

УДК: 541.64: 539.2

## Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия лизинового дендримера второго поколения с трипептидом везуген

Санкт-Петербург, Университет ИТМО.

Авторы: В.В. Безродный

Научный руководитель: Неелов И.М. (Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург)

Дендримеры - это гиперразветвленные молекулы с регулярным сферически-симметричным ветвлением от центрального ядра. Различные типы дендримеров широко используются для доставки лекарств и генов, а также для других биомедицинских приложений. Лизиновые дендримеры являются важным классом дендримеров на основе аминокислотных остатков лизина, которые имеют положительно заряженные аминогруппы. По этой причине они могут использоваться в качестве антибактериальных или противовирусных агентов и могут образовывать комплексы с противоположно заряженными молекулами, например ДНК, РНК и пептидами. Водородные связи между дендримерами и пептидными молекулами и гидрофобные взаимодействия между их неполярными группами также важны в таких комплексах.

Терапевтический пептид везуген (Lys-Glu-Asp) был выбран для данного исследования в качестве представителя регуляторных пептидов. Этот пептид обладает антиоксидантными и геропротекторными свойствами.

Целью данной работы является демонстрация возможности комплексообразования между молекулой лизинового дендримера второго поколения и молекулами терапевтического пептида везуген с использованием метода моделирования молекулярной динамики.

### Модель и детали расчетов

Компьютерное моделирование проводилось с использованием метода молекулярной динамики для системы, состоящей из одного лизинового дендримера второго поколения с положительно заряженными  $\text{NH}_3$ -группами, 8 молекул пептида везуген (заряд -1 для каждого пептида), молекул воды и противоионов хлора в кубической ячейке с периодическими граничными условиями. Начальная конформация для пептида с внутренними углами поворота  $\phi = -135^\circ$ ,  $\psi = 135^\circ$ ,  $\theta = 180^\circ$  была подготовлена в молекулярном редакторе 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 состоит из валентных связей и энергии деформации углов, углов внутреннего вращения, ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий. В настоящей работе моделирование молекулярной динамики проводилось в ансамбле NPT (при температуре 300 К и давлении 1 атм) с использованием алгоритма PME для расчета электростатических взаимодействий.

### Результаты расчётов

В качестве характеристики размера полученных комплексов и их компонентов использовался мгновенный квадрат радиуса инерции  $R_g^2(t)$ .

Зависимость изменения радиуса инерции подсистемы, состоящей из дендримера и свободных пептидов от времени характеризует процесс установления равновесия с образованием комплекса. Исследование показало, что как молекула дендримера, так и комплекс дендример+пептид компактизуются в течение первых 40 нс и после этого времени становятся близкими к равновесному состоянию. По истечении этого времени размер  $R_g$  незначительно колеблется, но его среднее значение практически не изменяется со временем.

Другой величиной, которая может характеризовать скорость образования комплекса,

является общее количество водородных связей ( $N$ ) между дендримером и 8 пептидными молекулами. Зависимость этой величины от времени показала, как число водородных связей между ними сначала увеличилось в процессе образования комплекса, а затем достигло равновесного плато через 40 нс. Это очень хорошо коррелирует с временной зависимостью радиуса инерции

Размеры  $R_g$  комплекса и дендримера в равновесном состоянии оцениваются по среднему квадрату радиуса инерции, усредненному по времени  $t$  после уравнивания системы ( $t \geq 20$  нс). Было показано, что в состоянии равновесия размеры комплекса, состоящего из дендримера G2 и 8 молекул пептидов везуген, примерно в 1,5 раза больше, чем размер самого дендримера. Это вполне естественно, поскольку оно коррелирует с увеличением молекулярной массы комплексов по сравнению с молекулярной массой отдельного дендримера.

Информацию о внутренней структуре равновесного комплекса можно получить, используя распределение по радиальной плотности атомов относительно центра инерции системы. Было показано, что атомы дендримера расположены в основном в центре (вблизи расстояния  $r = 0$ ) комплексов, а атомы пептидов в основном на поверхности комплекса. Они могли 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.

Автор

Безродный В.В.

Научный руководитель

Неелов И.М.

Руководитель подразделения

Успенская М.В.