

ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ КВЕРЦЕТИНА НА G-КВАДРУПЛЕКСНОЙ ДНК

Чилингарян Гарри Вачаганович

Студент (специалист)

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии,
Ереван, Армения

E-mail: chil.garri@gmail.com

В настоящее время в медицине для лечения онкологических заболеваний все большее внимание уделяется негенотоксичным низкомолекулярным соединениям растительного происхождения, биологическая активность которых не уступает химически синтезированным. Одной из групп таких фитокомпонентов являются флавоноиды и кверцетин, в частности.

В ДНК присутствует большое количество гуанин-богатых олигонуклеотидов, самоорганизующихся в специальные вторичные структуры - G-квадруплексы, которые часто присутствуют в функционально значимых сайтах, таких как теломерные концы и промоторные регуляторные области онкогенов (MYC, рах), иммуноглобулинов, антиапоптотических белков Bcl-2 и генов, ассоциированных с неопластическим перерождением [1].

С этой точки зрения G-ДНК может являться специфической мишенью для дизайна новых низкомолекулярных лигандов - онкосупрессоров.

Целью данной работы являлось выявление пространственно-энергетических параметров связывания кверцетина на G-ДНК методами молекулярной динамики. В качестве модели G-ДНК был использован фрагмент теломерной G-квадруплексной ДНК, состоящий из 26 пар оснований (PDB ID 2HY9) [2]. Молекулярная модель кверцетина была создана нами с использованием разных программ по биомоделированию [3-5]. Выявление эффективных пространственно-энергетических параметров проводились с использованием метода «слепой способ» на основе программного пакета AutoDock VINA[5].

Полученные результаты докинга свидетельствуют о том, что кверцетин взаимодействует с G-ДНК (Рис.1). Кластеризация мест связывания выявила, что в 78% случаев кверцетин связывается с полостью, образованной специфической укладкой молекулы G-ДНК, энергия чего не превышает -7.66 Ккал, в то время как 22% приходится на желобки с энергией связывания -7.79 Ккал (Рис.2). Необходимо отметить, что полученные пространственные параметры являются стабильными, о чем свидетельствуют значения среднеквадратических отклонений $RMSD \leq 1.2 \text{ \AA}$. Стабильность процесса связывания для комплекса кверцетин-G-ДНК представляет большой интерес для дальнейших более глубоких исследований в этой области.

Источники и литература

- 1) Reshetnikov RV, Kopylov AM, Golovin AV. Acta Naturae. 2010 Oct;2(4):72-81.
- 2) www.rcsb.org
- 3) Hess B., Kutzner C., Van der Spoel D., E. J. Chem. Theory Comput. 4, pp. 435-447, 2008.
- 4) Sousa Da Silva, A. W. & Vranken, W. F. ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interface. BMC research notes, 2012, Vol.5, pp.367.

- 5) Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading //Journal of computational chemistry. – 2010. – Т. 31. – №. 2. – С. 455-461.

Слова благодарности

Хочу поблагодарить своего руководителя Вардапетяна Грачика Рафаэловича, а так же Тирацуйн Сусанну Гургеновну, Унаняна Лерника Суреновича и Грабского Овакима Варленовича за оказанную поддержку.

Иллюстрации

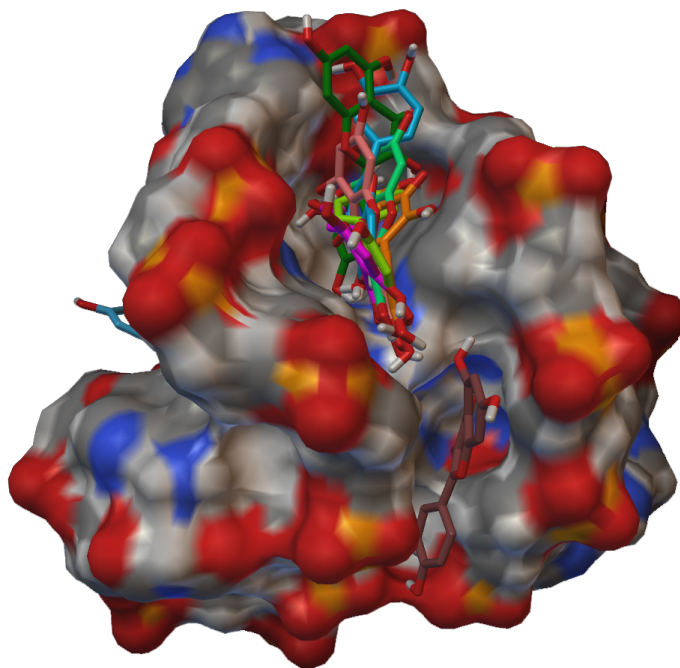


Рис. 1. Взаимодействие кверцетина с G-квадруплексной ДНК.

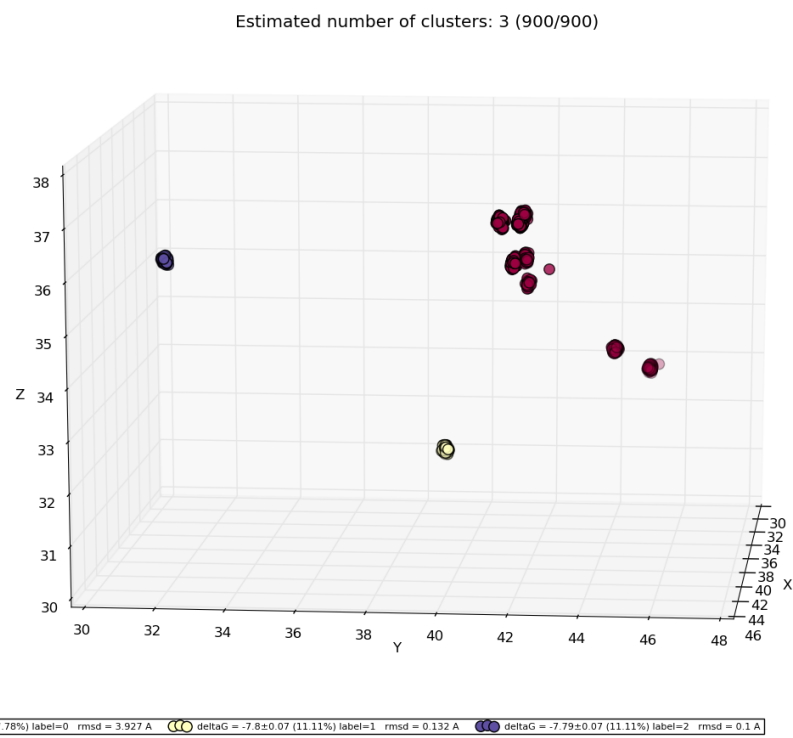


Рис. 2. Кластеры, полученные на основании результатов молекулярного докинга.