

МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ ИНЖЕНЕРНОГО БЕЛКА SRH-DR5-B-IRGD

Авакянц А.В., Федулова А.С., Яголович А.В., Шайтан А.К.

Московский Государственный университет им. М.В.Ломоносова, Биологический ф-т,
каф. Биоинженерии, Россия, Москва, 119991, Ленинские горы, д. 1, стр. 73, Тел.:+7 495
939 23 74, E-mail: arinaavakiants@gmail.com

Создание многофункциональных синтетических белков, обладающих противоопухолевым эффектом, является одним из терапевтических подходов к лечению опухолевых образований. В ходе исследования научной группы ИБХ РАН [1] разработан слитый трехдоменный белок SRH-DR5-B-iRGD на основе DR5-B - домена DR5-селективного цитокина TRAIL, вызывающего апоптоз клеток. DR5-B домен слит с антиангиогенным синтетическим пептидом SRHTKQRHTALH (SRH) и циклическим пептидом iRGD (CRGDKGPDC) посредством гибких линкеров. Синтезированная конструкция показывает большую противоопухолевую активность по сравнению с исходным DR5-B, однако в процессе синтеза возникают трудности, связанные со стабильностью и эффективностью синтезируемого белка. Молекулярные механизмы действия синтетического белка и его взаимодействия с целевыми рецепторами помогает исследовать молекулярное моделирование, в частности, моделирование его молекулярной динамики (МД).

В ходе данной работы была построена атомистическая модель фьюжен-белка SRH-DR5-B-iRGD, состоящая из трёх полипептидных цепей (тример трифьюжена), при помощи AlphaFold2 на основе последовательности DR5-B (PDB ID 1DG6). Каждая цепь содержит искусственный пептид SRH, соединенный через линкер с N-концом DR5-B, и циклический пептид iRGD на C-конце белка DR5-B, соединенный с ним через второй линкер. Проведен МД расчет построенной атомистической модели тримерного SRH-DR5-B-iRGD посредством программного пакета GROMACS. Моделирование проводилось в силовом поле Amber 14SB в окружении воды и ионов Na и Cl в концентрации 150 мМ. Для расчета использовалась четырехточечная модель воды OPC.

В ходе МД расчета были получены траектории конформационных изменений трифьюжена. Полученное время траектории составило 175 нс. Система оказалась достаточно стабильной и не распалась во время проведения расчетов и построения траектории движения. Глобулярная часть DR5-B домена сохраняла свою конформацию в ходе моделирования. Неупорядоченные концевые участки (пептиды SRH и iRGD с соответствующими линкерами) сохраняли свою неупорядоченность в течение моделирования. На основе ансамбля конформаций, полученного методом МД, были рассчитаны геометрические параметры, которые в дальнейшем будут использованы для построения моделей взаимодействия синтетического белка с целевыми рецепторами.

Литература.

1. Yagolovich et al. Optimized Heterologous Expression and Efficient Purification of a New TRAIL-Based Antitumor Fusion Protein SRH-DR5-B with Dual VEGFR2 and DR5 Receptor Specificity. Int J Mol Sci. 2022.