

УДК 577.113.115.7

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДНК С ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

*Е.П. Дьячков, М.Я. Ибрагимова, П.Н. Дьячков, Р.И. Жданов*

### Аннотация

Методами молекулярного докинга показана высокая стабильность комплексов жирных кислот с двунитевой ДНК. Комплексообразование происходит с малой и большой бороздками ДНК, при этом связывание липидов с малой бороздкой более сильное, чем с большой бороздкой. Энергия взаимодействия жирных кислот с ДНК довольно велика (до двух десятков ккал/моль) и зависит как от числа двойных связей жирной кислоты, так и от нуклеотидного состава ДНК. Образование таких комплексов приводит к ослаблению водородных связей между нитями ДНК, что проявляется в увеличении длин этих связей. Оказалось, что величины энергий докинга, как и величины энергий связи, всех жирных кислот с АТ-богатыми олигонуклеотидами (В-форма ДНК) больше, чем энергия докинга с ГЦ-богатыми нуклеотидами (Z-форма ДНК). Результаты проведенных компьютерных экспериментов согласуются с гипотезой о том, что существующие в препаратах геномной ДНК прочносвязанные липиды, взаимодействующие с ней в зависимости от последовательности нуклеотидов, могут составлять новый информационный уровень геномной ДНК – «липидный код».

**Ключевые слова:** метод молекулярного докинга, ДНК, жирные кислоты, энергия докинга, компьютерное моделирование.

### Введение

В настоящей работе строение и стабильность супрамолекулярных комплексов двунитевых ДНК с жирными кислотами изучены методом молекулярного докинга. Липиды играют важную структурную и энергетическую роль в функционировании клетки. В частности, они участвуют в процессах передачи сигнала, регуляции экспрессии генома, в структурной и функциональной организации ДНК, хромосом, хроматина и ядерного матрикса [1–6]. Впервые природные ДНК-связанные липиды были выделены из тимуса и печени крыс [5], а затем и из других клеток млекопитающих, птиц, рыб, опухолевых клеток, бактерий и фага T2 [6]. Присутствие липидов в препаратах ДНК показано различными физико-химическими, физическими и биохимическими методами [5, 6]. В 70–80-е годы XX века ДНК-связанные липиды активно изучались в лаборатории Ф. Манзоли (F. Manzoli) (Университет г. Болонья, Италия) и в лабораториях Пушинского научного центра РАН [7]. В частности, в работах В.А. Стручкова, Н.Б. Стражевской и соавторов природные ДНК-связанные липиды были выделены из клеток эукариот и прокариот (тимус, печень крыс, регенерирующая печень крыс в S-фазе и G<sub>2</sub>-фазе, сперма выюна, эритроциты голубя, асцитная

карцинома Эрлиха, асцитная гепатома Зайдела, саркома 37, фаг T2) с помощью мягкого фенольного метода [8–10]. Эти комплексы содержали 82–87% высокополимерных ДНК, 10–15 % РНК, 1–3% липидов и 1–3% кислых негистоновых белков. ДНК-связанные липиды имеют специфический состав, отличный от состава липидов ядерной мембраны, хроматина, ядерного матрикса, митохондрий и микросом. Содержание жирных кислот в ДНК в среднем равно одной молекуле на 34 пары оснований [10]. Однако из-за того, что авторы использовали фенольный метод выделения ДНК [8], в этих работах имеется определенная вероятность того, что часть липидов в такой ДНК переходит из мембранных липидов. В работе [11] нами были выделены ДНК в присутствии детергентов, получена фракция ДНК-связанных липидов и определен ее жирнокислотный профиль. Таким образом, доказано присутствие в геномной ДНК фракции прочносвязанных липидов.

В предыдущих работах [10, 12–14] мы изучали стабильность комплексов двунитевых ДНК с жирными кислотами, диглициеридами, холестерином и его эфирами методом молекулярной механики. При этом заранее предполагалось расположение лигандов в большой или малой бороздках ДНК. Кроме того, в этих работах мы пренебрегали возможностью конформационных превращений нежестких углеводородных хвостов липидов, а также не учитывали влияния растворителя на энергетику комплексообразования ДНК с липидами. Целью настоящей работы является исследование зависимости комплексообразования ДНК с жирными кислотами с помощью более точного метода – молекулярного докинга, который позволяет учесть все перечисленные факторы.

### Метод расчета

В последнее время для изучения взаимодействия гибких лигандов, подобных жирным кислотам, с макромолекулярными рецепторами, такими, как ДНК, используют методы молекулярного докинга. Мы хотим узнать, может ли данное химическое соединение (жирная кислота) специфически связываться макромолекулой (ДНК) с известной трехмерной структурой. При этом требуется методами вычислительной химии определить оптимальную геометрию возможного молекулярного комплекса и энергию его образования. Поиск такого комплекса называется молекулярным докингом и по сути напоминает «стыковку» одной молекулы с другой, с тем условием, что стыковка – оптимальна по энергии образуемого комплекса. В процессе докинга идет перебор относительных расположений низкомолекулярного химического соединения на поверхности макромолекулярной мишени и отбор комплексов, наиболее выгодных по энергии межмолекулярного взаимодействия. В методе молекулярного докинга учитывается, что у нежесткого лиганда имеются внутренние степени свободы. Математически задача молекулярного докинга эквивалентна поиску глобального минимума энергии как функции многих переменных, отражающих взаимное расположение молекул в комплексе и конформацию каждой молекулы.

Для быстрой оценки энергий взаимодействия макромолекулы и лиганда используются потенциалы молекулярного сродства, которые задаются на системе точек (решетке), окружающей макромолекулу. Решетка задается в пространстве с геометрией прямоугольного параллелепипеда вокруг макромолекулы; в наших

расчетах мы брали расстояние между точками решетки  $0.375 \text{ \AA}$  (примерно четверть длины одинарной связи C–C). Свободное пространство заполняется молекулами воды. Кроме того, задаются подвижные связи в молекулах и произвольная стартовая геометрия лиганда и осуществляется автоматический докинг [15]. Быстрая оценка энергии достигается предварительным расчетом потенциалов атомного сродства для каждой точки решетки и для атомов каждого типа, встречающихся в лиганде. Эти потенциалы представляют собой энергию взаимодействия макромолекулы с одиночным атомом, расположенным в данном узле решетки. Энергия электростатического взаимодействия оценивается с учетом эффективных зарядов атомов. Энергия взаимодействия лиганда с макромолекулой определяется как сумма энергий взаимодействия отдельных атомов лиганда с макромолекулой. При этом энергии взаимодействия атомов определяется интерполяцией величин сродства, рассчитанных для ближайших к данному атому точек решетки. Время, необходимое для расчета энергии при использовании такой решетки, пропорционально только числу атомов в лиганде и не зависит от числа атомов в макромолекуле.

Конечно, при учете конформационной подвижности лиганда значимым для вычислений становится лишь определенный набор конформеров, для отбора которых используют алгоритмы, обеспечивающие непрерывный перебор конформаций [16–22]. Для отбора наиболее стабильных конформаций комплекса используется процедура «отжига» и расчеты по методу Монте-Карло [23, 24]. При этом положение молекулы ДНК было фиксировано, а молекула лиганда совершала случайные блуждания в пространстве вокруг ДНК. На каждом этапе моделирования осуществляются случайные небольшие смещения лиганда вдоль каждой степени свободы: смещение его центра тяжести, ориентации молекулы и вращение вокруг нежестких связей с изменением внутренних двугранных углов. Эти смещения приводят к образованию новой конфигурации лиганда и комплекса ДНК – лиганд, энергия которого рассчитывается с помощью описанной выше процедуры. Эта новая энергия сопоставляется с энергией, рассчитанной на предыдущем шаге, и если эта новая энергия оказывается ниже, то новая, более устойчивая, конфигурация принимается. Если новая энергия больше, то новая конфигурация принимается или отвергается в зависимости от вероятности обнаружения данной конфигурации при выбранной температуре. При достаточно высокой температуре принимаются конфигурации, генерированные практически на всех шагах. При более низких температурах принимается меньшее количество высокоэнергетических структур. Моделирование осуществляется в серии циклов, для каждого из которых задается температура. Каждый последующий цикл осуществляется при более низкой температуре. Это процедура и называется отжигом. В наших расчетах мы определяли десять наиболее устойчивых комплексов ДНК с жирными кислотами. В расчетах брали фрагменты двойной спирали ДНК, содержащие десять пар нуклеотидов  $(\text{AT})_{10}$  или  $(\text{GC})_{10}$ , причем для ДНК взята В-форма, и для выполнения условия электронейтральности системы добавлены ионы натрия.

Численные расчеты проведены с использованием программы Autodock 3.0. [15, 25–29], первые версии которой появились еще в 1990 г. и которая в настоящее время свободно распространяется среди университетов и академических

институтов и широко используется для решения задач строения и устойчивости комплексов биополимеров, прогнозирования активности лекарственных средств и их связывания с биорецепторами. В этой программе для описания зависимости потенциальной энергии  $V(r)$  взаимодействия между химически связанными атомами от расстояния  $r$  используется следующее выражение:

$$V(r) \approx C_{12}/r^{12} - C_6/r^6.$$

В правой части этого уравнения первое слагаемое описывает короткодействующее отталкивание атомов, которое доминирует при небольших расстояниях между атомами (когда это расстояние меньше типичных длин химических связей), а второе – ван-дер-ваальсово (дисперсионное) притяжение, которое доминирует на больших расстояниях. Этот потенциал называется леннард-джонсовским 12-6 потенциалом. Можно видеть, что потенциал  $V(r)$  зависит от двух параметров:  $C_{12}$  и  $C_6$ , которые определяются химической природой двух взаимодействующих атомов. Численные значения  $C_{12}$  и  $C_6$  найдены на основании опытных данных по величине равновесного межатомного расстояния  $r_{eq}$  в двухатомных молекулах и энергии в точке  $r_{eq}$ . Для описания водородных связей используется потенциал 12-10. Параметры потенциалов 12-6 и 12-10 заданы в виде готовых таблиц для основных элементов, встречающихся в биополимерах [15]. Мы полагали, что в ходе докинга в молекулах лигандов возможно образование разных конформаций только за счет вращений вокруг одинарных связей C–C.

### Результаты и их обсуждение

Методом молекулярного докинга нами проведены компьютерные эксперименты для системы ДНК (биомакромолекула) и жирная кислота (лиганд – природные *цис*-изомеры четырех C18 кислот с разным числом двойных связей: стеариновой, олеиновой (одна), линолевой (две) или линоленовой (три двойных связи) (результаты расчетов приведены в табл. 1). Принимая во внимание явление зависимой от последовательности нуклеотидов конформации ДНК [30], в экспериментах использовались как гомо-, так и гетероолигомеры (декамеры) с различной последовательностью нуклеотидов: адениловой (А) и тимидиловой (Т) кислот ( $A_{10}$ – $T_{10}$  или  $(AT)_5$ – $(TA)_5$ ) или гуаниловой (Г) и цитидиловой (Ц) кислот ( $G_{10}$ – $C_{10}$  или  $(CG)_5$ – $(GC)_5$ ). В случае АТ-богатых олигомеров ДНК реализуется В-форма ДНК с малой и большой бороздками, а в случае ЦГ-богатых олигомеров ДНК – Z-форма ДНК, в которой бороздки одинаковы. Метод молекулярного докинга допускает определение не одной, а нескольких наиболее устойчивых конформаций комплекса, не предполагая заранее какого-либо взаимного расположения ДНК и жирной кислоты.

Расчеты показали, что для всех жирных кислот наиболее устойчивые комплексы отвечали расположению жирной кислоты в малой бороздке ДНК (В-форма ДНК) (табл. 1), что согласуется с данными использования метода молекулярной механики для расчета таких систем [12–14]. При образовании комплексов происходят заметные изменения конформации жирной кислоты по сравнению с полностью заторможенной геометрией (результаты не представлены).

Табл. 1

Энергии докинга и связи (ккал/моль) для десяти наиболее устойчивых комплексов фрагментов ДНК с жирными кислотами

| Энергия                                                                        | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7    | 8    | 9    | 10   |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| (AT) <sub>5</sub> -(TA) <sub>5</sub> – олеиновая кислота                       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 15.2 | 15.4 | 9.34 | 12.8 | 15.7 | 14.3  | 15.3 | 15.9 | 15.7 | 14.3 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 10.1 | 10.3 | 4.25 | 8.12 | 10.4 | 9.21  | 10.1 | 10.9 | 10.5 | 9.39 |
| (A) <sub>10</sub> -(T) <sub>10</sub> – олеиновая кислота                       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.8 | 12.6 | 13.1 | 13.6 | 13.9 | 13.3  | 12.3 | 14.0 | 10.3 | 11.8 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.65 | 7.66 | 8.14 | 8.43 | 8.92 | 8.18  | 7.11 | 9.0  | 6.39 | 6.7  |
| (ГЦ) <sub>5</sub> -(ЦГ) <sub>5</sub> – олеиновая кислота                       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.1 | 12.6 | 13.5 | 12.8 | 13.6 | 12.6  | 12.8 | 12.9 | 13.5 | 13.4 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.48 | 7.42 | 8.54 | 8.17 | 8.6  | 7.82  | 7.76 | 8.29 | 8.75 | 8.22 |
| (Ц) <sub>10</sub> -(Г) <sub>10</sub> – олеиновая кислота                       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 12.3 | 12.5 | 9.0  | 8.59 | 13.0 | 11.4  | 12.3 | 11.7 | 13.0 | 12.6 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 7.46 | 7.46 | 3.92 | 3.22 | 7.97 | 6.82  | 7.24 | 6.93 | 7.95 | 7.54 |
| (AT) <sub>5</sub> -(TA) <sub>5</sub> – стеариновая кислота                     |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 14.8 | 14.6 | 15.4 | 15.8 | 15.5 | 14.5  | 15.7 | 15.0 | 13.1 | 15.5 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 9.35 | 9.15 | 9.91 | 10.4 | 10.0 | 10.08 | 10.2 | 9.57 | 7.66 | 10.1 |
| (A) <sub>10</sub> -(T) <sub>10</sub> – стеариновая кислота                     |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.3 | 13.8 | 12.6 | 11.3 | 13.0 | 13.6  | 12.3 | 13.5 | 13.7 | 14.0 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 7.89 | 8.51 | 7.38 | 6.04 | 7.6  | 8.22  | 7.33 | 8.01 | 8.41 | 8.56 |
| (ГЦ) <sub>5</sub> -(ЦГ) <sub>5</sub> – стеариновая кислота                     |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.4 | 13.1 | 12.1 | 13.1 | 12.9 | 13.1  | 12.8 | 12.6 | 13.4 | 13.6 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.3  | 7.59 | 6.94 | 7.71 | 7.6  | 7.74  | 7.53 | 7.25 | 7.95 | 8.2  |
| (Ц) <sub>10</sub> -(Г) <sub>10</sub> – стеариновая кислота                     |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 10.8 | 12.6 | 11.1 | 11.1 | 12.6 | 12.8  | 12.4 | 11.6 | 12.0 | 12.8 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 5.73 | 7.24 | 5.84 | 5.78 | 7.29 | 7.53  | 6.92 | 6.4  | 6.6  | 7.46 |
| (AT) <sub>5</sub> -(TA) <sub>5</sub> – <i>цис-цис</i> -линолевая кислота       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 14.8 | 13.6 | 13.4 | 14.6 | 11.1 | 12.6  | 14.8 | 12.2 | 14.3 | 14.1 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 10.1 | 8.86 | 8.79 | 9.99 | 6.92 | 7.41  | 10.0 | 7.48 | 9.47 | 9.38 |
| (A) <sub>10</sub> -(T) <sub>10</sub> – <i>цис-цис</i> -линолевая кислота       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.4 | 13.4 | 13.3 | 13.1 | 11.2 | 12.5  | 13.2 | 12.4 | 12.6 | 11.1 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.66 | 8.68 | 8.51 | 8.47 | 6.0  | 7.81  | 8.41 | 7.94 | 7.99 | 6.2  |
| (ГЦ) <sub>5</sub> -(ЦГ) <sub>5</sub> – <i>цис-цис</i> -линолевая кислота       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 9.1  | 8.54 | 8.44 | 8.63 | 9.38 | 8.49  | 8.47 | 8.48 | 8.86 | 8.63 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 4.06 | 3.66 | 3.57 | 3.65 | 4.5  | 3.09  | 3.34 | 3.57 | 4.0  | 3.8  |
| (Ц) <sub>10</sub> -(Г) <sub>10</sub> – <i>цис-цис</i> -линолевая кислота       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 11.8 | 8.24 | 11.8 | 11.9 | 10.7 | 11.0  | 12.3 | 12.7 | 8.87 | 12.1 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 7.39 | 3.13 | 7.0  | 7.16 | 5.92 | 6.49  | 7.6  | 8.04 | 3.9  | 7.38 |
| (AT) <sub>5</sub> -(TA) <sub>5</sub> – <i>цис-цис-цис</i> -линоленовая кислота |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 12.7 | 13.9 | 12.8 | 14.2 | 14.6 | 13.2  | 12.4 | 14.8 | 13.6 | 14.9 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.56 | 9.5  | 7.94 | 9.71 | 10.4 | 8.57  | 7.8  | 10.3 | 9.02 | 10.4 |
| (A) <sub>10</sub> -(T) <sub>10</sub> – <i>цис-цис-цис</i> -линоленовая кислота |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.2 | 13.5 | 11.4 | 13.2 | 12.8 | 12.4  | 12.8 | 12.9 | 13.3 | 12.7 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.77 | 9.12 | 6.95 | 8.77 | 8.47 | 8.3   | 8.57 | 8.67 | 8.8  | 8.36 |
| (ГЦ) <sub>5</sub> -(ЦГ) <sub>5</sub> – <i>цис-цис-цис</i> -линоленовая кислота |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 13.2 | 13.0 | 13.2 | 12.2 | 13.1 | 12.1  | 12.5 | 12.0 | 12.0 | 12.2 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 8.88 | 8.57 | 8.64 | 7.95 | 8.72 | 7.63  | 8.16 | 7.8  | 7.69 | 7.83 |
| (Ц) <sub>10</sub> -(Г) <sub>10</sub> – <i>цис-цис-цис</i> -линоленовая кислота |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |
| $E_{\text{док}}$                                                               | 11.0 | 11.7 | 11.9 | 11.7 | 12.2 | 12.3  | 12.4 | 8.58 | 12.4 | 11.8 |
| $E_{\text{связи}}$                                                             | 6.75 | 7.25 | 7.74 | 7.16 | 7.82 | 7.95  | 8.17 | 3.99 | 7.88 | 7.5  |

Энергия взаимодействия макромолекулы и лиганда в методе молекулярного докинга характеризуется двумя параметрами: энергией связи ( $E_{\text{связи}}$ ) и энергией докинга ( $E_{\text{док}}$ ). Энергия связи определяется как энергия, которая выделяется при образовании комплекса макромолекулы и лиганда при использовании стартовой геометрии лиганда; в нашем случае это были полностью заторможенные конформации лигандов. Энергия докинга – это энергия, которая выделяется при образовании комплекса макромолекулы с оптимизированной геометрией лиганда. Они различаются на величину энергии  $\Delta E_{\text{конф}}$ , необходимой для конформационной перестройки лиганда:  $E_{\text{док}} = E_{\text{связи}} + \Delta E_{\text{конф}}$ . Таким образом, если в системе при данной температуре реально существуют различные конформации лиганда, то прочность комплекса макромолекулы с этим конформером лиганда определяется именно энергией докинга, которая в этом методе является более важным параметром, чем энергия связи.

Начнем обсуждение с результатов расчетов комплексов олеиновой кислоты и фрагментов ДНК (АТ)<sub>5</sub>–(ТА)<sub>5</sub>. Как можно видеть из табл. 1, максимальная величина энергии докинга олеиновой кислоты с (АТ)<sub>5</sub>–(ТА)<sub>5</sub> составляет 15.9 ккал/моль. Она отвечает комплексу 8, геометрия которого представлена на рис. 1. Кроме того, имеется еще 5 комплексов, которые, судя по величине энергии докинга, дестабилизированы относительно наиболее устойчивого не более чем на 1 ккал/моль, то есть все они могут реализоваться при нормальных условиях. Заметим, что энергия связи для этих комплексов также максимальна.

Энергия докинга всех жирных кислот с АТ-богатыми олигонуклеотидами (В-форма ДНК) больше, чем энергия докинга с ГЦ-богатыми нуклеотидами (Z-форма ДНК). Действительно, разность энергий докинга наиболее устойчивых комплексов (АТ)<sub>5</sub>–(ТА)<sub>5</sub> – олеиновая кислота и (ГЦ)<sub>5</sub>–(ЦГ)<sub>5</sub> – олеиновая кислота составляет 2.3 ккал/моль, для случая (АТ)<sub>5</sub>–(ТА)<sub>5</sub> – стеариновая кислота и (ГЦ)<sub>5</sub>–(ЦГ)<sub>5</sub> – стеариновая кислота – 2.2 ккал/моль, для (АТ)<sub>5</sub>–(ТА)<sub>5</sub> – *цис-цис*-линолевая кислота и (ГЦ)<sub>5</sub>–(ЦГ)<sub>5</sub> – *цис-цис*-линолевая кислота – 5.4 ккал/моль, наконец, для (АТ)<sub>5</sub>–(ТА)<sub>5</sub> – *цис-цис-цис*-линоленовая кислота и (ГЦ)<sub>5</sub>–(ЦГ)<sub>5</sub> – *цис-цис-цис*-линоленовая разность энергий составляет 1.7 ккал/моль. Таким образом, если сродство олеиновой, стеариновой и линоленовой кислот к В- и Z-формам различается примерно одинаково, то линолевая кислота обладает выраженным сродством к В-форме ДНК. Обнаруженная нами зависимость от последовательности нуклеотидов специфичность взаимодействия жирных кислот (и вообще, липидов) с ДНК может быть проявлением гипотетического «липидного кода» в препаратах геномной ДНК – нового информационного уровня в ДНК [31]. С учетом наличия в препаратах геномной ДНК фракции липидов, прочно связанных с ДНК [11], такая гипотеза имеет право на существование. Согласно нашим представлениям [31] такой «липидный код» может выражаться в существовании в препаратах ДНК липидных молекул различной структуры, связанных с ней в зависимости от нуклеотидной последовательности. Это обстоятельство должно играть важную роль при рассмотрении вопросов регуляции экспрессии генов, передачи сигнала и стабилизации определенных участков генома, в частности, ЦГ-динуклеотидных повторов в некодируемых областях генома. Оно может быть особенно важным при исследовании передачи сигнала от клеточной мембраны в геномную ДНК, поскольку липиды там уже имеются,

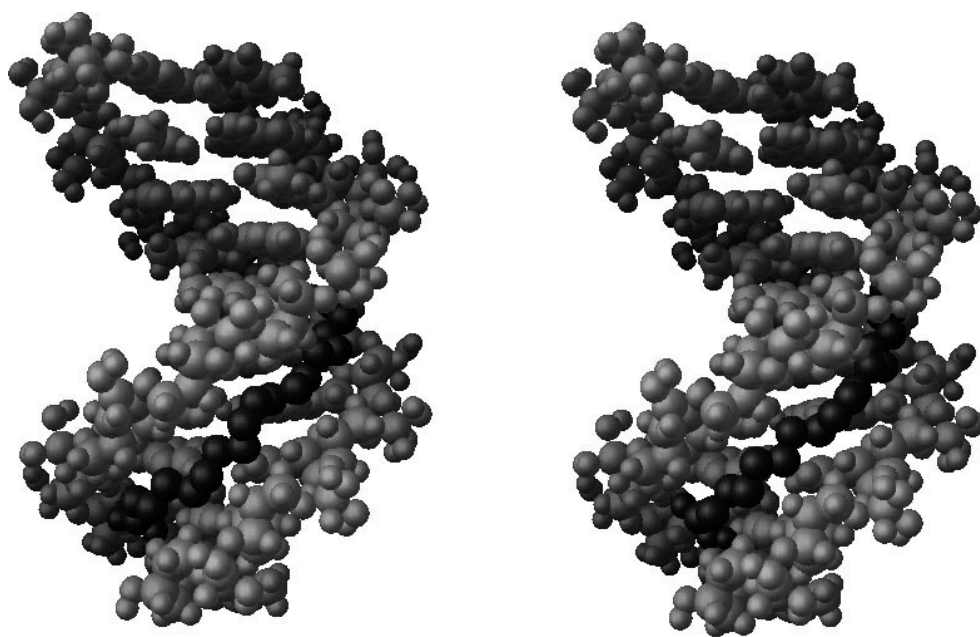


Рис. 1. Строение наиболее устойчивого (комплекс 8, табл. 1) с  $E_{\text{док}} = 15.9$  ккал/моль и второго по стабильности (комплекс 9, табл. 1) с  $E_{\text{док}} = 15.7$  ккал/моль комплексов олеиновой кислоты и  $(\text{AT})_{10}$ . Жирная кислота расположена в малой бороздке ДНК

а важным классом медиаторов передачи сигнала являются молекулы липидной природы. Таким образом, результаты проведенных нами компьютерных экспериментов находятся в соответствии с гипотезой о том, что существующие в препаратах геномной ДНК прочносвязанные липиды, взаимодействующие с ней в зависимости от последовательности нуклеотидов, могут составлять новый информационный уровень геномной ДНК – «липидный код».

Чередование нуклеотидов в цепи ДНК благоприятствует связыванию жирных кислот. Действительно, для ДНК  $(\text{AT})$  максимальные энергии докинга для случая  $(\text{AT})_5-(\text{TA})_5$  – олеиновая кислота и  $(\text{A})_{10}-(\text{T})_{10}$  – олеиновая кислота равны 15.9 и 14.0 ккал/моль, для случая  $(\text{AT})_5-(\text{TA})_5$  – стеариновая кислота и  $(\text{A})_{10}-(\text{T})_{10}$  – стеариновая кислота – 15.8 и 14.0 ккал/моль, для комплексов  $(\text{AT})_5-(\text{TA})_5$  – *цис-цис*-линолевая кислота и  $(\text{A})_{10}-(\text{T})_{10}$  – *цис-цис*-линолевая кислота – 14.8 и 13.4 ккал/моль, наконец, для  $(\text{AT})_5-(\text{TA})_5$  – *цис-цис-цис*-линоленовая кислота и  $(\text{A})_{10}-(\text{T})_{10}$  – *цис-цис-цис*-линоленовая 14.9 и 13.5 ккал/моль. В случае ЦГ-богатых ДНК максимальные энергии докинга для комплексов  $(\text{ЦГ})_5-(\text{ГЦ})_5$  – олеиновая кислота и  $(\text{Г})_{10}-(\text{Ц})_{10}$  – олеиновая кислота равны 13.6 и 13.0 ккал/моль, для  $(\text{ГЦ})_5-(\text{ЦГ})_5$  – стеариновая кислота и  $(\text{Г})_{10}-(\text{Ц})_{10}$  – стеариновая кислота – 13.6 и 12.8 ккал/моль, для  $(\text{ГЦ})_5-(\text{ЦГ})_5$  – *цис-цис-цис*-линоленовая кислота и  $(\text{Г})_{10}-(\text{Ц})_{10}$  – *цис-цис-цис*-линоленовая 13.2 и 12.4 ккал/моль. Исключение составляет лишь наименее устойчивые комплексы  $(\text{ГЦ})_5-(\text{ЦГ})_5$  – *цис-цис*-линолевая кислота и  $(\text{Г})_{10}-(\text{Ц})_{10}$  – *цис-цис*-линолевая кислота, для которых энергии докинга составляют 9.38 и 12.7 ккал/моль (рис. 2).

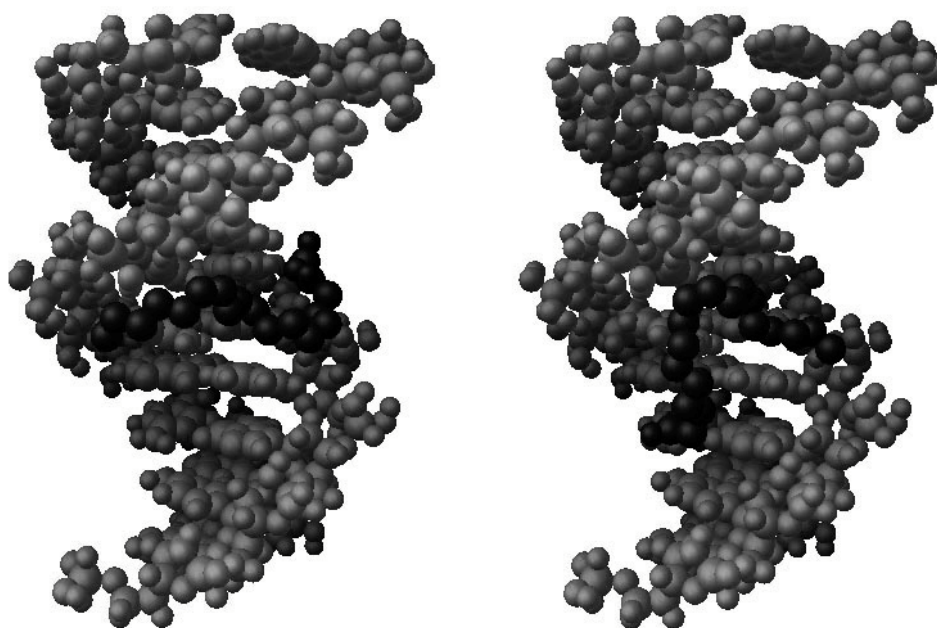


Рис. 2. Строение наиболее устойчивого (комплекс 5, табл. 1) с  $E_{\text{док}} = 9.38$  ккал/моль и второго по стабильности (комплекс 1, табл. 1) с  $E_{\text{док}} = 9.1$  ккал/моль комплексов *цис-цис*-линолевой кислоты и  $(\text{ГЦ})_5-(\text{ЦГ})_5$

В заключение сделаем следующие выводы.

1. Метод молекулярного докинга указывает на сильное нековалентное связывание жирных кислот с молекулами двунитевых ДНК. Комплексообразование происходит с малой и с большой бороздками ДНК, при этом в случае АТ-богатых олигонуклеотидов связывание липидов с малой бороздкой более сильное, чем с большой бороздкой.

2. Энергия взаимодействия жирных кислот с ДНК велика – колеблется в пределах от 10 до 20 ккал/моль и зависит как от числа двойных связей жирной кислоты, так и от нуклеотидного состава ДНК.

3. Величины энергий докинга, равно как и величины энергий связи, всех жирных кислот с АТ-богатыми олигонуклеотидами (В-форма) больше, чем энергия докинга с ГЦ-богатыми нуклеотидами (Z-форма), что является следствием разного типа взаимодействия липидов с различными последовательностями нуклеотидов в ДНК или формами ДНК.

4. Полученные результаты компьютерных экспериментов согласуются с гипотезой о том, что существующие в препаратах геномной ДНК прочносвязанные липиды, взаимодействующие с ней в зависимости от последовательности нуклеотидов, могут составлять новый информационный уровень геномной ДНК – «липидный код».

Работа выполнена в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» и научно-исследовательской темы КФУ 2011–2013 гг. № Ф11-02-ВП, а также при поддержке Фонда им. А. фон Гумбольдта (Бонн, Германия), тема № V-8121/RUS/1032332.

### Summary

*E.P. Dyachkov, M.Ya. Ibragimova, P.N. Dyachkov, R.I. Zhdanov.* Investigation of Interaction between DNA and Fatty Acids Using Molecular Docking.

High stability of complexes between DNA double helix and fatty acids is demonstrated using molecular docking methods. Fatty acids complexation occurs at either minor or major DNA groove, binding at DNA minor groove being stronger. Energy of an interaction between fatty acids and DNA is of rather high value (up to 20 kcal/mol). Binding energy value depends on a number of fatty acid double bonds, and DNA nucleotide sequence as well. This complex formation results in elongation of hydrogen bonds between DNA strains, which testifies weakening of hydrogen bonding in DNA double helix. It appears that docking energy values and binding energy values for all fatty acids are higher in the case of AT-rich oligonucleotides (DNA-B-form), than in the case of CG-rich oligonucleotides (DNA-Z-form). The results of computer experiments performed are in accordance with a hypothesis of the existence of specificity in lipid binding to DNA, depending on the sequence of the latter. This phenomenon could mean a new informational level in genomic DNA, and might be formulated as “lipid coding” of DNA.

**Key words:** molecular docking method, DNA, fatty acids, docking energy, computer simulation.

### Литература

1. *Manzoli F.A., Muchmore J.H., Bonora B., Capitani S., Bartoli S.* Lipid-DNA interactions. II. Phospholipids, cholesterol, glycerophosphorylcholine, sphingosine, and fatty acids // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1974. – V. 340, No 1. – P. 1–15.
2. *Алесенко А.В.* Функциональная роль сфингозина в индукции пролиферации и гибели клеток // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 1. – С. 75–82.
3. *Стручков В.А., Стражевская Н.Б.* Структурные и функциональные аспекты ядерных липидов нормальных и опухолевых клеток // *Биохимия.* 2000. – Т. 65, № 5. – С. 620–643
4. *Duplus E., Glorian M., Forest C.* Fatty acid regulation of gene transcription // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275, No 40. – P. 30749–30752.
5. *Bischoff G., Zhdanov R.* Lipidomic – Lipids Take a Part in Complexity of Genetic Control // *Analysis of Biomedical Signals and Images / Eds. J. Jan, J. Kozumplik, I. Provaznik.* – Brno, Czech Republic: VUTUM Press, 2002. – P. 409–411.
6. *Zhdanov R.I., Kubatiev A.A., Arslan A., Bischoff G., Lorenz W.* Lipidomics and Chromatin Lipids: DNA-Lipid Code or DNA-bound Lipoproteins? // *New Geometry of Nature Biology.* – Kazan, Russia: Kazan State Univ., 2003. – V. II. – P. 411–416.
7. *Hianik T., Zhdanov R.I.* (eds.) *Bioelectrochem.* – 2002. – V.58, No 1 (Special issue devoted to lipid-nucleic acid complexes and interactions).
8. *Беляев С.Д., Стражевская Н.Б., Коломийцева И.К.* Липиды в надмолекулярном комплексе ДНК тимуса и печени крыс // *Докл. АН СССР.* – 1974. – Т. 214, № 5. – С. 1189–1191.
9. *Стручков В.А., Стражевская Н.Б.* ДНК-связанные липиды: состав и возможные функции // *Биохимия.* – 1993. – Т. 58, № 8. – С. 1154–1175.
10. *Struchkov V.A., Strazhevskaya N.B., Zhdanov R.I.* DNA-bound lipids of normal and tumor cells: Retrospective and outlooks for functional genomics // *Bioelectrochem.* – 2002. – V. 58, No 1. – P. 23–30.

11. Zhdanov R.I., Shmyrina A.S., Zarubina T.V., Mulyukin A.L., El-Registan G.I., Haupt N., Kraus A., Lorenz W. Nature of DNA-bound fatty acids in *Pseudomonas aurantiaca* // FEMS Microbiol. Lett. – 2006. – V. 265, No 2. – P. 151–158.
12. Стручков В.А., Дьячков Е.П., Стражевская Н.Б., Жданов Р.И., Дьячков П.Н. Моделирование взаимодействия ДНК-олеиновая кислота // Докл. РАН. – 2001. – Т. 381, № 4. – С. 554–558.
13. Жданов Р.И., Дьячков Е.П., Стражевская Н.Б., Шмырина А.С., Крылов А.С., Дьячков П.Н., Лоренц В., Кубатиев А.А. Холестерин и его эфиры с жирными кислотами в нативных препаратах ДНК: анализ состава липидов, компьютерное моделирование их взаимодействия с ДНК и связывание холестерина с иммобилизованными олигодезоксирибонуклеотидами // Изв. РАН. Сер. хим. – 2005. – № 9. – С. 2138–2144.
14. Бойко Н.И., Жданов Р.И., Дьячков Е.П., Дьячков П.Н. Моделирование взаимодействия ДНК с дилицеридами // Изв. РАН. Сер. хим. – 2008. – № 8. – С. 1741–1744.
15. Morris G.M., Goodsell D.S., Huey R., Hart W.E., Halliday S., Belew R., Olson A.J. User's Guide. Automated Docking of Flexible Ligands to Receptors. Version 3.0.5. – 2001. – URL: [http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-3-user-s-guide/AutoDock3.0.5\\_UserGuide.pdf](http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-3-user-s-guide/AutoDock3.0.5_UserGuide.pdf), свободный.
16. Perryman A.L., McCammon J.A. AutoDocking dinucleotides to the HIV-1 integrase core domain: exploring possible binding sites for viral and genomic DNA // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45, No 26. – P. 5624–5627.
17. Minke W.E., Diller D.J., Hol W.G., Verlinde C.L. The role of waters in docking strategies with incremental flexibility for carbohydrate derivatives: heat-labile enterotoxin, a multivalent test case // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42, No 10. – P. 1778–1788.
18. Bitomsky W., Wade R.C. Docking of glycosaminoglycans to heparin-binding proteins: Validation for aFGF, bFGF, and antithrombin and application to IL-8 // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – V. 121. – P. 3004–3013.
19. Lorber D.M. Computational drug design // Chem. Biol. – 1999. – V. 6. – P. R227–R228.
20. Heine A., Stura E.A., Yli-Kauhaluoma J.T., Gao C., Deng Q., Beno B.R., Houk K.N., Janda K.D., Wilson I.A. An antibody exo Diels-Alderase inhibitor complex at 1.95 angstrom resolution // Science. – 1998. – V. 279, No 5358. – P. 1934–1940.
21. Coutinho P.M., Dowd M.K., Reilly P.J. Automated docking of  $\alpha$ -(1,4)- and  $\alpha$ -(1,6)-linked glucosyl trisaccharides in the glucoamylase active site // Ind. Eng. Chem. Res. – 1998. – V. 37, No 6. – P. 2148–2157.
22. Stoddard B.L., Koshland D.E. Jr. Prediction of the structure of a receptor-protein complex using a binary docking method // Nature. – 1992. – V. 358, No 6389. – P. 774–776.
23. Ермаков С.М. Методы Монте-Карло и смежные вопросы. – М.: Наука, 1971. – 327 с.
24. Севастьянов Б.А. Курс теории вероятностей и математической статистики. – М.: Наука, 1982. – 256 с.
25. Goodsell D.S., Olson A.J. Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing // Proteins: Str. Func. Genet. – 1990. – V. 8, No 3. – P. 195–202.
26. Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., Olson A.J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function // J. Comput. Chem. – 1998. – V. 19, No 14. – P. 1639–1662.
27. Morris G.M., Goodsell D.S., Huey R., Olson A.J. Distributed automated docking of flexible ligands to proteins: parallel applications of AutoDock 2.4. // J. Comp. Aided Mol. Design. – 1996. – V. 10, No 4. – P. 293–304.

28. *Lin J.-H., Perryman A.L., Schames J.R., McCammon J.A.* Computational Drug Design Accommodating Receptor Flexibility: the Relaxed Complex Scheme // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124, No 20. – P. 5632–5633.
29. *McCammon J.A.* Target flexibility in molecular recognition // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – V. 1754, No 1–2. – P. 221–224.
30. *Zhdanov R.I., Kaptein R.* (eds.) *Appl. Magn. Reson.* – 1994. – V. 8, No 1 (a special issue devoted to nucleic acid – lipid interactions).
31. *Жданов Р.И., Кубатиев А.А.* Липидомика и науки о геноме человека. Существует дополнительный информационный уровень в геномной ДНК: липиды // *Патогенез.* – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 7–10

Поступила в редакцию  
24.01.11

---

**Дьячков Евгений Павлович** – кандидат химических наук, научный сотрудник Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва.

**Ибрагимова Миляуша Якубовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *Milyaushayakub@rambler.ru*

**Дьячков Павел Николаевич** – доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва.

E-mail: *p\_dyachkov@rambler.ru*

**Жданов Ренат Ибрагимович** – доктор химических наук, профессор, советник при ректорате Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *rzhdanov@ksu.ru*