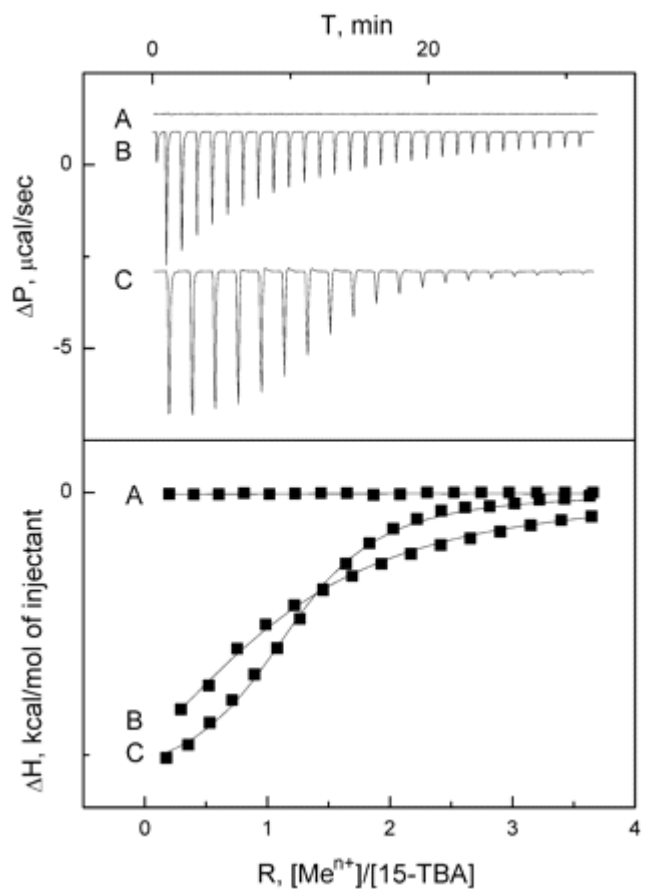
QM/MM, иллюстрация

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;  
}
```

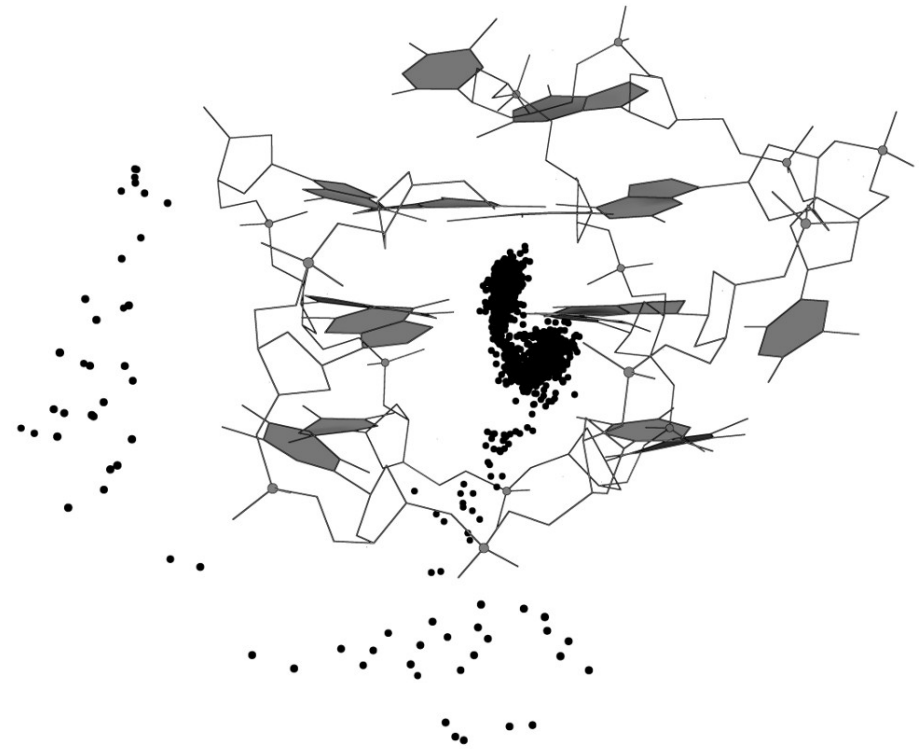
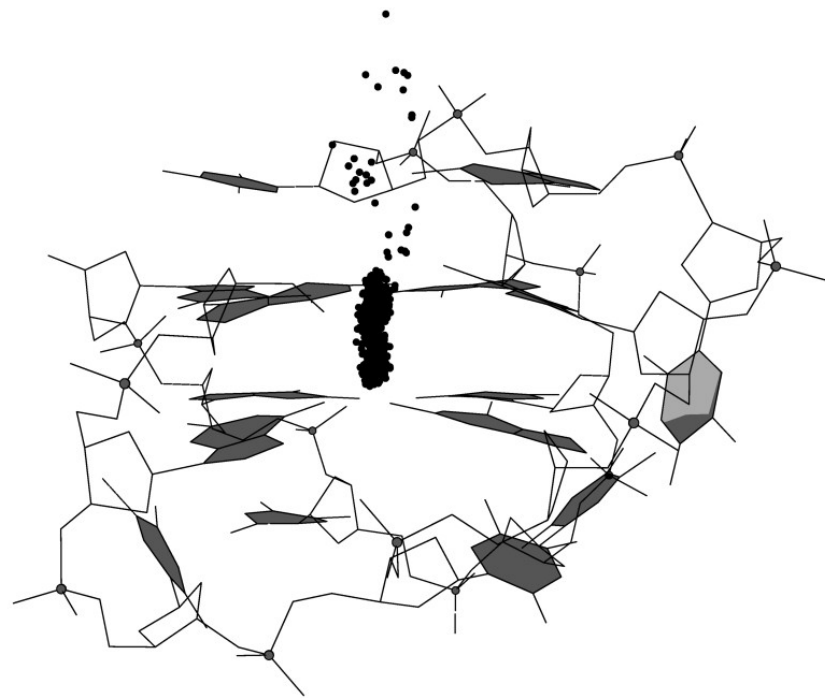
Экспериментальное подтверждение, ИТС



Aptamer	Ion	K_a, M^{-1}	N, stoichiometry
125 μM 15-TBA	750 μM KCl	1.6×10^4	1
125 μM 15-TBA	750 μM BaCl ₂	11×10^4	1:1
125 μM 15-TCT	750 μM KCl	Not detectable	–
250 μM 15-TCT	833 μM KCl	0.07×10^4	1
250 μM 15-TCT	833 μM BaCl ₂	2.1×10^4	1:2

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

Как K^+ попадает в место связывания?



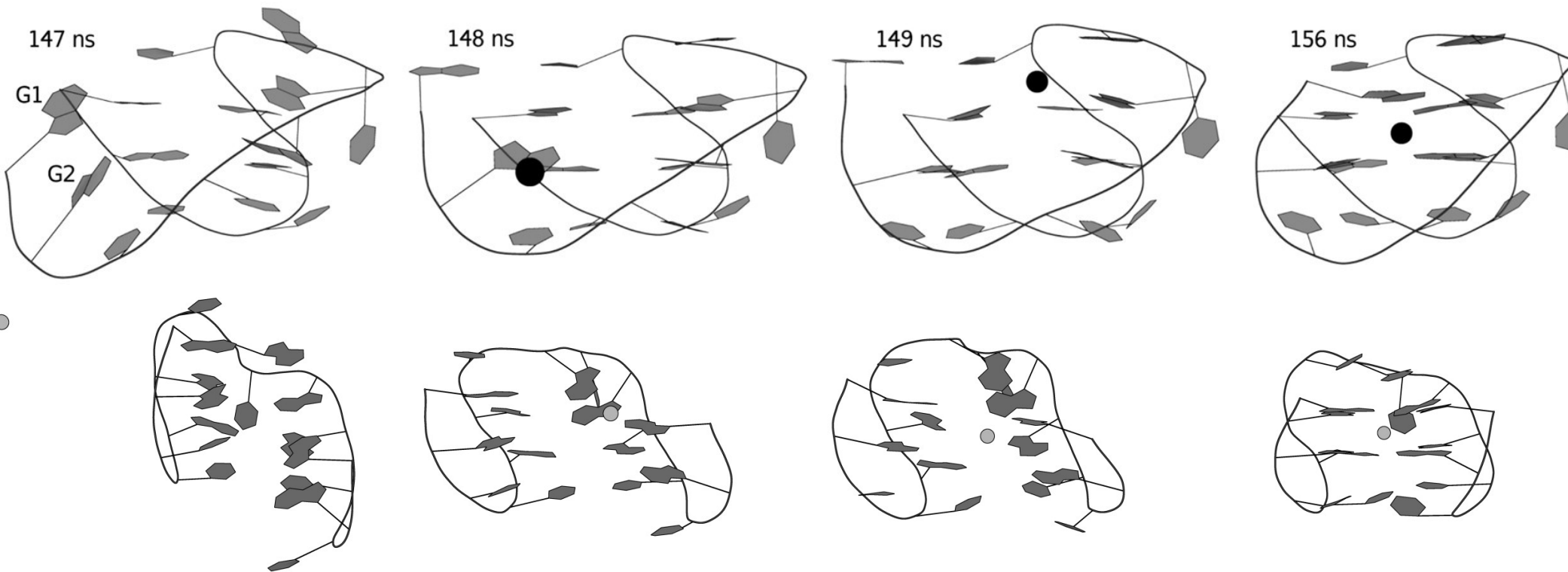
Это может случиться многими способами.

```
# 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;

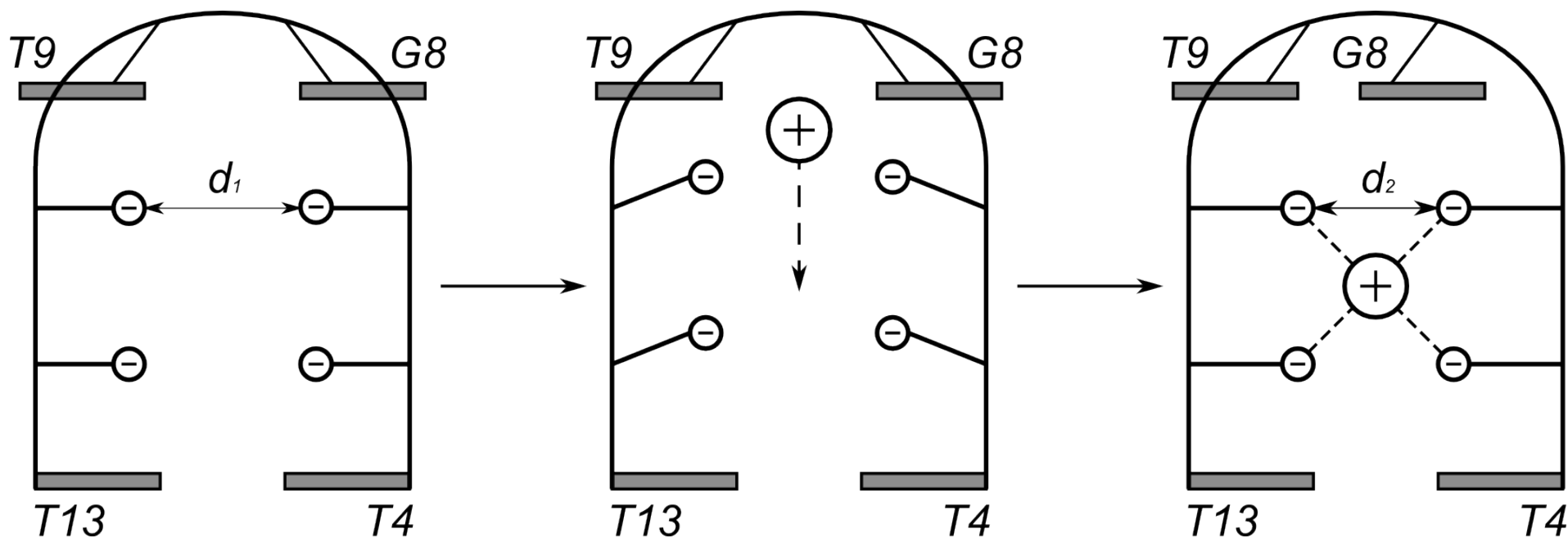
```
$(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);  
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);  
my $dir=$ARGV[1];  
my $ch_ my $chnum;
```



```
# 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;  
}
```

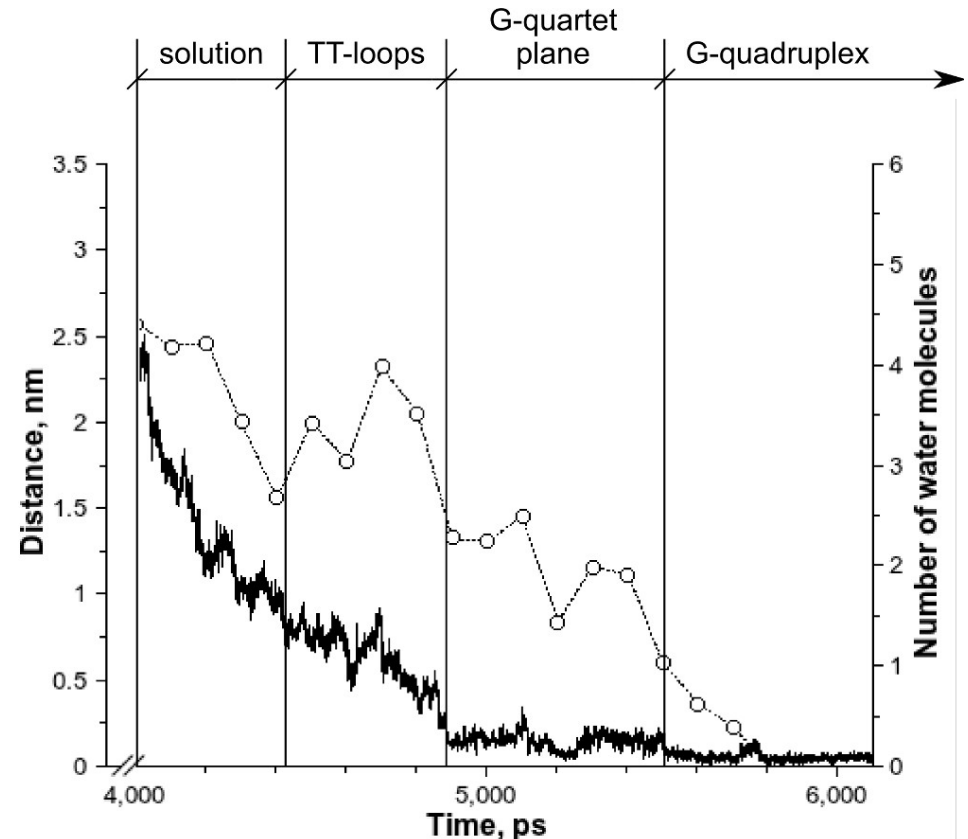
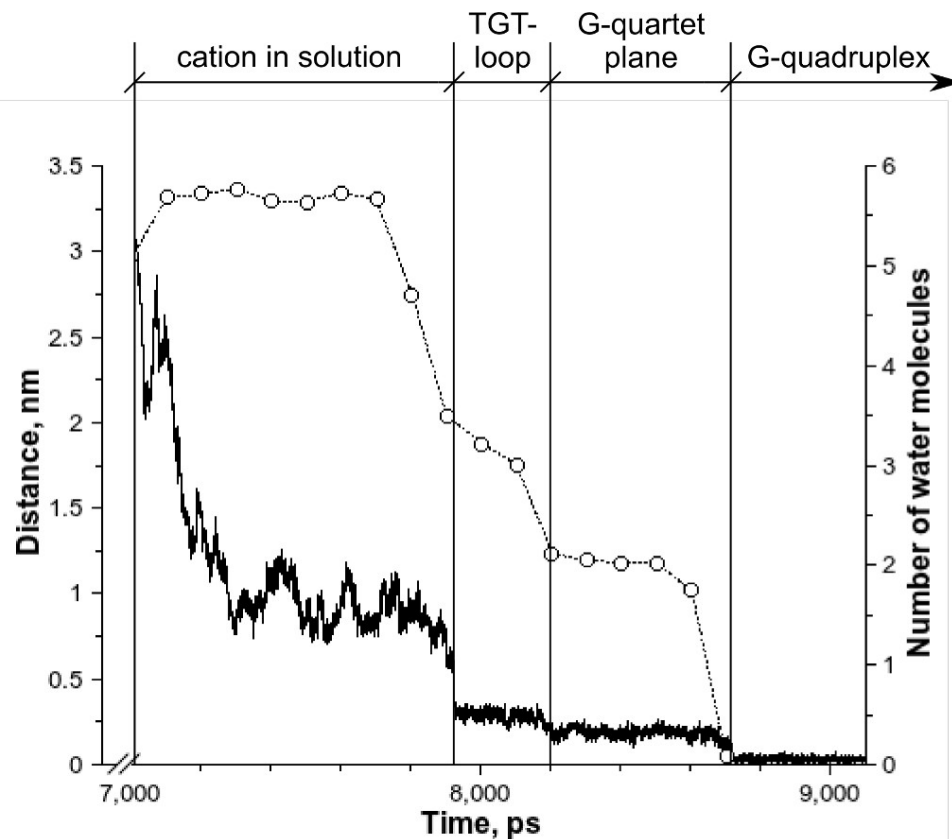
Частично расплавленная структура при захвате катиона быстро восстанавливает свою структуру

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 "%s %s" ($m) ($res) {"N9"}->x;
print "%s %s" ($m) ($res) {"N9"}->y;
print "%s %s" ($m) ($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;
}
```

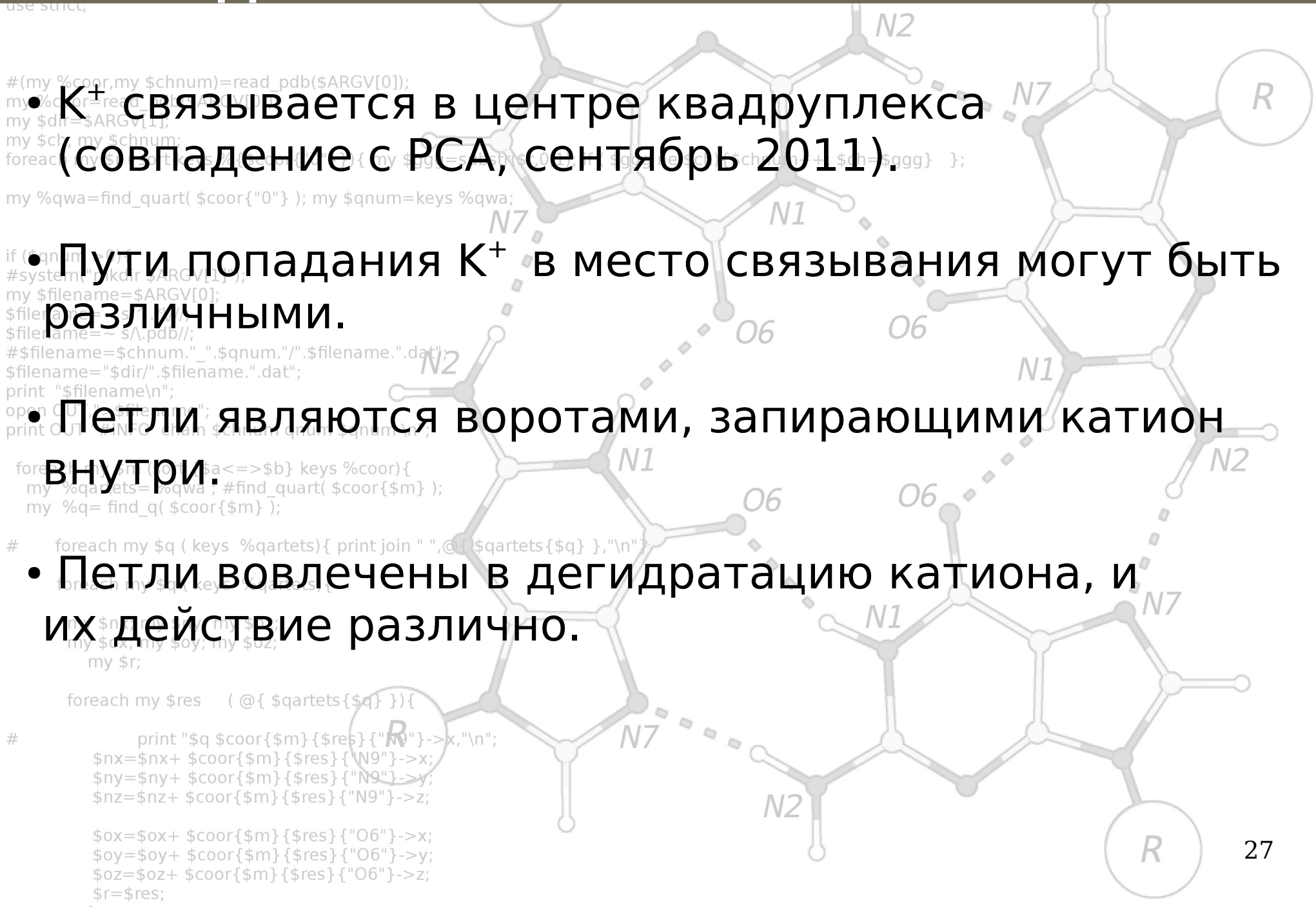
Выводы

• 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 %cdcr=read_pdb($ARGV[1]);
my $dir=$ARGV[1];
my $chr,my $chnum;
foreach my $q (keys %cdcr){ my $qg=$CDCR{$q}{qg}; my $sch=$CDCR{$q}{sch}; my $qgg=$qg; }
```

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

```
if ($qnum > 0){
#system("mkdir $ARGV[1]");
my $filename=$ARGV[0];
$file=$qnum;
$file =~ s/\./_/;
#$filename=$chnum."_".$qnum."/".$filename.".dat";
$filename="$dir/".$filename.".dat";
print "$filename\n";
open OUT,">".$filename;
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 (key %qartets){
my $n1,my $n2,my $n7;
my $x,my $y,my $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;
}
```

Руководство по улучшению аптамера:

• ТТ-петли лучше оставить нетронутыми, так как они связываются с тромбином.

• TGT-петля может быть перестроена для оптимизации стэкинга.

• Петли должны быть латеральными.

• Дополнительные модули на 3'- и 5'-концах могут улучшить самосборку.

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

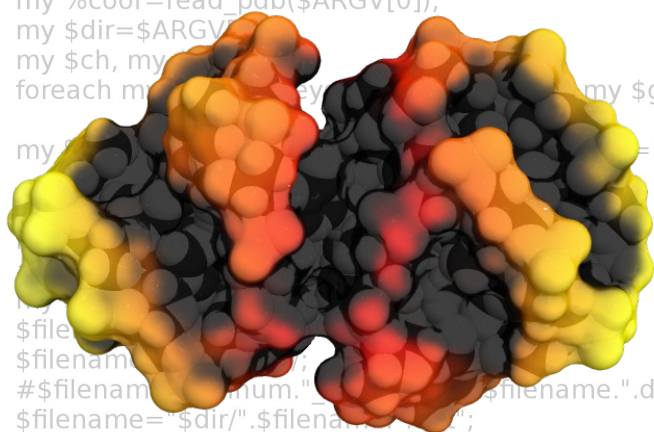
```
my %qwa=perl -E 'use Data::Dumper; use strict;
if ($qnum > 0){
#system("perl -E 'use Data::Dumper; use strict;
my $filename=$ARGV[0];
$filename=~ s/^.*\//;
$filename=~ s/\./pdb/;
#$filename="$chnum"."$qnum"."$filename".dat;
$filename="$chnum"."$qnum"."$filename".dat;
print "$filename\n";
open OUT,">$filename";
print OUT "#INFO chain $chnum qnum $qnum \n";
```

```
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){
my %qartets=%qwa; #find quartet ($coor{$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;
}
```

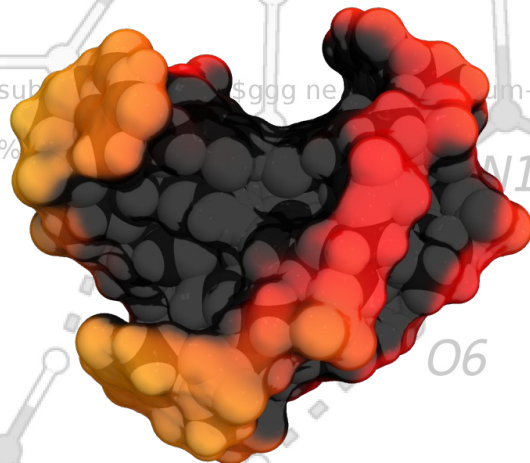
```
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){
my %qartets=%qwa; #find quartet ($coor{$m});
my %q= find q ($coor{$m});
# foreach my $q ( keys %qartets){ print join " ",@{$qartets{$q}},"\n";
foreach my $q ( keys %qartets){
my $nx; my $ny; my $nz;
my $ox; my $oy; my $oz;
my $r;
foreach my $res ( @{$qartets{$q}}){
print "$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;
}
```

```
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){
my %qartets=%qwa; #find quartet ($coor{$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;
}
```

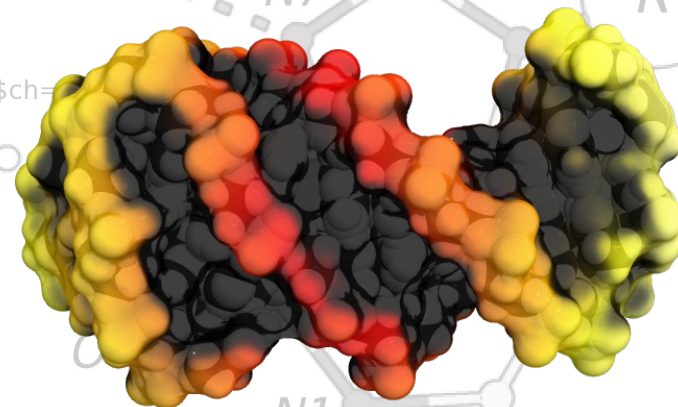
Наш результат



RA-36



TBA



31-JAP

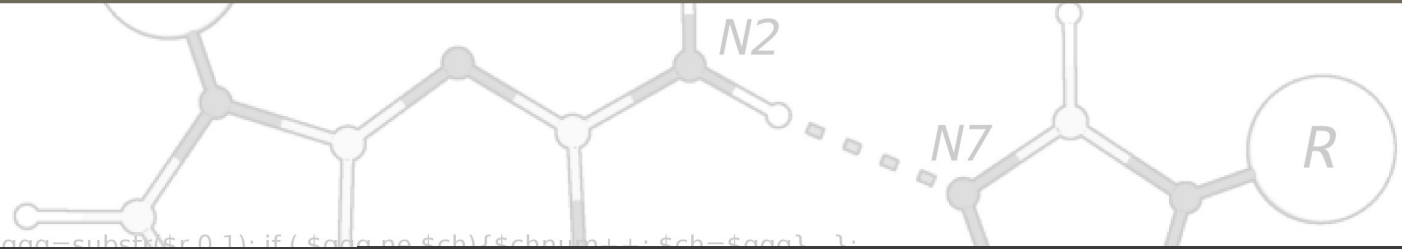
В ряду современных аптамеров к тромбину, предложенный нами RA-36 показывает наилучшее ингибирование тромбина.

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.

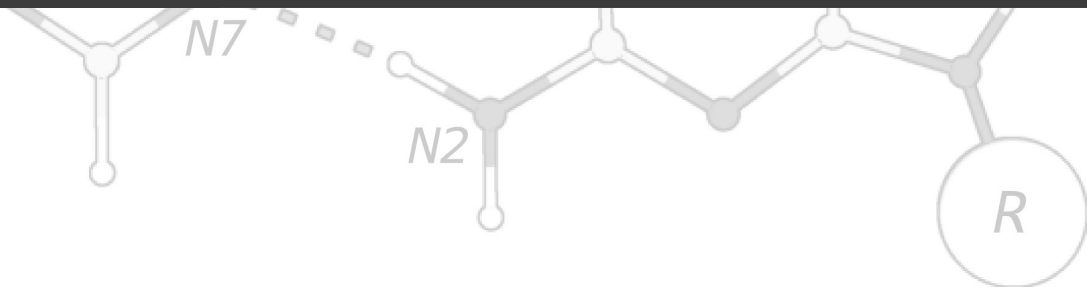
Моделирование расположения тмРНК в рибосоме.

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,

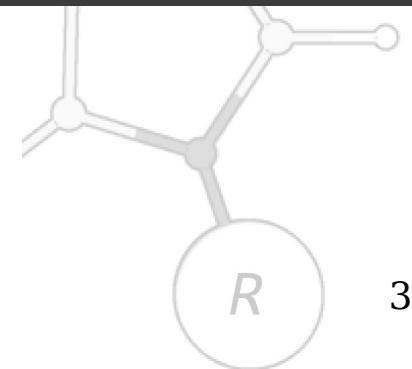
```
foreach my $res ( @{$ $qartets{
```

```
#  
    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.

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/^.*\///;  
$filename=~ s/\./_./;  
#$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;  
}  
}
```

