

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФНО-АЛЬФА С НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ РЕЦЕПТОРА TNFRSF1B

**Смурага Д. Д.**

*Студент учреждения образования «Белорусский государственный  
медицинский университет», г. Минск, Беларусь  
darin1104life@gmail.com;*

**Рябцева Т. В.**

*Кандидат биологических наук, ассистент кафедры биологической химии  
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский  
университет», г. Минск, Беларусь  
ta-yana@yandex.by;*

**Аннотация.** В данной статье представлены результаты анализа энергии связывания олигопептидов с ФНО- $\alpha$ . На основании значения энергии связывания олигопептидов с цитокином были выявлены особенности взаимодействия олигопептидов, являющихся фрагментами полипептидной цепи рецептора TNFRSF1B с ФНО- $\alpha$ . Проанализировано изменение энергии связывания при удлинении пептида до пентапептида. В статье представлены результаты, описывающие разницу взаимодействия олигопептидов с мономером и тримером ФНО- $\alpha$  как по величине энергии связывания, так и по локализации на молекуле. В ходе работы выяснено, что тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val формирует стабильный комплекс с максимальным значением модуля энергии связывания с ФНО- $\alpha$  и является наиболее перспективным олигопептидом для дальнейшего использования в практической деятельности.

**Ключевые слова:** цитокины; цитокиновый шторм; олигопептиды; ФНО- $\alpha$ ; рецептор TNFRSF1B; молекулярный докинг.

## THE INTERACTION FEATURES OF TNF-ALFA WITH LOW- MOLECULAR FRAGMENTS OF THE TNFRSF1B RECEPTOR

**Smuraga D. D.**

*Student of the educational institution "Belarusian State Medical University",  
Minsk, Belarus  
darin1104life@gmail.com;*

**Ryabtseva T.V.**

*Candidate of biological sciences, assistant of the department of biological  
chemistry of the educational institution "Belarusian State Medical University",  
Minsk, Belarus*

**Annotation.** *In this article presents the binding energy of oligopeptides with TNF-alpha. The interaction features of the polypeptide chain of the TNFRSF1B receptor with TNF-alpha were revealed, based on the binding energy of oligopeptides with a cytokine. It was analyzed the binding energy change during the elongation of the peptide to the pentapeptide. The article presents the results describing the difference in the interaction of oligopeptides with the TNF-alpha monomer and trimer both in terms of the binding energy and localization on the molecule. In the course of the work, it was found that the Trp-Asn-Trp-Val tetrapeptide forms a stable complex with the maximum value of the binding energy modulus with TNF-alpha and is the most promising oligopeptide for further use in practice.*

**Keywords:** *cytokines; cytokine storm; oligopeptides; TNF-alpha; TNFRSF1B receptor; molecular docking*

Пептиды широко применяются в лечении различных органов и систем. Пептиды используются для нормализации мозгового кровообращения, укрепления сосудов, восстановления функции зрения, при нарушениях работы желудочно-кишечного тракта, лечении почек, для улучшения иммунитета, нормализации гормонального фона, укрепления хрящевой ткани. Регуляторные олигопептиды эффективны и перспективны для применения в качестве стабилизаторов форменных элементов крови при ее консервации и хранении, протекции состояния клеток в условиях их ускоренного старения под влиянием воздействия экстремальных факторов и пролонгирования времени их жизнеспособности [1].

Актуальным направлением применения низкомолекулярных пептидов является разработка пептидов с антицитокиновой активностью. Основными преимуществами олигопептидов по сравнению с МАТ является недорогой метод получения (химический синтез) низкая иммуногенность и возможность их модификации [2].

Для моделирования низкомолекулярных биологически активных соединений используют методы компьютерного дизайна. Молекулярный докинг— это метод молекулярного моделирования, который позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы по отношению к другой [3]. С помощью молекулярного докинга можно определить наиболее оптимально взаимодействующее соединение из ряда близких по составу аналогов, что мы и использовали в ходе нашей работы.

ФНО- $\alpha$  относится к провоспалительным цитокинам и участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, остеопороз, сахарный диабет и т.д. [4]. Таким образом, существует необходимость в разработке методов для снижения концентрации цитокинов при их чрезмерной продукции. Для этого могут быть использованы олигопептиды, являющиеся низкомолекулярными аналогами рецептора TNFRSF1B.

Целью работы является анализ энергии связывания ФНО- $\alpha$  с олигопептидами, являющимися аналогами цитокиносвязывающего домена рецептора TNFRSF1B *in silico*.

**Материалы и методы.** Визуализацию молекулярных комплексов, работу с *pdb*-файлами и оценку свободной энергии связывания олигопептидов с цитокинами проводили с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 с утилитой AutoDockVina. Для молекулярного докинга использовали *pdb*-файл 3ALQ. Результаты исследования обрабатывали непараметрическими методами статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica10.0. Для представления результатов рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25 %; 75 %).

**Результаты и их обработка.** На основании анализа трехмерной модели комплекса ФНО- $\alpha$  с рецептором TNFRSF1B выделили участок аминокислотной последовательности, обеспечивающий наиболее тесный контакт между цитокином и рецептором. Выделенная аминокислотная последовательность была разделена на олигопептиды, потенциально способные к взаимодействию с ФНО- $\alpha$ . Для ФНО- $\alpha$  сконструировали и исследовали *in silico* 54 олигопептида (15 ди-, 14 три-, 13 тетра- и 12 пентапептидов).

Для определения оптимальной длины олигопептида использовалось сравнение результатов измерения свободной энергии связывания ФНО- $\alpha$  с ди- и трипептидами, три- и тетрапептидами, тетра- и пентапептидами (метод Манна – Уитни). Свободная энергия связывания, или энергия Гиббса – это та часть всей энергии системы, которую можно использовать для совершения максимальной работы. Чем больше модуль свободной энергии связывания, тем более стабильный комплекс образуется при связывании молекулы с лигандом.

Олигопептидами с минимальным модулем свободной энергии связывания являются дипептид Cys-Gly 4,25 (4,07;4,30); трипептид Glu-Cys-Leu 5,00 (4,92;5,10); тетрапептид Cys-Leu-Ser-Cys 5,10 (4,77;5,42); пентапептид Cys-Leu-Ser-Cys-Gly 5,30 (5,10;5,45). Олигопептидами с максимальным модулем свободной энергии связывания являются дипептид Trp-Asn 7,40 (6,95;7,80); трипептид Trp-Val-Pro 7,30(7,10;8,20); тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val 7,20 (7,10;7,50); пентапептид Leu-Trp-Asn-Trp-Val 7,45 (6,75;7,50) (табл.1).

Таблица 1 – Значения минимальной и максимальной свободной энергии связывания ди-, три-, тетра-, пентапептидов с тримерной формой TNF- $\alpha$

Длина олигопептида	Олигопептиды с минимальным модулем свободной энергии связывания, ккал/моль	Олигопептиды с максимальным модулем свободной энергии связывания, ккал/моль
Дипептид	Cys-Gly 4,25 (4,07;4,30)	Trp-Asn 7,40 (6,95;7,80)
Трипептид	Glu-Cys-Leu 5,00 (4,92;5,10)	Trp-Val-Pro 7,30 (7,10;8,20)
Тетрапептид	Cys-Leu-Ser-Cys 5,10 (4,77;5,42)	Trp-Asn-Trp-Val 7,20 (7,10;7,50)
Пентапептид	Cys-Leu-Ser-Cys-Gly 5,30 (5,10;5,45)	Leu-Trp-Asn-Trp-Val 7,45 (6,75;7,50)

Тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val является структурным аналогом цитокинсвязывающей области TNF $\alpha$ -R1 и формирует стабильный комплекс с максимальным значением модуля энергии связывания. Молекула тетрапептида имеет гидрофобные и гидрофильные участки. Гидрофобные участки имеют заряд. С помощью именно этих участков тетрапептид взаимодействует с ФНО- $\alpha$ .

При взаимодействии цитокина с олигопептидом место связывания его с мономерной формой ФНО- $\alpha$  находится в зоне межмолекулярного контакта цитокина и рецептора (рисунок 1).

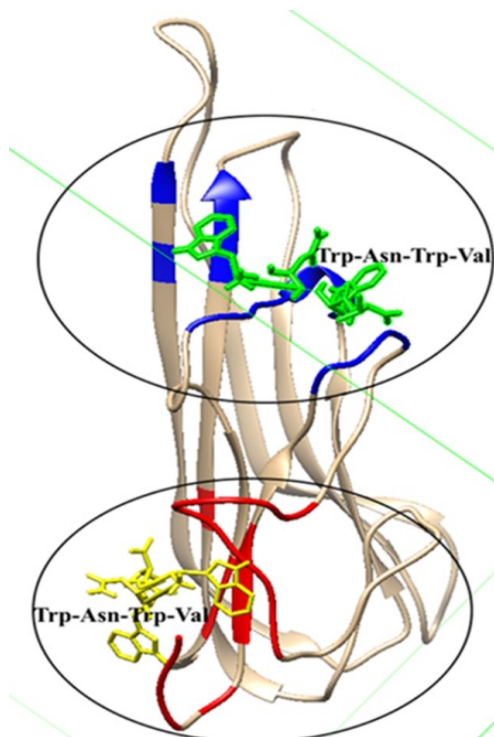


Рисунок 1 – Локализация взаимодействия тетрапептида Trp-Asn-Trp-Val с мономерной формой ФНО- $\alpha$

При взаимодействии с тримерной формой цитокина данный олигопептид встраивается в пространство между мономерными субъединицами ФНО- $\alpha$  (рисунок 2).

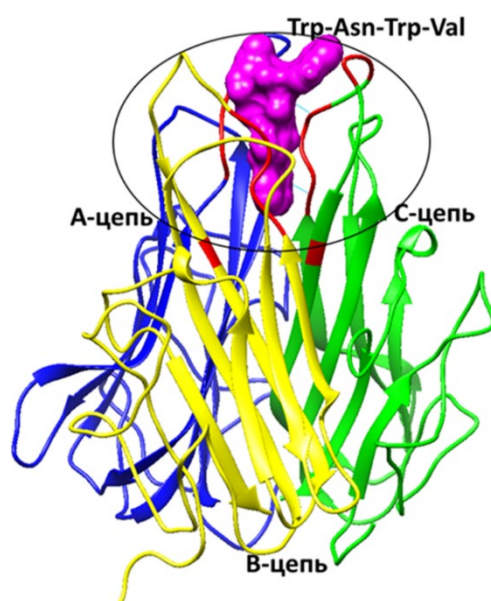


Рисунок 2 – Локализация взаимодействия тетрапептида Trp-Asn-Trp-Val с тримерной формой ФНО- $\alpha$

**Заключение.** Оценка эффективности связывания олигопептидов с ФНО- $\alpha$  позволила установить особенности взаимодействия олигопептидов с провоспалительными цитокинами и определить наиболее перспективный олигопептиды для дальнейшего исследования. Тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val, являющийся структурным аналогом цитокинсвязывающей области TNFRSF1B среди всех исследуемых олигопептидов имеет максимальное по модулю значение свободной энергии связывания с ФНО- $\alpha$  |7,2 (7,1; 7,5)| ккал/моль.

### Список литературы

1. Применение олигопептидов как цитопротекторов при ускоренном старении клеток крови *in vitro* / Мещанинов В.Н. [и др.]. — Екатеринбург, 2017. —30—31 с.
2. M. H. V. Van Regenmortel Antigenicity and Immunogenicity of Synthetic Peptides / Van Regenmortel. — Strasbourg, 2001.—2-3 p.
3. Молекулярный докинг: методологические подходы к оценке рисков. Разработка и регистрация лекарственных средств/ Тальдаев А.Х. [и др.]. — Москва, 2023.—220-226 с.
4. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // *Blood*. — 2012. — Vol. 119, No. 3. — 651—665 p.