

## Реферат

Білки родини сиртуїнів є висококонсервативними  $\text{NAD}^+$ -залежними деацетилазами, однією з основних мішеней яких є гістони. Сиртуїни асоційовані з численними клітинними сигнальними шляхами, які пов'язані з протизапальними процесами, старінням, апоптозом, репарацією пошкоджень ДНК, аутофагією та регуляторними реакціями у відповідь на зміни окислювально-відновного статусу клітини. У ссавців ідентифіковано сім видів сиртуїнів. Перший з них, SIRT1 – найбільш консервативна  $\text{NAD}^+$ -залежна деацетилаза, що має найбільш високу гомологію з SIR2 дріжджів. Активність SIRT1 пов'язують з багатьма віковими захворюваннями у зв'язку із його здатністю деацетилувати гістони та ряд негістонових білків, таких як пухлинний білок p53, транскрипційний фактор NF $\kappa$ B, активатор генів теплового шоку HSF1 та ряд інших білків. Це привертає значну увагу до пошуку та розробки активаторів і інгібіторів SIRT1 з метою впливу на пов'язані із метаболізмом хвороби.

У роботі проведено пошук сайтів зв'язування низькомолекулярних речовин на поверхні гістон-деацетилази SIRT1. Для кожного з цих сайтів знайдено ряд сполук, що мають спорідненість до SIRT1 і можуть виступати потенційними інгібіторами ферменту. Досліджено конформаційні зміни у молекулі SIRT1 в комплексі з такими інгібіторами і запропоновано потенційний механізм інгібування. Крім того, проведено пошук потенційних сайтів зв'язування SIRT1 з ламіном A/C. За результатами обрахунку молекулярної динаміки проведено аналіз впливу відомого активатора сиртуїнів резвератролу та його аналогів на утворення та стабільність комплексу, до складу якого входять SIRT1,  $\text{NAD}^+$  та C-домен ламіна A/C. Показано, що резвератрол суттєво стабілізує такий комплекс.

Випускна кваліфікаційна робота магістра викладена на 60 сторінках, ілюстрована 20 рисунками. Список використаних джерел включає 143 джерела.

Ключові слова: сиртуїни, SIRT1, ламіни, резвератрол, молекулярна динаміка.

