

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ СЕМЕЙСТВА ГЛИЦИЛПРОЛИНОВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ТРЕХМЕРНЫХ ФАРМАКОФОРОВ

Логинов П.А., Данюкова Т.Н.¹, Шрам С.И.¹, Ефремов Р.Г.

Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, РФ, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, (495) 336-20-00, loginovpa@gmail.com

¹Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной генетики РАН, РФ, 123182, Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2, (499) 196-00-00, img@img.ras.ru

Известно, что короткие пептиды обладают широким спектром биологической активности. Однако молекулярные механизмы этого действия не всегда изучены. В настоящей работе исследуются короткие (2-4 а/к) пептиды семейства глицилпролинов, проявляющие некоторые полезные свойства, среди которых антитромбическое, нейропротективное действие и другие [1]. На первом этапе выяснения молекулярных аспектов этих механизмов необходимо идентифицировать молекулы — потенциальные мишени глицилпролинов в клетке. В настоящей работе тестируемый набор мишеней ограничили белками с расшифрованной трехмерной структурой. Исследование проводили с помощью виртуального скрининга баз данных лигандов белков, находящихся в Банке данных белковых структур (PDB), с использованием метода трехмерных фармакофоров, созданных на основе специфических структурно-динамических свойств пептидов данного семейства. Указанные свойства рассчитывали с помощью метода молекулярной динамики ряда пептидов в водных растворах. Итоговый фармакофор представляет из себя 4 функциональных эпитопа (донор и акцептор водородной связи, гидрофобный фрагмент и отрицательный заряд), определенным образом расположенные в пространстве.

По итогам скрининга были выделены основные группы белков — потенциальных мишеней глицилпролинов: это пенициллин-связывающие белки, лейцил- и аланил-пептидазы, наличие которых в итоговой подборке подтверждает применимость использованных методов, и другие белки, среди которых особенно интересными представляются TNF-альфа-превращающий белок, ангиотензин-превращающий белок и тромбин. В настоящее время проводится дальнейшая экспериментальная и теоретическая проверка гипотезы о связывании глицилпролинов с этими белками.

Литература.

1. *Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Ляпина Л.А., Самонина Г.Е.* Регуляторная активность простейших пролинсодержащих пептидов PG, GP, PGP и GPGG и возможные источники их биосинтеза // *Биохимия*. Т. 63. V. 37. №2. 1998. с. 11-18