

УДК 57.088

Л. Э. Галандарли

L. E. Qalandarli

Галандарли Лейла Эльман гызы, докторант, Бакинский Государственный Университет; учитель, Лицей «Юные таланты», г. Баку, Азербайджан.

Galandarli Leila Elmanovna, doctoral student, Baku State University; Teacher, Lyceum «Young Talents», Baku, Azerbaijan.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ В БИОЛОГИИ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ БИОМОЛЕКУЛ

APPLICATION OF COMPUTER PROGRAMS IN BIOLOGY WITH THE PURPOSE OF OBTAINING VARIOUS BIOMOLECULES

Аннотация. В статье представлена информация о роли компьютерных программ, как Pymol для конструирования биологических объектов (молекул ДНК, белков) на молекулярном уровне в школьной программе. А также другие компьютерные программы для выполнения практического материала в области биологии. Статья охватывает будущие перспективы науки - биоинформатика.

Annotation. The article provides information about the role of computer programs such as Pymol for the design of biological objects (DNA molecules, proteins) at the molecular level in the school curriculum. As well as other computer programs for performing practical material in the field of biology. The article covers the future perspectives of science - bioinformatics.

Ключевые слова: биоинформатика, молекулярный докинг, белок P53, глицирризин.

Keywords: bioinformatics, molecular docking, P53 protein, glycyrrhizin.

Компьютерное моделирование в биологии становится все более распространенным методом научного анализа, широко использующим достижения других наук, в том числе математики и кибернетики. Оно является отличным инструментом для понимания эволюционных и генетических последствий сложных процессов, развитие которых трудно предсказать аналитически. Наличие десятков сложных, настраиваемых программных пакетов для моделирования в настоящее время составляет моделирование доступным вариантом для исследователей во многих областях. Все шире в биологии используются также математические и кибернетические методы, причем в результате их синтеза с биологией возникают новые направления научных исследований, такие как синергетика, компьютерная биометрия и другие. Разнообразие биологических объектов и явлений привело к тому, что для их количественного описания с самого начала привлекались представления различных математических дисциплин. При этом в зависимости от характера и свойств изучаемых процессов для моделирования выбирается аппарат либо дискретной, либо непрерывной математики [1].

Моделирование применяется для изучения абсолютно разных биологических феноменов. Поскольку системы природного мира зачастую являются сложными структурно-функциональными единицами, изучать их с помощью большинства обычных методов довольно тяжело.

Моделирование имеет ряд преимуществ перед другими методами, используемыми в биологии как науке. Она дает ряд возможностей:

1. Сохранять и передавать информацию об объекте наблюдения: репортаж, рисунок, фотографию или копию предмета.
2. Предугадать и наглядно показать, как будет выглядеть объект, которого еще нет, или который еще не удалось обнаружить. К примеру, методом моделирования пользовались физики, предугадывая свойства бозона Хиггса до его открытия.
3. Изучить предмет, которого уже не существует. Например, большинство знаний о динозаврах и живых существах тех времен основаны на изучении останков и окаменелостей. Используя их, были выстроены модели доисторических животных.
4. Изучить характеристики объекта, работа с которым опасна – например, из-за радиоактивности.
5. Узнать свойства конкретного объекта сложной структуры. Так, можно изучать строение сердца на модели отдельно от других систем организма.
6. Исследовать свойства объекта, который слишком велик или мал: Солнечная система или атом.
7. Изучить процесс, который протекает очень быстро или медленно: геологические модели, модель движения частиц воздуха.
8. Избежать реального вмешательства в систему, которое может повлиять на результаты исследования, а также эффекта наблюдателя.
9. Некоторые эксперименты невозможно проводить по этическим соображениям, но их можно провести на модели [2].

Синтез биологии и информатики привело к образованию науки биоинформатика, которая успешно применяется в разных областях биологии, медицины.

В наши дни биоинформатика является самостоятельной научной дисциплиной, развитие которой – залог дальнейшего прогресса в молекулярной биологии.

Основателем биоинформатики как нового научного направления можно считать американскую исследовательницу М. Дайхофф, которая собрала в своем «Атласе белковых последовательностей и структур» (1965) первые данные об аминокислотных последовательностях этих макромолекул. Их анализ позволили Дайхофф сформулировать математическую модель эволюции белков, на основе которой и осуществлялся в дальнейшем поиск родственных последовательностей и их классификация. Таким образом, была заложена основная парадигма биоинформатики: разработка инструментов компьютерного представления биологических данных, обеспечение их хранения и доступности; статистическая обработка результатов экспериментов и реконструкция на этой основе математических и компьютерных моделей биологических процессов. Появление в 1990-х гг. технологий секвенирования позволило ученым «читать» нуклеотидные последовательности геномов организмов, от простых (вирусы и бактерии) до сложноорганизованных (животных и растений). Наконец, в 2001 г. был секвенирован первый геном человека (рис. 1) [3].

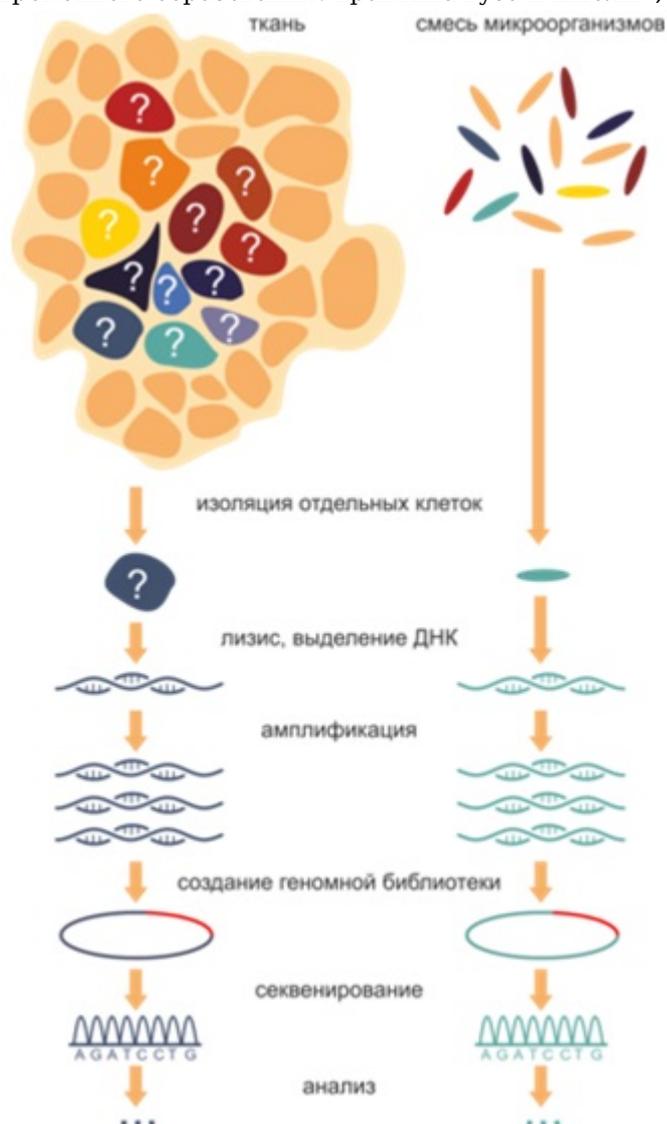


Рисунок 1. Секвенирование ДНК

Одной из программ, используемых в компьютерной биологии, является PyMol, который позволяет проводить докинги между различными биологическими молекулами, предоставляет возможность представить эти комплексы вне клетки.

PyMOL – это молекулярная программа просмотра с открытым исходным кодом, созданная Уорреном Лайфордом Делано и продаваемая компанией Delano Scientific LLC, которая занимается созданием общедоступных инструментов для научных и образовательных сообществ. Эта программа также подходит для создания высококачественных 3D-изображений небольших молекул и биологических макромолекул (рис. 2). **PyMOL может загружать, манипулировать и визуализировать молекулы из различных форматов и источников.**

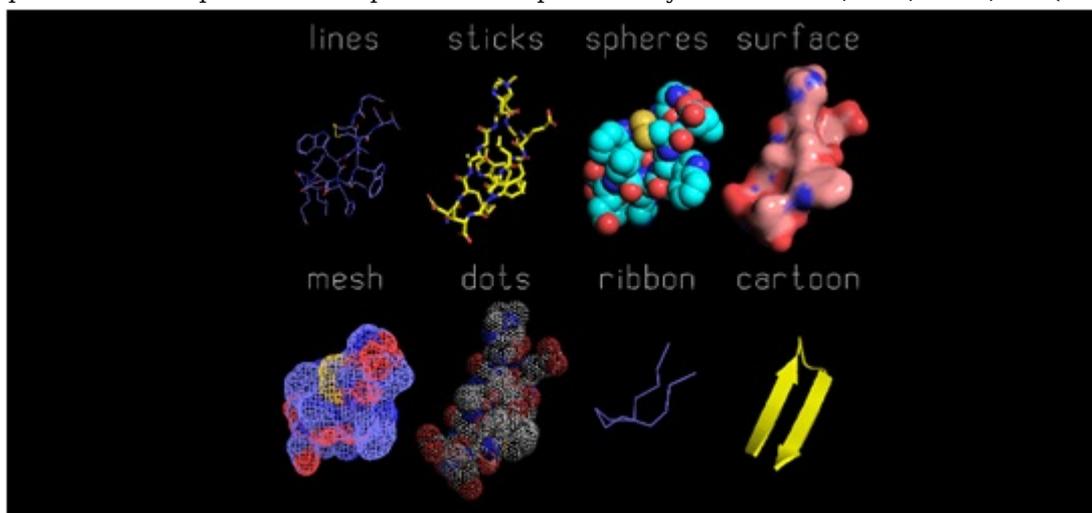


Рисунок 2. 3D-изображений небольших молекул и биологических макромолекул

Это коммерческий продукт, но большая часть его исходного кода доступна из его репозитория по адресу GitHub бесплатно по разрешительной лицензии. Этот проект поддерживается Schrödinger и в конечном итоге финансируется всеми, кто приобретает лицензию PyMOL [4].

В качестве докинга применяем молекулу ДНК с различными биомишенями, как белки P53, глицирризин. В настоящем исследовании методом молекулярного докинга мы показываем, что белки семейства P53 связываются с молекулами ДНК в разных участках.

Для построения трехмерных моделей использовали структуры следующих белков: P53 в комплексе с двухцепочной ДНК длиной 21 пар оснований (pdb идентификатор 4HJE), полученную рентгеноструктурным анализом, разрешение 1,91 Å; белка P63 в комплексе с двухцепочной ДНК длиной 22 пар оснований (pdb идентификатор 3US0), полученную рентгеноструктурным анализом, разрешение 2,5 Å и белка P73 в комплексе с двухцепочной ДНК длиной 12 пар оснований (pdb идентификатор 4GUO), полученную рентгеноструктурным анализом, разрешение 3.19 Å (<http://www.rcsb.org>). Перед процедурой докинга из исходных структур удаляли молекулы воды и атомы цинка. Молекулярный докинг методом Autodock-Vina, минимизацию структур и последующий анализ проводили, как описано ранее [5]. Константы диссоциации комплексов рассчитывали по формуле.

$$KD = \exp (\Delta G / RT),$$

где KD – константа диссоциации комплексов, ΔG – энергия связывания P53 белка, R – газовая константа, равная 1.986 кал / моль, T – абсолютная температура по Кельвину (298 K).

Результаты молекулярного докинга к свободной ДНК, белкам Р53, Р63 и Р73, а также к ДНК-белковым комплексам приведены в таблице. Из данных таблицы видно, что белки Р53 могут связываться со свободной ДНК, что также было показано ранее теоретически и экспериментально. В наших экспериментах также использовали молекулу глицирризина. Связывание глицирризина наблюдалось в малых бороздках ДНК для комплексов ДНК - Р53 и ДНК - Р73, но в большой бороздке комплекса ДНК - Р63. Еще большее сродство глицирризина наблюдается в случае белка Р53 свободного и, особенно в случае комплекса белок Р53 - ДНК.

Связывание глицирризина с белком Р53 (табл. 1) происходит симметрично на границе двух субъединиц, причем в образовании полярных (водородных) связей участвуют аминокислотные остатки Ser227, Asp228, Thr231, His233 одной полипептидной цепи (цепь В) и остатки Ser166 другой цепи (цепь С).

Таблица 1

Параметры связывание глицирризина с белком Р53 и ДНК

Структура	Аффинность, ккал/моль	Расчетная константа диссоциации комплекса, мкМ
ДНК *	-11.7	0.026
Белок Р53	-12.6	0.00057
Комплекс Р53-ДНК	-12.9	0.00034
ДНК **	-10.1	0.039
Белок Р63	-9.7	0.076
Комплекс Р63-ДНК	-11.4	0.0043
ДНК ***	-10.9	0.01
Белок Р73	-10.7	0.014
Комплекс Р73-ДНК	-12.0	0.0016

* Структура ДНК соответствует различным структурам из соответствующих .PDB файлов : *Р53, **Р63 и ***Р73.

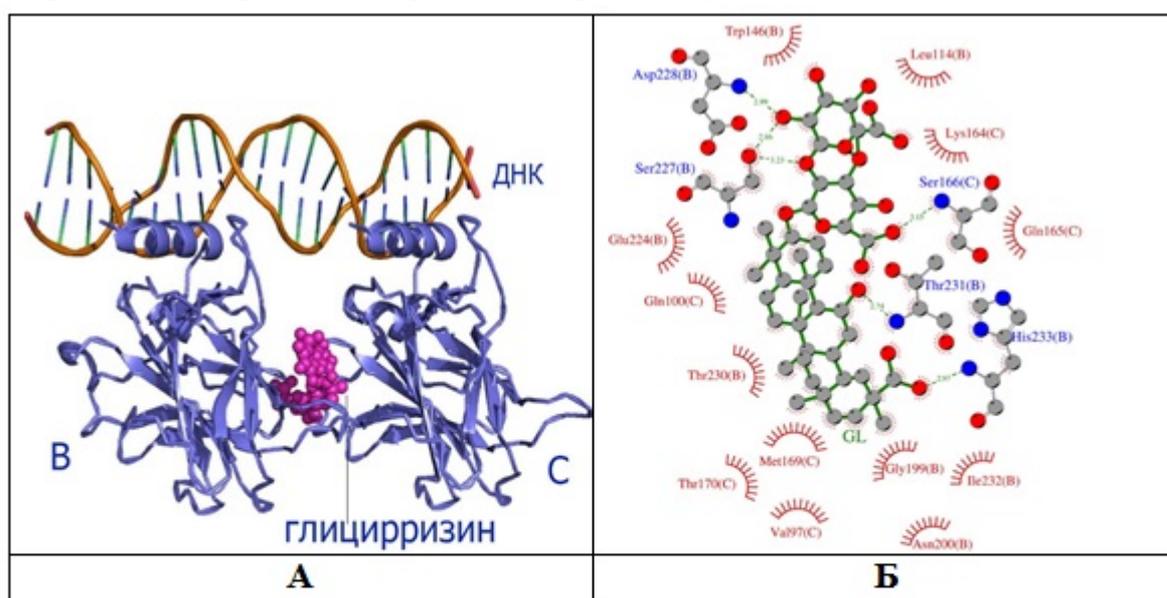


Рисунок 3. Взаимодействие белка P 53 с глицирризином.

А – общий вид связывания глицирризина между субъединицами тетрамерного белка; Б – аминокислотные остатки белка P53, участвующие в полярных и гидрофобных взаимодействиях с глицирризином

В школьной программе для привлечения интереса учеников проводятся самостоятельные компьютерные работы с помощью различных программ для лучшего закрепления пройденного материала.

Список литературы

1. Некрасов, П. В. Возможность применения компьютерного моделирования при изучении и дальнейшем прогнозировании динамики заболеваемости населения на территории Пензенской области [Текст]. / П. В. Некрасов, С. Н. Чичкин. // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы I Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). – Челябинск : Два комсомольца, 2012. – С. 92-94.
2. Деменков, П. С. Associative Network Discovery (AND) – компьютерная система для автоматической реконструкции сетей ассоциативных знаний о молекулярно-генетических взаимодействиях [Текст]. / П. С. Деменков, Е. Э. Аман, В. А. Иванисенко. // Вычислительные технологии, 2008. – Т. 13. – № 2. – С. 15-19.
3. Ларина, И. М. Реконструкция ассоциативных белковых сетей, связанных с процессами регуляции обмена и депонирования натрия в организме здорового человека на основе изучения протеома мочи [Текст]. / И. М., Ларина Н. А. Колчанов, И. В. Доброхотов и др. // Физиология человека, 2012. – Т. 38. – № 3. – С. 107-115.
4. E.A. Davis, D.J. Morris. Medicinal uses of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol. 78, p.1-6, 1991.
5. L. Mollica, F. de Marchis, A. Spitaleri, C. Dallacosta, D. Pennacchini, M.Zamai, A.Agresti, L.Trisciuglio, G.Musco, and M.E. Bianchi. Glycyrrhizin Binds to High-Mobility Group Box 1 Protein and Inhibits Its Cytokine Activities. *Chemistry and Biology*, Vol.14, p. 431-441, 2007.