

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ НИТРОЗИЛИРОВАНИЯ НА ОБРАЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА NF-κB – ДНК

Давидович П.Б., Санина Н.А.¹, Беляев А.Н.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт,
Россия, 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т 26, (812) 316-64-41
¹Институт проблем химической физики РАН,
Россия, 142432, г. Черноголовка, пр-т Академика Семенова 1, (49652) 256-36
davidovich_p@mail.ru

Универсальный фактор транскрипции NF-κB в настоящее время относят к перспективным терапевтическим мишеням. Проникая в ядро и связываясь с молекулой ДНК он контролирует экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и ряда других процессов. Ингибирование этого белка приводит к подавлению клеточной пролиферации, воспалительных процессов, а так же блокирует синтез антиапоптозных белков. Существуют различные органические соединения-ингибиторы домена NF-κB, ответственного за связывание с дуплексом ДНК(Rel-домен). Блокирование происходит за счет образования электростатических и других более слабых межмолекулярных взаимодействий. Такое ингибирование, как правило, носит динамический характер и может рассматриваться как квазиобратимый процесс, однако требующий постоянного добавления ингибитора в виду его постепенной деградации.

Известно, что монооксид азота (NO) действует на белок NF-κB ингибируя его. Возможны два пути ингибирования: 1) NO препятствует диссоциации цитоплазматического комплекса NF-κB-IκB-α, 2) NO нитрозилирует серу цистеинового остатка, входящего в Rel-домен, тем самым, препятствует нормальному связыванию с ДНК. Используя соединения-доноры NO, комплементарные Rel-домену и способные нитрозилировать тиольную группу цистеина с образованием ковалентной связи, можно понизить вероятность протекания процесса квазиобратимого ингибирования NF-κB. В настоящей работе рассматривается именно второй механизм инактивации белка.

В докладе приводятся результаты расчетов энергии взаимодействия нуклеотидного дуплекса с нативной и нитрозилированной субъединицей p50 белка NF-κB [PDB ID 1NFK]. Вычисления энергии взаимодействия проводились при помощи программного пакета DOCK 6.5 в модели жесткого докинга. Для определения геометрического строения нитрозилированного фрагмента цистеина использовалась программа Gaussian 09; расчет проводился методом DFT B3LYP в базисе TZVP.

Показано, что при нитрозилировании остатка цистеина Rel-домена, энергия взаимодействия p50 – ДНК уменьшается по сравнению с нативной формой примерно на 0.2 кДж. Таким образом, расчетные данные подтверждают возможность ингибирования универсального фактора транскрипции NF-κB монооксидом азота по второму механизму.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине".