

НАПРАВЛЕННЫЙ ДИЗАЙН МИМЕТИКОВ ГОРМОНА ТИМУСА И ИХ ТЕСТИРОВАНИЕ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ И ГИБКОГО ДОКИНГА

Кондратьев М.С., Лунин С.М., Кабанов А.В., Самченко А.А.

Учреждение Российской академии наук Институт биофизики клетки РАН, Россия
142290, г. Пущино, ул. Институтская, 3, тел. 8(4967)73-94-04
E-mail: ma-ko@bk.ru

Научные изыскания, проводимые с целью поиска новых лекарственных средств, в последние десятилетия получили новый арсенал методик – этот прорыв связан с развитием компьютерного молекулярного моделирования. Расчет структуры и свойств фармакологически-перспективных соединений, изучение их взаимодействий с вероятными мишенями, корректировка структуры в соответствии с полученными данными, прогноз потенциальной биологической активности – и лишь потом реальное экспериментальное изучение – такая стратегия существенно экономит время и средства, затрачиваемые на поиск новых лекарств. Кроме этого, подобная методика может оказаться полезной для прогнозирования возможных мишеней некоторых природных и синтетических биологически-активных веществ, для которых естественные мишени пока не установлены.

В данной работе с использованием компьютерного молекулярного моделирования изучено возможное взаимодействие некоторых тимусных пептидов с различными элементами комплекса TCR-МНС (мишень), определены аффинности такого связывания, а также подобраны модификации пептидов, для которых аффинность связывания была бы выше, чем у исходного варианта пептида. Подобные модификации могли бы стать кандидатами для экспериментальной проверки иммуномодулирующих свойств. Исходной моделью лиганда был выбран пептид, состоящий из пяти аминокислотных остатков – тимопентин.

Для описания конформационной гибкости тимопентина и его модификаций, получения данных о стабильности молекул и комплексов, а также о распределении зарядов использовался метод расчета траекторий молекулярной динамики, реализованный в пакете GROMACS (версия для GPU – OpenMM Zephyr 2.0.3) и NAMD 2.9b1. Посадка каждого из лигандов на мишень, с последующим ранжиром по энергиям связывания, была выполнена при помощи пакета Autodock VINA, а визуализация полученных результатов была сделана в пакете AutoDockTools. Схемы проекций лиганд-рецепторных взаимодействий были отрисованы с помощью пакета LigPlot 1.3.6., а спектры потенциальной биологической активности каждого из исследованных пептидов были предсказаны с помощью сервера PASS.

По результатам выполненного исследования нами выявлены две модификации исходного пептида, которые следует синтезировать и подвергнуть экспериментальной проверке.