

Молекулярное моделирование олигопептидов для связывания фактора некроза опухолей-альфа

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Семейство фактора некроза опухолей включает ФНО- α , ФНО- β , мембранные рецепторы ФНО-R1 (CD120a, 55 кДа), ФНО-R2 (CD120b, 75 кДа) и их растворимые формы. С гиперпродукцией молекул семейства ФНО связывают развитие бактериально-токсического шока, что проявляется соответствующей клинической картиной (снижение кровяного давления, лихорадку, диарею, тромбоз сосудов) [1]. Моделирование биомолекул *in silico* становится все более популярным направлением исследований. С помощью методов молекулярного моделирования можно получить предварительную информацию о возможных способах специфического связывания молекулы-мишени, что позволит сократить финансовые и временные расходы на создание новых фармакологических препаратов [2]. Одним из подходов лечения данного состояния является разработка способов инактивации и/или элиминации молекулы ФНО α с помощью специфических синтетических олигопептидов.

Целью данного исследования являлся анализ структурно-функциональных особенностей взаимодействия ФНО α с олигопептидами-аналогами участков взаимодействия ФНО α с его растворимым рецептором ФНО-R2.

Метод. Для анализа использовали pdb-файл 3ALQ. Визуализацию молекулярного комплекса и работу с pdb-файлом проводили с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 с утилитой AutoDocVina. Всего было сконструировано и проанализированы особенности взаимодействия 42 олигопептидов с ФНО α , из них 15 дипептидов, 14 трипептидов и 13 тетрапептидов. Анализ взаимодействия каждого из олигопептидов проводили и с мономером (мФНО α), и с тримером (трФНО α) ФНО α . Результаты исследований обрабатывали непараметрическими методами статистики с использованием пакетов Statistica 10.0.

Результаты. Анализ пространственной структуры комплекса ФНО α

с ФНО- α R2 показал наличие межмолекулярных водородных связей, между Trp⁶⁷ ФНО- α R2 и Ser⁸⁶ ФНО- α , Cys⁷¹ ФНО- α R2 и Ala³³ ФНО- α . На основе аминокислотной последовательности -Gln⁶³-Leu⁶⁴-Trp⁶⁵-Asn⁶⁶-Trp⁶⁷-Val⁶⁸-Pro⁶⁹-Glu⁷⁰-Cys⁷¹-Leu⁷²-Ser⁷³-Cys⁷⁴-Gly⁷⁵-Ser⁷⁶-Arg⁷⁷-Cys⁷⁸ - в цепочке T белка ФНО- α R2 были сконструированы ди-, три- и тетрапептиды, молекулы предположительно обладающие связывающей активностью по отношению к молекуле ФНО α . Среди дипептидов наилучшие показатели энергии связывания как с мФНО α , так и с трФНО α показали дипептиды Trp-Asn, Asn-Trp, Trp-Val. Наименее эффективное - Cys-Gly, Gly-Ser, Ser-Cys. Среди трипептидов более эффективными энергиями связывания с мФНО- α обладают Trp-Asn-Trp, Leu-Trp-Asn, Gln-Leu-Trp, с трФНО- α - Trp-Val-Pro, Trp-Asn-Trp, Gly-Ser-Arg. Наименее эффективные с мФНО- α - Ser-Arg-Cys, Ser-Cys-Gly, Cys-Gly-Ser, с трФНО- α - у Val-Pro-Glu, Cys-Leu-Ser, Glu-Cys-Leu. Среди тетрапептидов более эффективными энергиями связывания с мФНО- α обладают Gln-Leu-Trp-Asn, Leu-Trp-Asn-Trp, Trp-Asn-Trp-Val, с трФНО- α - Gln-Leu-Trp-Asn, Leu-Trp-Asn-Trp, Trp-Asn-Trp-Val. Наименее эффективные с мФНО- α - Ser-Cys-Gly-Ser, Cys-Gly-Ser-Arg, Gly-Ser-Arg-Cys, с трФНО- α - Ser-Cys-Gly-Ser, Cys-Gly-Ser-Arg, Gly-Ser-Arg-Cys. Статистический анализ полученных данных показал, что олигопептиды, содержащие в своем составе аминокислотный остаток – -Trp- являются наиболее энергетически эффективными, так как характеризуются наименьшей энергией взаимодействия ($p < 0,05$). При взаимодействии олигопептидов с мФНО α наблюдали увеличение эффективности связывания при увеличении количества аминокислотных остатков в цепи. При взаимодействии с трФНО α такой зависимости не наблюдали. Анализ разницы в энергии связывания ди-, три- и тетрапептидов показал статистически значимую разницу при исследовании их связывания с мФНО α , при связывании с трФНО α обнаруженные различия были статистически не значимы.

Таким образом, из 42 олигопептидных аналогов центра взаимодействия ФНО- α R2 с ФНО- α , учитывая результаты виртуального докинга и значение свободной энергии связывания, выбрали три олигопептида (Trp-Asn-Trp, Trp-Val-Pro, Trp-Asn-Trp-Val), которые являются наиболее перспективными для химического синтеза с целью оценки их эффективности *in vitro*.

Литература

1. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF α and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) / Microscopy research and technique, 2000, V.50, p.184-195

2. Zoete V., Grosdidier A., Michielin O.J. Docking, virtual high through put screening and in silico fragment-based drug design.// Cellular and Molecular Medicine. 2009. V. 13. P. 238–248.