

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-167

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА G-КВАДРУПЛЕКСА HTEL-22
С КАТИОННЫМ ПОРФИРИНОМ МЕТОДАМИ ЭПР И ОПТИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

INVESTIGATION OF THE HTEL-22 G-QUADRUPLEX COMPLEX
WITH CATIONIC PORPHYRIN BY EPR AND OPTICAL SPECTROSCOPY METHODS

Т. А. Хлынова, Н. Э. Санникова, М. И. Колоколов, О. А. Крумкачева

*Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск
Новосибирский государственный университет*

T. A. Khlynova, N. E. Sannikova, M. I. Kolokolov, O. A. Krumkacheva

*International Tomography Center SB RAS, Novosibirsk
Novosibirsk State University*

✉ t.khlynova@g.nsu.ru

Аннотация

В работе предложен метод лазерно-индуцированной дипольной ЭПР спектроскопии для анализа комплексов ДНК G-квадруплексов с фотосенсибилизаторами, важных для фотодинамической терапии. Исследование теломерных G-квадруплексов с фотолигандом TMPyP4 показало структурные изменения под воздействием света, включая раскрытие квадруплекса и формирование димеров. Работа демонстрирует перспективность ЭПР-спектроскопии в изучении подобных комплексов.

Abstract

The study introduces laser-induced dipolar EPR to analyze G-quadruplex DNA complexes with photosensitizers, crucial in photodynamic therapy. The investigation of telomeric G-quadruplexes with the TMPyP4 photoligand showed structural changes upon light exposure, including G-quadruplexes unfolding and the formation of dimers. This method enhances our understanding of G-quadruplex interactions, demonstrating EPR's value in examining these complexes.

Теломераза — фермент, отвечающий за сохранение теломерных концов хромосом, укорачивающихся в ходе клеточного деления. Активность теломеразы не проявляется в соматических клетках, однако, была обнаружена ее высокая экспрессия в раковых образованиях. В качестве потенциального решения в лечении онкологических заболеваний было предложено ингибировать активность теломеразы посредством стабилизации G-квадруплексов (G4) при связывании с лигандами. Катионные порфирины являются хорошо изученными лигандами за счет их высокой селективности к G4. Также порфирины активно применяются в терапии как фотосенсибилизаторы (ФС), способные генерировать активные формы кислорода при возбуждении в триплетное состояние. Взаимодействие с лигандами и воздействие света способно приводить к структурным изменениям в G-квадруплексах. Поэтому для успешного терапевтического применения необходимо исследовать структуру комплекса G4 с катионным порфирином и ее изменения в результате фотолиза.

Однако, в силу высокой полиморфности G-квадруплексов возникает проблема исследования их структуры из-за присутствия нескольких конформаций в образце. Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) является информативным методом исследования структуры биополимеров. Двойной электрон — электронный резонанс (DEER, PELDOR) является одним из вариантов импульсного ЭПР, с помощью которого можно извлекать распределение по расстояниям в диапазоне 1,5–10 нм между стабильными спиновыми метками. Недавно предложенная методика лазерно-индуцированной магнитной дипольной спектроскопии (LaserIMD) позволяет измерять расстояния между спиновой меткой и фотовозбужденным триплетным состоянием фотосенсибилизатора. Ранее такой подход не применялся в исследовании нуклеиновых кислот и комплексов ФС с G-квадруплексами.

Таким образом, целью работы являлось продемонстрировать возможность применения метода ЭПР для выявления структурных аспектов образования комплексов порфиринов с олигонуклеотидами на примере HTEL-22 / TMPyP4 (мезо-тетра(N-метил-4-пиридил) порфирин). Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: установление структуры G-квадруплекса HTEL-22 и ее изменения при связывании с лигандом TMPyP4, выявление изменения структуры HTEL-22 при фотолизе комплекса с TMPyP4.

В ходе работы [1] была впервые продемонстрирована возможность применения импульсной ЭПР спектроскопии для исследования структуры комплексов фотоактивных молекул с G4. Также определена локализация фотолиганда ТМРyP4 в комплексе с НTel-22. Показано, что в результате фотолиза комплекса НTel-22 / ТМРyP4 происходит разрушение G-квадруплексов и увеличение доли димерных структур с $16\pm 5\%$ до $36\pm 5\%$ для концентраций 0,1 мМ НTel-22 и 0,2 мМ ТМРyP4.

Литература

1. Sannikova N. E., Kolokolov M. I., Khlynova T. A. et al. Revealing light-induced structural shifts in G-quadruplex-porphyrin complexes: a pulsed dipolar EPR study // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2023. Vol 25(33). P. 22455–22466.