

Я.Д. Сушко, Л.А. Лунцевич

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА В РЕШЕНИИ
ПРОБЛЕМЫ ВЛИЯНИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ**

Научные руководитель: канд. биол. наук, доц. И.В. Сысоева

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Y.D. Sushko, L.A. Luntsevich

**USE OF MOLECULAR DOCKING IN SOLVING THE PROBLEM
OF EFFECT ON THE BIOLOGICAL MECHANISMS OF AGING**

Tutor: Candidate of Biological Sciences, associate professor I.V. Sysoeva

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Данная статья посвящена использованию молекулярного докинга в изучении биологических механизмов старения.

Ключевые слова: ген KAT7, молекулярный докинг, геронтология, геропротекторы, профилактика старения.

Resume. This article focuses on the use of molecular docking on the biological mechanisms of aging.

Keywords: gene KAT7, molecular docking, gerontology, geroprotectors, aging prevention.

Актуальность. Глобальное старение населения многих стран определяет научную тематику геронтологии, связанную с изучением возможных путей продления жизни. Сегодня перед учеными наиболее актуально стоит вопрос о систематизации знаний о старении, оценки вклада каждого механизма старения в долголетие целого организма и создание на этой основе математической модели старения и долголетия человека.

Одной из особенностей клеточного старения является перманентное прекращение клеточного роста. Аккумуляция непролиферирующих клеток в тканях и вызывает естественное старение и содействует формированию различных возрастных болезней. Один из возможных способов продления жизни по мнению ученых — редактирование генома. В экспериментах с животными учеными были предприняты попытки активировать отдельные гены, или вносить в их изменения, что иногда приводило к существенному увеличению продолжительности жизни животных.

Учеными с помощью скрининга генома на основе CRISPR-Cas был открыт (2022 г.) новый ген KAT7, кодирующий гистоновую ацетилтрансферазу и отвечающий за процессы клеточного старения. Сформулирована гипотеза о том, что уменьшение количества KAT7 в клетках повышало их пролиферативный потенциал, а сверхэкспрессия гена KAT7, наоборот, вызывала классические признаки клеточного старения в молодых клетках [1].

Цель: экспериментально, с помощью компьютерного моделирования, используя молекулярный докинг, изучить ген старения KAT7 и проверить гипотезу о влиянии гетеропротекторов на процессы старения.

Задачи: для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

1. Технологиями молекулярного докинга изучить ген старения КАТ7.
2. Проверить гипотезу о влиянии геропротекторов на биологические механизмы старения [2].
3. С помощью молекулярного докинга на основе результатов, полученных при изучении геропротекторов, предложить иной ингибитор биологических механизмов старения и изучить его влияние на КАТ7.

Материал и методы. Молекулярный докинг (англ. Molecular docking) — метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы (лиганда) в сайте связывания другой (рецептора) (рисунок 1). Данные о положении и конформации партнеров используются для предсказания силы взаимодействия посредством так называемых оценочных функций [3].

Схематическая диаграмма, иллюстрирующая докинг малой молекулы лиганда (синяя) с белковым рецептором (красная)

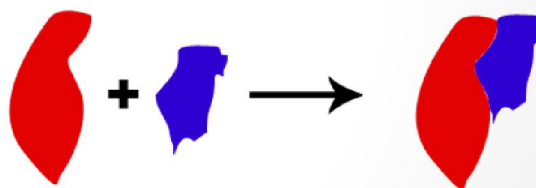


Рис. 1 – Молекулярный докинг схем. диаграмма

Эксперименты проводились *in silico* с использованием программы компьютерного моделирования Nex 8.0.0 [4]. Форма гена создавалась по предложенным шаблонам на сайте SWISS-MODEL [5]. Используемые геропротекторы брались с сайта PubChem [6]. Для модификации геропротекторов использовалась химическая программа ChemDraw с целью добавить новые функциональные группы в состав, прорисовывать структурные формулы. Полученные экспериментальные компоненты загружались в программу Nex, где гену КАТ7, который использовался в качестве рецептора, добавляли лиганд. Используемые геропротекторы (дегидроэпиандростерон, берберин, мелатонин и янтарная кислота) с помощью химической компьютерной программы ChemDraw модифицировали, добавляли новые функциональные группы, прорисовывали структурные формулы. Полученные экспериментальные компоненты загружали в программу Nex, где к гену КАТ7, который использовался в качестве рецептора, добавляли лиганд (геропротектор) (рисунок 2).

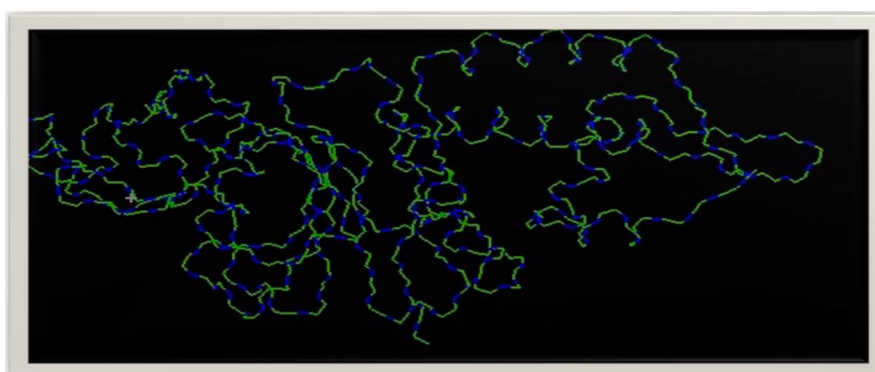


Рис. 2 – Ген КАТ7

В результате программа выдавала энергию связывания в Kcal/mol, по которой можно сделать вывод о влиянии и взаимодействии гена с реагирующим веществом. Чем меньше значение, тем устойчивее полученное соединение, что означало влияние определенных веществ на ген и возможность его ингибирования (рисунок 3).

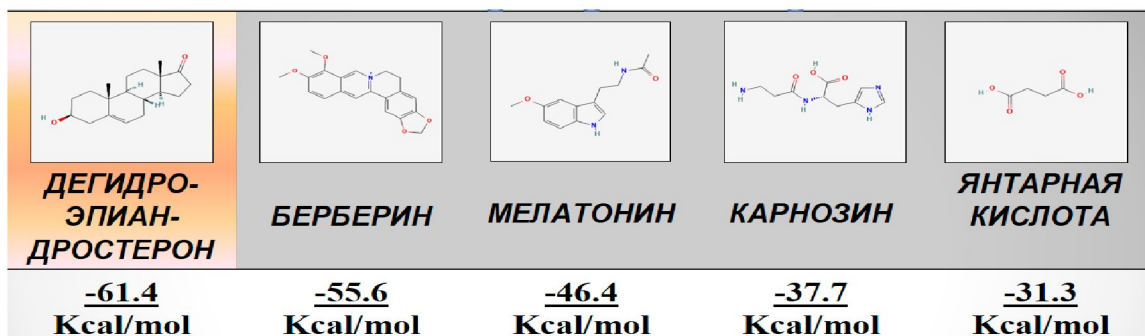


Рис. 3 – Используемые геропротекторы

Результаты и их обсуждение. После проведения компьютерного моделирования было проанализировано, что среди геропротекторов лучшим оказался дегидроэпиандростерон, который был взят за основу для оценки влияния иных ингибиторов (рисунок 3).

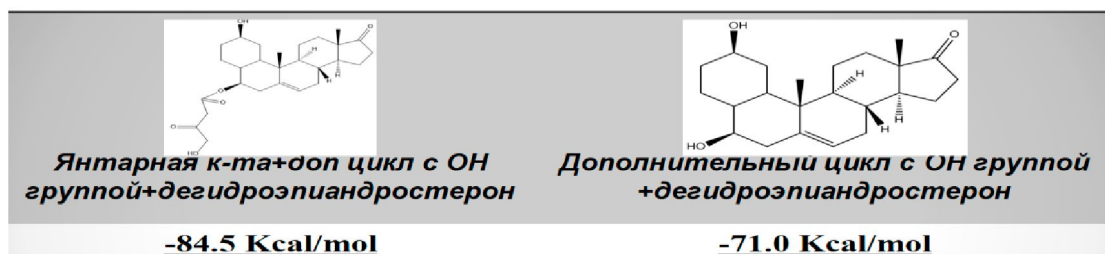


Рис. 4 - Модифицированные дегидроэпиандростероны

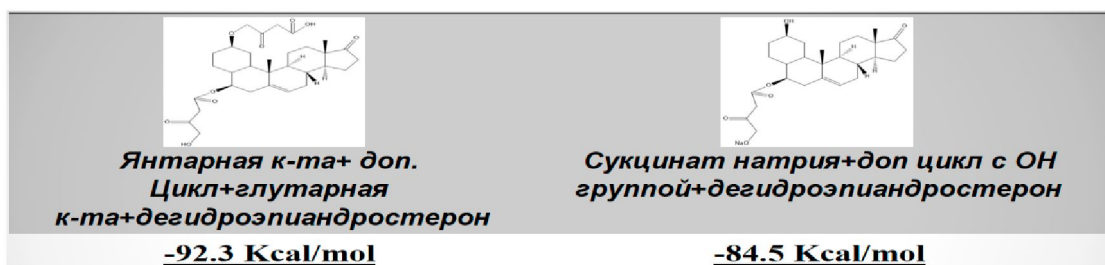


Рис. 5 – Модифицированные дегидроэпиандростероны (продолжение)

В последующих экспериментах нами обнаружено сильное взаимодействие комплекса в состав, которого вошёл дегидроэпиандростерон, янтарная и глутаровая кислота, дополнительный шестичленный цикл с ОН-группой, с результатом энергии связывания от -71.0 Kcal/mol до -92.3 Kcal/mol (рисунки 4-5).

Выводы:

1. Использование технологий молекулярного докинга демонстрирует убедительность ранее предложенной гипотезы о влиянии геропротекторов на процессы старения.

2. Модифицированный геропротектор дегидроэпиандростерон может ингибировать действия КАТ7, при введении в его состав шестичленного цикла с ОН- группой и двухосновных кислот, таких как янтарная и глутаровая, и применяться с целью реализации замедления старения.

Литература

1. Генетические ножницы: ученые впервые сумели продлить молодость и обещают сделать всех долгожителями [Электронный ресурс] / Ольга Лазарева // Блокнот Россия bloknot.ru : новостной сайт — Режим доступа: <https://bloknot.ru/nauka/geneticheskie-nozhnitsy-ucheny-e-vpervy-e-sumeli-prodlit-molodost-i-obeshhayut-sdelat-vseh-dolgozhitelyami-739809.html>.

2. Геропротекторы и канцерогенез [Электронный ресурс] / Попович И. Г., Анисимов В. Н. Геропротектор и канцерогенез // Обзоры по клин. фармак. и лек.терапии — 2004. — Т. 3. — № 1. — С. 61-69 — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geroprotektory-i-kantserogenez/viewer>.

3. Молекулярный докинг. Википедия. Свободная энциклопедия [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Молекулярный_докинг

4. Hex Protein Docking Dave W. Ritchie [Electronic resource] / Hex Protein Docking 1996-2013 computer program. Systems requirements: Windows, Linux and Mac OS X. Mode of access: <http://hex.loria.fr>

5. Biozentrum. University of Basel. The Center Molecular Life Sciences. SWISS-MODEL [Electronic resource]. Mode of access: <https://swissmodel.expasy.org>

6. National Library of Medicine. National Center of Biotechnology Information. Pubchem. [Electronic resource]. Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.