

РАЗРАБОТКА ВЫЧИСЛИТЕЛЬНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОДХОДА К СОЗДАНИЮ СЕЛЕКТИВНЫХ АПТАМЕРОВ К ГЛИФОСАТУ

Подшибякин А.С. (СПбГТИ(ТУ))

Научный руководитель – канд. хим. наук, ординарный доцент Серов Н.С.

(Университет ИТМО)

a_podshibiakin@mail.ru

Введение

Глифосат является одним из наиболее широко используемых гербицидов, поэтому сохраняется высокий спрос на селективные методы его детекции и аналитического контроля, включая аптамерные сенсоры. Аптамеры (короткие одноцепочечные ДНК/РНК, селективно связывающие лиганд) традиционно получают и оптимизируют в рамках подходов SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment, систематическая эволюция лигандов путем экспоненциального обогащения), однако для малых молекул вычислительное проектирование аптамеров остается слабо стандартизированным и плохо сопоставимым между работами из-за неоднородности данных и протоколов оценивания [1, 2].

Для стандартизации сравнения предиктивных и генеративных методов предложен бенчмарк AptaBench, агрегирующий данные по взаимодействиям "аптамер - малая молекула" и предоставляющий унифицированные схемы оценки, включая сценарии переносимости на новые лиганды [3]. Целью работы является разработка вычислительно-экспериментального подхода к получению селективных аптамеров к глифосату, включающего генерацию кандидатов, их ранжирование предиктивной моделью и формирование списка для последующей лабораторной проверки.

Основная часть

В работе сравниваются стратегии генерации аптамерных последовательностей: генетический алгоритм, обучение с подкреплением (reinforcement learning, RL) и, при необходимости, дообучение генеративной модели последовательностей. Для каждой стратегии формируется набор из 100 последовательностей. В RL-подходе генерация формулируется как последовательное принятие решений, где агент по шагам выбирает следующий нуклеотид, а функция награды определяется предсказанием модели взаимодействия "аптамер - глифосат" на наборе данных AptaBench.

Для контроля деградации генерации и исключения эксплуатации артефактов предиктивной модели вводятся проверочные критерии: доля уникальных последовательностей; средние расстояния Левенштейна внутри набора; близость распределений GC-состава, длины и профилей k-меров к распределениям AptaBench; вычислительная эффективность (число последовательностей в час). Валидация стратегий на уровне предиктивной модели проводится на двух типах разбиения данных. Случайное разбиение (random split) характеризует качество ранжирования в условиях интерполяции внутри исходного распределения, а разбиение с непересекающимися молекулами (molecule-disjoint split) – устойчивость и переносимость подхода на ранее не наблюдавшиеся молекулы. Метрика успеха определяется как доля кандидатов, превышающих заданный порог по предсказанию связывания. По результатам предиктивного этапа предусмотрена структурная приоритизация в AlphaFold 3: для каждой пары "аптамер - глифосат" в рамках вычислительного протокола выполняют 5 предсказаний комплекса с последующим расчетом средних значений $ipTM$ и $rLDDT$ и оценкой доли кандидатов,

удовлетворяющих предварительно выбранным порогам (среднее значение $ipTM > 0,7$ и среднее значение $pLDDT > 70$) [4].

Выводы

Предложен воспроизводимый протокол сравнения генеративных стратегий проектирования аптамеров к глифосату на основе набора данных AptraBench, включающий фиксированные проверочные критерии качества выборок и проверку переносимости на разбиении с непересекающимися молекулами. Ожидаемым практическим результатом является формирование ограниченного списка (10 лучших) аптамерных кандидатов для каждой стратегии для последующей лабораторной проверки, что сокращает объем экспериментального поиска и повышает сопоставимость разработки аптамеров к малым молекулам.

Литература

1. Maghsoudi A.S., Rezaei M., McClements D.J., Alizadeh Sani M., Torabi R., Ataei M., Ganjali M.R., Abdollahi M., Hassani S. Determination of glyphosate using electrochemical aptamer-based label-free voltammetric biosensing platform // *Microchemical Journal*. – 2024. – Vol. 203. – Article 110897. – DOI: 10.1016/j.microc.2024.110897.
2. Yu H., Alkhamis O., Canoura J., Liu Y., Xiao Y. Advances and Challenges in Small-Molecule DNA Aptamer Isolation, Characterization, and Sensor Development // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – Vol. 60. – No. 31. – P. 16800-16823. – DOI: 10.1002/anie.202008663.
3. Eremeyeva M., Serov N. Comprehensive Benchmark for Tailored Small Molecule-Binding Aptamer Design: препринт [Электронный ресурс] // OpenReview. – 2025. – URL: <https://openreview.net/forum?id=MsZa6NgqWJ> (дата обращения: 23.02.2026). – Материал подан в ICLR 2026; последняя редакция от 11.02.2026.
4. Abramson J., Adler J., Dunger J. et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3 // *Nature*. – 2024. – Vol. 630. – P. 493-500. – DOI: 10.1038/s41586-024-07487-w.