DOI 10.66073/ReFocus-Conf/3010009

О ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ СТРУКТУРЫ G-КВАДРУПЛЕКСОВ МЕТОДАМИ РАДИАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Аширметов Абдурашид Хамидович[1], **Искандарова Ф.А.**[1], **Оксенгендлер Б.Л.**[2], **Тураева Н.Н.**[3]

[1]*Центр развития нанотехнологии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека*

[2]*Институт материаловедения Академии наук Республики Узбекистан.*

[3]*Вебстерский университет, Сент-Луис, США.*

Аннотация: рассмотрены молекулярные структуры и электронное строение G-квадруплексов в ДНК и РНК, очерчена область их функционального действия, а также некоторые области в биологии и медицине. Описаны радиационно-технологические Оже-процессы в таких структурах, способные влиять на электрон-атомное строение G-квадруплексов и регулировать их функции в нужном направлении.

Ключевые слова: G-квадруплексы, структура, электронное строение, радиационная технология, Оже-процессы.

Введение

Объемная структура вторичной укладки РНК или ДНК, образующейся в местах, богатых гуанином, в виде плоских G-квартетов, называется G-квадруплексом (G4). Такие квадратные образования, состоящие из 4 молекул гуанина, связываются друг с другом по кругу с помощью хугстиновских водородных связей, формируя прочный пространственный «столбик», внутри которого образуется центральный канал, где находятся моновалентные металлические катионы [1]. Последние, в различной степени ($K^+ > Na^+ > Li^+$) нейтрализуя электростатическое отталкивание четырех атомов карбонильного кислорода (O6), образующих отрицательно заряженное ядро в центре G-квартета, могут прочно сшивать структуру G4. Причем стабильность структуры G4 оказалась настолько высокой, что даже температура его плавления in vitro превышает физиологический диапазон [2].

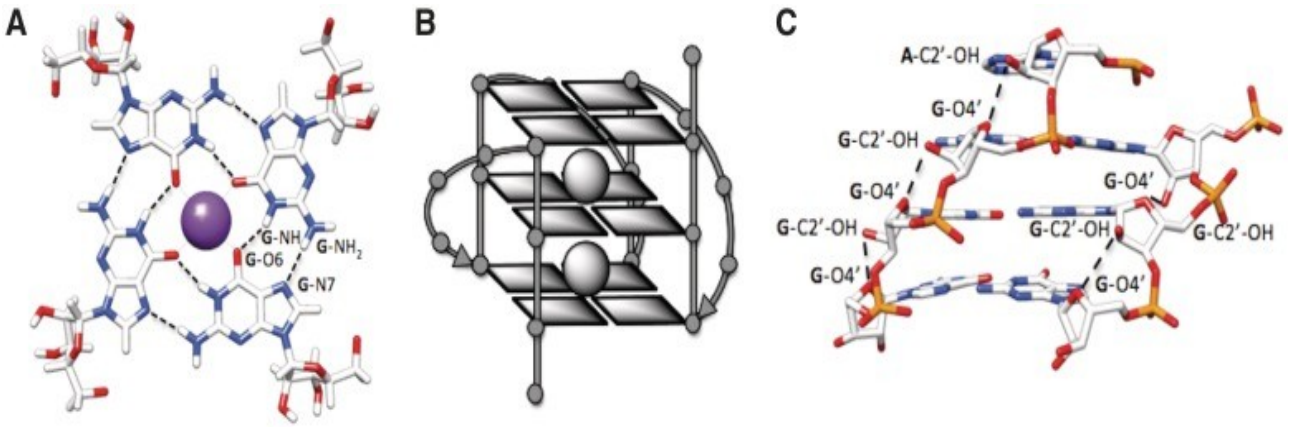


Рисунок 1. (A) Схема структуры G-квартета и (B) структуры G-квадруплекса нуклеиновых кислот, (C) расположение межмолекулярной водородной связи (обозначено пунктиром) между ОН группами рибозы C2′ и кислородом O4′ в G-квартете РНК

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Аширметов А.Х., Искандарова Ф.А., Оксенгендлер Б.Л., Тураева Н.Н. О возможности регуляции структуры G-квадруплексов методами радиационной технологии // Состояние и перспективы развития фундаментальной и прикладной микробиологии: точка зрения молодых учёных: материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2026. – С. 54–57.

DOI: https://doi.org/10.66073/ReFocus-Conf/3010009

Именно в этой области и было выявлено существование зоны высокой возможности регуляции структуры G-квадруплексов, раскрытие процесса которого, в силу ряда обстоятельств, приобретает в настоящее время большую актуальность.

Впервые молекулярная структура G-квартета была выявлена Gellert и коллегами с помощью рентгеновской дифракции в 1962 г. [2]. Позже (в 1988 году) была открыта биологическая значимость структуры ДНК G-квадруплекса в области теломер и иммуноглобулинов. В течение последующих двух десятилетий работами многих авторов были установлены пути регуляции структуры G4 в виде их сворачивания или раскрывания с помощью нескольких белков, способных связываться с G4 [1].

В 2007 году выявлено формирование РНК G-квадруплекса у бактерий, однако их количество оказалось чрезвычайно малым у бактерий, в отличие от клеток млекопитающих [2]. Поскольку искусственное вставление rG4 в систему гена репортеров бактерий приводит к снижению роста бактерий, ряд авторов предположили [3], что в ходе эволюции G4 у них элиминируются. Из-за низкой выявляемости естественных rG4 у бактерий исследования в этой области в настоящее время очень ограничены.

С другой стороны, в последние годы, особенно в период коронавирусной пандемии, было проведено всестороннее предсказание G4 в геноме всех известных ДНК- и РНК-вирусов, способных заражать человека, и показано их характерное наличие и расположение для каждой семьи и вида вирусов [4].

В 2016 году было проведено первое общетранскриптомное картирование G4 в человеческом геноме и к настоящему времени обнаружено более 700 000 ДНК G4 в >97% генов. А в целом было выявлено более 3 миллионов G4, которые соответствуют примерно 30 000 генам млекопитающих [1].

Выявлено, что G4 участвуют в самых различных биологических процессах в вирусной системе, а именно: в прямой и обратной транскрипции, репликации и трансляции. И это показывает, что они являются перспективными мишенями для разработки противовирусных препаратов. Относительно бактериальных rG4, исследования выявили как положительную, так и отрицательную регуляторную роль в трансляции, которая зависит от стабильности и положения rG4, а также от контекста фланкирующей последовательности соответствующего транскрипта [1].

В клетках млекопитающих РНК G4 могут появляться и существовать как в ядре, так и в цитоплазме, только при определённых условиях, например, на определённых стадиях клеточного цикла, при специфических стрессовых стимулах (повреждение ДНК), заболеваниях или в клеточно-специфическом виде в нейронах, оказывая широкий спектр влияния на метаболизм РНК. Особенно важной оказалась связь G4 с ключевыми биологическими процессами в онкологии — от транскрипции и трансляции онкогенов и супрессоров опухолей до поддержания теломер и нестабильности генома.

Исследования показали, что РНК G4 в нормальных условиях *in vivo*, в основном, разворачиваются. Однако какова бы ни была роль G4, оба процесса: и сворачивание, и разворачивание, происходят с помощью белков, которые при мутации ДНК/РНК не могут выполнять свои нормальные функции [2].

Поэтому в плане регуляции структурного состояния G4 основные работы проводятся в плане выявления любых биомолекул или новых белков, связывающих G4, а также транскриптомного картирования РНК G4 при различных условиях функционирования клеток. В настоящее время таким образом проводится поиск новых методов лечения многих заболеваний, особенно таких грозных, как злокачественные опухоли, нейродегенеративные заболевания, паразитарные и вирусные инфекции [1,2].

Также в этом отношении разрабатываются специфические инструменты селективного нацеливания функционально важных rG4 для различных применений. Так, на основе конформационных изменений G4 была установлена возможность их использования в качестве аптамерных зондов для обнаружения молекул белка или нуклеиновых кислот, а также ионов

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010009

металлов, pH, молекулярной скученности и т.д. в клетках млекопитающих, вирусах и бактериях. Например, для обнаружения *Staphylococcus aureus* применялся G4-аптамер, нацеленный на белок A поверхности клетки [5].

В целом, однако, нужно заметить, что для проведения всех этих исследований было бы желательно разработать новые инструменты воздействия на структуру G4 физического плана. Одним из таких, возможно, наиболее сильных методов является радиационная технология, уже сыгравшая и играющая огромную роль в молекулярной биологии и медицине.

Методы исследования и результаты

Современные методы радиационной технологии чрезвычайно многообразны, но с большой степенью общности можно выделить как особые возможности варьировать энергии, интенсивность, хиральность, комбинированность, дозы воздействия облучающих частиц, включая фотоны и различные типы корпускулярного излучения: электроны, ионы, нейтроны, мюоны. Для биомедицинских целей особенно важное значение представляет возможность моделирования облучаемого объекта с помощью так называемых иерархических структур (напр., связанные электроны, валентные электроны, молекулы, структуры из них, органы и более крупные объекты различной размерности и размера). Чрезвычайно существенно, что можно использовать как одиночные излучения, так и комбинированные, что позволяет либо постепенно, в первом случае, либо одновременно воздействовать на различные платформы иерархических структур. Очень существенно следующее обстоятельство: радиация может действовать чрезвычайно локально, передавая очень большую энергию в первичном повреждении, так что перемещение возбуждения к меньшим энергиям («снизу-вверх») уменьшает степень локальности, но увеличивает количество вторичных дефектов. И так – до прохождения всей иерархической структуры, которая и демонстрирует ожидаемый макроэффект, не углубляясь в детали радиационной физики и химии (в частности, биополимеров) – а эти наука и практика развиты чрезвычайно детально и широко (начиная с 1852г!). Остановимся на самом важном – применительно к G-квадруплексам. Варьируя выше отмеченным параметром радиации (например, рентгеновское излучение), можно использовать так называемый Оже-эффект, открытый в 1926 году (Пьером Оже) и ныне внедренный широчайшим образом в радиационную онкологию [6]. В нашем случае его возможности также многогранны. Так, если перед нами стоит задача уничтожить квадруплекс, то следует ионизовать самую глубокую (K-) оболочку ионов, , то это приводит к Оже-каскаду, завершающемуся ионизацией целой группы ионов вокруг и кулоновскому взрыву, т.е. уничтожению целого кусочка структуры РНК или ДНК. Именно таким способом было найдено решение дезактивировать РНК вируса SARS-2V и радиационным путем подавлять Covid-19 [7]. Именно этот механизм Оже-деструкции лежит в основе рентгеновской онкологии ряда опухолей. Если первичная ионизация происходит в более высокой L оболочке (а этого можно добиться, уменьшая энергию фотона X-лучей), то разрушение квадруплекса будет неполным. Если же начать облучение с M оболочки, то эффект дезорганизации структуры будет меньшим. На сегодняшний день эта мощная рентгеновская терапия осуществляется с помощью так называемого синхротрона и широко используется, например, на Западе. Для учета хиральности структуры облучаемого биообъекта, синхротроном подобрать требуемую хиральность. Менее «грандиозные разрушения» G-квадруплекса, причем направленные на определенные химические связи, можно осуществить различной лазерной радиацией. Важно отметить, поскольку лазерный свет поглощается вблизи поверхности объекта, то используется красивый «трюк»: объект насыщается особыми примесями, осаждающимися вблизи квадруплекса, которые возбуждаются рентгеновским лучом, то есть проходящим глубоко, а его флуоресценция (частичное выбрасывание фотона) приводит уже к тому, что именно этот фотон (уже на глубине!) уничтожает нужные валентные связи и глобально не нарушается структура G-квадруплекса. Особенно привлекательной представляется возможность уничтожения

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010009

квадруплекса, переносящего части РНК опухолей, ликвидируя процессы метастазирования. Подобным образом, используя различные манипуляции, можно, по существу, управлять, в частности регулировать, процессы, в которых участие G-квадруплексов, как оказывается, абсолютно необходимо и перспективно.

Заключение

Что касается теоретических исследований в проблемах G-квадруплексов, то они проходят в последние годы на уровне квантово-химического моделирования, хотя первые исследования в области петлеобразования столь необходимого для G-квадруплексов по теории были произведены около 25 лет тому назад, причем именно в глубоко теоретическом плане [8]. Проделанные нами расчёты согласуются с работой [8] и указанными исследованиями по квантовой химии, т.е. они являются мостиком двух подходов.

Список литературы

1. Lyu K, Chow EY, Mou X et al. RNA G-quadruplexes (rG4s): genomics and biological functions. Nucleic Acids Res. 2021;49(10):5426-5450. doi: 10.1093/nar/gkab187.
2. Fay M.M., Lyons S.M., Ivanov P. RNA G-quadruplexes in biology: principles and molecular mechanisms. J Mol Biol. 2017; 429(14): 2127–2147. doi:10.1016/j.jmb.2017.05.017.
3. Guo J.U., Bartel D.P. RNA G-quadruplexes are globally unfolded in eukaryotic cells and depleted in bacteria. Science. 2016; 353:aaf5371.
4. Broglia L., Canale C., Vandelli A. et al. Decoding the Structural Complexity of Viral RNAs with SHAPE to Guide Antiviral Therapeutics. Viruses. 2026;18(5):543. doi: 10.3390/v18050543
5. Stoltenburg R., Krafcikova P., Viglasky V., Strehlitz B. G-quadruplex aptamer targeting protein a and its capability to detect Staphylococcus aureus demonstrated by ELONA. Sci. Rep. 2016;6:33812. doi: 10.1038/srep33812.
6. E. Parilis, L. Kishinevskiy, N. Turaev, Atomic collisions on solid Surfaces, Elsevier Sci. Publ., North. Holl. Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1993
7. Oksengendler B.L., Ashirmetov A. Kh., Turaeva N.N. The features of Auger destruction in quasi-one-dimensional objects of inorganic and organic nature. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B. 2022. V. 512(4). P. 66. doi: 10.1016/j.nimb.2021.12.009
8. Абрукина Ю.М., Оксенгендлер Б.Л. Локализованные электронные состояния в одномерной простой цепи с петлей. Письма в ЖЭТФ. 1994. 60(4): 258-261.