

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-А В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Смурага Д.Д., Рябцева Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Надсемейство фактора некроза опухоли (ФНО) включает 19 лигандов и 29 рецепторов и играет в организме разнообразную роль [2]. ФНО- α человека транслируется как белок массой 26 кДа, в котором отсутствует классический сигнальный пептид. Для биологической активности требуется тримеризация ФНО- α . Передача сигналов происходит за счет распознавания тримеров ФНО- α эндогенными рецепторами ФНО (TNFR) 1 и 2, которые образуют тримеры для образования комплекса с ФНО- α [1].

Большинство членов суперсемейства обладают как полезными, так и опасными для организма эффектами [2]. ФНО- α относится к провоспалительным цитокинам и участвует в развитии цитокинового шторма. Поступление экзотоксинов в организм является причиной высвобождения большого количества провоспалительных цитокинов. Высвободившиеся в избыточном количестве цитокины провоцируют увеличение СРБ в гепатоцитах. Затем начинается эндотелиальное повреждение и активация коагуляции. Повреждение эндотелия на различных уровнях вызывает системную дисфункцию кровообращения, характеризующуюся сужением сосудов, с последующей ишемией пораженных органов и нарушением микроциркуляции. В результате ишемии происходит повреждение органов и тканей, что приводит к еще большему выбросу эндотоксинов и повышению цитокинов в крови. [3].

Таким образом, существует необходимость в разработке методов для снижения концентрации цитокинов при их чрезмерной продукции. В настоящее время для использования в клинике одобрено пять ингибиторов, которые представляют собой препараты на основе моноклональных антител: инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, цертолизумаб пегол и этанерцепт.

Однако антагонисты ФНО- α имеют ряд недостатков, таких как повышение риска микобактериальных и других внутриклеточных микробных инфекций; повышение риска развития злокачественных новообразований; анергия и риск развития хронических воспалительных заболеваний [1].

Цель. Проанализировать энергию связывания ФНО- α с олигопептидами, являющимися аналогами цитокиносвязывающего домена рецептора TNFRSF1B *in silico*.

Методы исследования. 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 обсуждение. На основании анализа трехмерной модели комплекса ФНО- α 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- α . Для ФНО- α 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- α 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).

Тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val является структурным аналогом цитокиносвязывающей области TNF α -R2 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- α .

При взаимодействии цитокина с олигопептидом место связывания его с мономерной формой ФНО- α находится в зоне межмолекулярного контакта цитокина и рецептора, а при взаимодействии с тримерной формой цитокина

данный олигопептид встраивается в пространство между мономерными субъединицами ФНО- α .

Выводы. Оценка эффективности связывания олигопептидов с ФНО- α 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- α (7,2 (7,1; 7,5)) ккал/моль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, No. 3. – P. 651–665.
2. Kang, S. TNF α and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) / S. Kang, T. Kishimoto // *Microscopy Research and Technique*. – 2000. – Vol. 50. – P. 184–195.
3. Into the eye of the cytokine storm / J. R. Tisoncik, M. J. Korth, C. P. Simmons, J. Farrar, T. R. Martin, M. G. Katze // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2012. – Vol. 76, No. 1. – P. 16–32.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

Сборник материалов
итоговой научно-практической конференции
25-26 января 2024 года



Гродно
ГрГМУ
2024