

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЕНДРИМЕРА K2L
С 16 ТЕТРАПЕПТИДАМИ AEDG, AGAG, ALLG**

Михтанюк С.Е. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, Неелов И.М.
(Университет ИТМО)

Введение. Дендримеры – это наноразмерные молекулы, структура которых включает в себя центральное ядро, разветвленные повторяющиеся звенья и концевые группы. Дендримеры высоких поколений обладают большим количеством заряженных концевых групп, что с одной стороны придает им высокую нагрузочную способность, а с другой повышает нецелевую токсичность для биомедицинских применений. Эта проблема может быть преодолена пептидными дендримерами, в состав которых входят аминокислотные остатки, более низких поколений и их модификацией аминокислотными вставками между всеми точками ветвления [1-6]. В настоящей работе была изучена возможность использования в качестве носителя лекарственных средств лизиновый дендример Lys2Leu (K2L) с дипептидными спейсерами из аминокислоты лейцина для доставки шестнадцати биологически активных тетрапептидов: Ala-Glu-Asp-Gly (AEDG), Ala-Gly-Ala-Gly (AGAG), Ala-Leu-Leu-Gly (ALLG). Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия между дендримером K2L с каждым из трех типов пептидов (AEDG, AGAG, ALLG) проводилось в водном растворе с явным учетом контрионов при физиологических условиях (T=310 K, P=1 атм) с использованием пакета программ молекулярного моделирования Gromacs 4.5.6.

Основная часть. В ходе выполнения данного исследования были решены следующие задачи. Были подготовлены модели и начальные конформации всех молекул, входящих в каждую из трёх систем (K2L+16AEDG, K2L+16AGAG, K2L+16ALLG). Проведены численные расчеты координат (траекторий) всех атомов методом молекулярной динамики. Получены мгновенные снимки систем в процессе образования комплексов. Рассчитаны средние размеры, внутренняя структура и другие характеристики дендримеров и их комплексов. Проведено сравнение полученных результатов друг с другом. Было получено, что отрицательно заряженные тетрапептиды AEDG (каждый пептид несет заряд -2) образуют наиболее стабильные и компактные комплексы с дендримером K2L, 8 из 16 тетрапептидов входят в комплекс после установления равновесия. Формы распределений по радиусам инерции для систем K2L+16AEDG и K2L+16ALLG выглядят схожим образом, распределение для второй системы смещено в сторону больших значений радиусов инерции. Это объясняется тем, что гидрофобные пептиды ALLG проникая внутрь дендримера увеличивают его размер. Пептиды AEDG образуют приблизительно в два раза больше водородных связей с дендримером K2L по сравнению с пептидом ALLG. В системе с наиболее гидрофобным пептидом Ala-Leu-Leu-Gly комплекс образуют 6 из 16 тетрапептидов, в то время как в системе с умеренно гидрофобным пептидом Ala-Gly-Ala-Gly в образовании комплекса участвуют только 2 из 16 тетрапептидов. Также была изучена внутренняя структура равновесных комплексов на основании функций радиального распределения плотности групп атомов дендримера, пептидов и последних вместе. Радиальное распределение плотности атомов дендримера K2L в системе с 16 пептидами ALLG имеет характерные минимумы, соответствующие проникновению пептидов во внутреннее пространство дендримера за счет гидрофобных взаимодействий с дипептидными вставками лейцина. Таким образом наибольший вклад в образование комплексов вносит электростатическое взаимодействие между положительно заряженными аминокислотными группами в концевых группах дендримера и отрицательно заряженными карбоксильными группами пептидов, однако гидрофобных взаимодействий также оказывается достаточно для переноса сильно (но не умеренно) гидрофобных пептидов данным лизинсодержащим дендримером.

Выводы. В данной работе была продемонстрирована возможность образования трёх дендример-пептидных комплексов на примере систем, состоящих из пептидного дендримера с лейциновыми вставками между точками ветвления и 16 тетрапептидами AEDG, AGAG, ALLG с разной гидрофобностью. Этот дендример может быть применен в будущем как для доставки сильно (но не умеренно) гидрофобных молекул, так и для молекул, имеющих заряд противоположный заряду дендримера в целевые клетки и ткани.

Список использованных источников:

1. Sommerfeld N., Hejl M., Klose M., Schreiber-Brynzak E., Bileck A., Meier S., Gerner C., Jakupec M., Galanski M., Keppler B. Low-Generation Polyamidoamine Dendrimers as Drug Carriers for Platinum (IV) Complexes // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2017. – № 2017(12). – С. 1713–1720.
2. Shah N., Steptoe R., Parekh H. Low-generation asymmetric dendrimers exhibit minimal toxicity and effectively complex DNA // *Journal of Peptide Science*. – 2011. – № 17. – С. 470–478.
3. Gorzkiewicz M., Konopka M., Janaszewska A., Tarasenko I., Sheveleva N., Gajek A., Neelov I., Klajnert-Maculewicz B. Application of new lysine-based peptide dendrimers D3K2 and D3G2 for gene delivery: Specific cytotoxicity to cancer cells and transfection in vitro // *Bioorganic Chemistry*. – 2014. – № 95. – С. 103504.
4. Sheveleva N.N., Markelov D.A., Vovk M.A., Mikhailova M.E., Tarasenko I.I., Neelov I.M. Lysine-based dendrimer with double arginine residues // *RSC advances*. – 2019. – № 9(31). – С. 18018–18026.
5. Sheveleva N.N., Markelov D.A., Vovk M.A., Tarasenko I.I., Mikhailova M.E., Neelov I.M. Stable deuterium labeling of histidine-rich lysine-based dendrimers // *Molecules*. – 2019. – № 24(13). – С. 2481.
6. Okrugin B., Piyash M., Markelov D., Neelov I. Lysine dendrigraft nanocontainers. Influence of topology on their size and internal structure // *Pharmaceutics*. – 2018. – № 10(3). – С. 129.