

Олигонуклеотидные шапероны гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A1

Ю.И. Светлова*, Е.И. Малахова, Ю.И. Павлова, В.В. Северов, Т.С. Ведехина, А.М. Варижук
ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия
*j.i.svetlova@gmail.com

Ключевые слова: биоконденсаты; система аптамер-флуороген; квадруплексы; SARS-CoV-2

Oligonucleotide chaperones of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1

J.I. Svetlova*, E.I. Malakhova, Y.I. Pavlova, V.V. Severov, T.S. Vedekhina, A.M. Varizhuk
SRI PCM named after Y.M. Lopukhin FMBA of Russia, Moscow, Russia
*j.i.svetlova@gmail.com

Key words: biocondensates; aptamer-fluorogen system; quadruplexes; SARS-CoV-2

Доступное лечение ряда нейродегенеративных заболеваний из группы протеинопатий не затрагивает первичные патологические процессы, включая неправильную упаковку белков и накопление токсичных белковых агрегатов. Решением могут стать стабилизаторы непатогенных белковых конформаций – синтетические молекулярные шапероны. Перспективной мишенью шаперонотерапии являются гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины (hnRNP). В работе представлен первый пример рационального дизайна шаперонов hnRNP A1, агрегаты которого служат маркерами бокового амиотрофического склероза и лобно-височной деменции.

Дизайн шаперонов основывался на данных по специфичности РНК-узнающего мотива (RRM) и значимого для агрегации RGG-мотива hnRNP A1 к эндогенным РНК и ДНК. Ингибирующий белковую агрегацию RGG-связывающий олигонуклеотид был дополнен RRM-связывающим фрагментом; в сахарофосфатный остов были введены модификации для оптимизации его геометрии и защиты от биодеградация. Сродство полученных аналогов олигонуклеотидов к hnRNP A1 оценивали методом микромасштабного термофореза, а шаперонную активность – методами флуориметрии и микроскопии.

Установлено, что минимальный ДНК-шаперон RGG-содержащих белков – гуаниновый квадруплекс (G4) – взаимодействует с hnRNP A1 лишь в высоких концентрациях. Однако присоединение RRM-связывающего фрагмента повысило эффективность связывания. При этом ингибиторное действие G4 на агрегацию hnRNP A1 сохранилось. Модификации RRM-связывающего фрагмента, фиксирующие геометрию сахарофосфатного остова в характерной для РНК конформации, положительно сказались его на аффинности к мишени и шаперонной активности.

Таким образом, на примере hnRNP A1 показана перспективность рационального дизайна олигонуклеотидных шаперонов к агрегирующим рибонуклеопротеинам, в которых ответственные за агрегацию неупорядоченные участки прилегают к структурированным RRM. Рациональный дизайн включает комбинирование RRM-связывающей части с фрагментом, ингибирующим агрегацию, и последующую оптимизацию путем модификации сахарофосфатного остова шаперона.

Финансирование: Исследование поддержано ГЗ № 17.002.24.800 «Шаперон».