**Высокостабильные антипараллельные G-квадруплексы с заданной архитектурой квартетов, модифицированных альфа-2'-дезоксигуанозином**

***Петрова К.В.1,2, Ермолаева А.Н.1,2, Варижук И.В.1, Тимофеев Э.Н.1***

*Студент, 4 курс бакалавриата*

*1 ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*

*2 ФГБОУ ВО "МИРЭА - Российский технологический университет", Москва, Россия*

*E-mail:* *xsmeltemi@yandex.ru*

ДНК и РНК G-квадруплексы (GQ) — неканонические четырехцепочечные структуры на основе тетрад гуанозина. GQ играют важную роль в основных клеточных процессах. ДНК-GQ характеризуются большим разнообразием возможных структур [1]. На их топологию и архитектуру G-тетрад влияют многочисленные факторы, такие как олигонуклеотидная последовательность, размер и состав петель, природа и концентрация противоионов. Заметные различия в топологии и стабильности GQ частично обусловлены *син*-*анти*-конформационной изомерией гликозидных связей. Использование неприродных аналогов нуклеотидов с предпочтительной *син*- или *анти*- конфигурацией является эффективным методом контроля стабильности GQ, архитектуры квадруплекса в целом и G-тетрад в частности [2]. Известно, что альфа-нуклеозиды имеют предпочтительную *анти*-конфигурацию гликозидной связи. Селективная модификация GQ альфа-2'-дезоксигуанозином (αdG) обеспечивает возможность управления структурными параметрами и стабильностью GQ [3, 4]. В ядре GQ неприродные αdG-остатки имитируют природные *син*-dG-нуклеотиды и, таким образом, резко сокращают диапазон возможных конформационных перестроек.

В данной работе получена и исследована серия новых модифицированных трех- и четырехполочных квадруплексов. В полученных структурах одна, две или три G-тетрады содержали в определенных позициях дезоксигуанозин с альфа-ориентацией гликозидной связи. Использование подобной модификации позволило контролировать топологию образующихся квадруплексов и ощутимо повысить их термодинамическую стабильность. Термодинамическая стабильность полученных GQ структур была изучена в экспериментах по термической денатурации в растворе, что сопровождалось характерным изменением поглощения при 295 нм. При введении модификаций значения ∆H⁰ перехода увеличивались в среднем на 70 кДж∙моль-1 для модификации в одном участке цепи и на 100 кДж∙моль-1 для модификации в двух участках. Исследование структуры GQ проводилось с использованием КД спектроскопии. Обнаружена корреляция между положением модифицированных αdG-остатков и типом КД-спектров.

*Работа поддержана Программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации (2021 - 2030 годы) НИОКТР 124022200001-4.*

**Литература**

1. Lightfoot H. L. et al. The diverse structural landscape of quadruplexes // FEBS letters. 2019. V. 593. P. 2083-2102.

2. Haase L., Karg B., Weisz K. Manipulating DNA G‐Quadruplex Structures by Using Guanosine Analogues // ChemBioChem. 2019. V. 20. P. 985-993.

3. Svetlova J. et al. Recognition Interface of the Thrombin Binding Aptamer Requires Antiparallel Topology of the Quadruplex Core // Biomolecules. 2021. V. 11. P. 1332.

4. Filitcheva J. et al. α-2′-Deoxyguanosine can switch DNA G-quadruplex topologies from antiparallel to parallel // Organic & Biomolecular Chemistry. 2019. V. 17. P. 4031-4042.