

УДК 541.64

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ЛИЗИНОВОГО ДЕНДРИМЕРА И РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ AED

Михтанюк С.Е. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – д. ф.-м. н., проф. ФПО Неелов И.М.
(Университет ИТМО)

Аннотация

Методом молекулярно динамического моделирования исследована возможность образования комплекса между терапевтическими пептидами AED и лизиновым дендримером второго поколения. Дендримеры активно применяются в качестве наноконтейнеров для доставки лекарственных препаратов и биологических молекул. Поскольку дендримеры на основе аминокислотного остатка лизина менее токсичны, чем синтетические дендримеры, была выбрана и изучена система, состоящая из лизинового дендримера и восьми пептидов AED.

Введение. Большинство терапевтических пептидов, попадая в организм, накапливаются в нецелевых - здоровых органах, вызывая нежелательные побочные эффекты. Традиционные системы доставки лекарственных средств, такие как таблетки, инъекции, суспензии, мази, кремы, жидкости и аэрозоли, помогают преодолеть эту проблему и повысить безопасность и эффективность терапевтических пептидов. Полимеры, такие как дендримеры, также используются для этой цели, позволяя уменьшить токсическое действие этих препаратов и добиться их направленной доставки в целевые клетки (например, раковые).

Дендримеры представляют собой сверхразветвленные, монодисперсные макромолекулы с четко определенной структурой. Первые дендримеры были синтезированы в семидесятых-восьмидесятых годах прошлого века. В настоящее время опубликовано множество работ посвященных стратегиям синтеза дендримеров и предсказанию их поведения в различных физико-химических условиях. С каждым годом исследовательский интерес к дендримерам растет, будучи обусловлен уникальностью их структуры и стабильностью молекул при нормальных условиях. Многие дендримеры имеют большое количество заряженных концевых групп, открывающих возможности для функционализации поверхности дендримера. Положительно заряженные дендримеры применяются в качестве противовирусных и антибактериальных агентов, а также для доставки лекарств и генов, формируя комплексы с противоположно заряженными молекулами.

Исследователи показали, что наиболее изученные синтетические полиамидаминовые (ПАМАМ) дендримеры, проявляют токсические эффекты. В связи с этим возникла потребность в разработке биосовместимых и биоразлагаемых дендримеров. В данном исследовании в качестве такого дендримера был выбран дендример на основе природного аминокислотного остатка лизина.

В качестве модельного пептида был выбран терапевтический пептид AED (Ala-Glu-Asp). Эти пептиды обладают геропротекторными свойствами, оказывая влияние на уровень экспрессии генов, ответственных за старение клеток.

Целью данной работы является исследование возможности формирования комплекса между молекулой лизинового дендримера второго поколения и молекулами терапевтического пептида AED с помощью моделирования методом молекулярной динамики.

Основная часть.

Модель и детали расчетов. Моделирование проводилось с использованием метода молекулярной динамики для системы, состоящей из одного лизинового дендримера второго поколения с положительно заряженными NH_3^+ концевыми группами, 8 пептидов AED (заряд -2 для каждого пептида), молекул воды и противоионов хлора в кубической ячейке. с периодическими граничными условиями. Начальная конформация для пептида с внутренними углами поворота $\phi_i = -135^\circ$, $\psi_i = 135^\circ$, $\theta_i = 180^\circ$ была задана с помощью

молекулярного редактора Avogadro. Структуры были оптимизированы в вакууме с использованием молекулярной механики силового поля AMBER. Дальнейшая минимизация и моделирование энергии проводились с использованием пакета программ GROMACS 4.5.6 и силовых полей AMBER_99SB-ildn. Потенциальная энергия этого силового поля включает энергии валентных связей, деформационных углов, углов внутреннего вращения, ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий. В настоящей работе моделирование молекулярной динамики проводилось в NPT ансамбле (при температуре 300 К и давлении 1 атм) с использованием алгоритма PME для расчета электростатических взаимодействий.

Результаты расчетов. Размер дендримера и комплекса в различные моменты времени t оценивали по среднеквадратичному радиусу инерции $Rg(t)$. Временная зависимость радиуса инерции $Rg(t)$ характеризует процесс установления равновесия с образованием комплекса. Исследование показало, что в начале моделирования размер подсистемы, состоящей из лизинового дендримера и пептидов AED, велик, поскольку пептиды расположены далеко от дендримера. В течение первых 30–40 нс значение $Rg(t)$ монотонно уменьшается, поскольку пептиды постепенно притягиваются дендримером и начинают адсорбироваться на его поверхности. Стабильный комплекс дендример-пептиды образуется в течение 30–40 нс и по истечении этого времени размер комплекса колеблется, но его среднее значение не изменяется со временем.

Другая величина, характеризующая процесс образования комплекса — расстояние между центрами дендримера и пептидов. Зависимость этой величины от времени также вначале монотонно уменьшается со временем и достигает равновесного значения через 30-40 нс.

Общее число водородных связей между дендримером и пептидами является дополнительной характеристикой подтверждающей образование комплекса. Она показывает, насколько плотно пептиды связываются с дендримером. До тех пор пока пептиды не оказались рядом с поверхностью дендримера эта величина равна нулю, а затем начинает монотонно расти в течение 30-40 нс, после чего выходит на плато, что хорошо согласуется с временными зависимостями радиуса инерции и расстояния между дендримером и пептидами.

Информация о равновесных характеристиках образовавшегося комплекса была получена из усреднения размеров, расстояний и числа водородных связей по временам большим выхода этих характеристик на плато (т.е. при временах больших 40 нс). Информация о внутренней структуре равновесного комплекса была получена, с помощью профиля радиального распределения атомов относительно центра инерции системы. Было показано, что атомы дендримера расположены в основном в центре (вблизи расстояния $r = 0$) комплекса, а атомы пептидов на поверхности комплекса. Это говорит о том, что пептиды могут лишь незначительно проникать во внешнюю часть дендримера, но не в его внутреннюю часть. Распределение всех атомов, принадлежащих комплексу, находится между распределением атомов дендримера и атомов пептида

Выводы. В данной работе была продемонстрирована возможность образования дендример-пептидного комплекса на примере системы, состоящей из лизинового дендримера 2го поколения и 8 пептидов AED. Эти дендримеры могут быть применены в будущем для доставки молекул этого и сходных терапевтических пептидов в целевые клетки и органы.

Михтанюк С.Е. (автор)

Неелов И.М. (научный руководитель)