

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ АСПЕКТОВ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПЕПТИДОВ С РЕЦЕПТОРАМИ

Озеров И.В.¹, Пырклов Т.В., Ефремов Р.Г.

Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова
РАН

Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Тел./факс: (495) 336-20-00

E-mail: varnivey@mail.ru

¹Московский Государственный Университет им. М.В.Ломоносова,
Биологический факультет,

Россия, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

В природе существует большое количество низкомолекулярных веществ пептидной природы, обладающих физиологическим действием. Кроме того, появляются всё новые искусственные пептиды, биологическая активность которых изучается с целью создания лекарств.

Для понимания механизма действия этого класса веществ в живых системах необходимо детально исследовать особенности взаимодействия таких лигандов с рецепторами, выяснить, какие функциональные группировки пептидов участвуют в образовании межмолекулярных контактов с белком-мишенью. Такое исследование позволит создать подходы к разработке новых синтетических пептидов, обладающих заданным набором свойств.

В работе проводили анализ взаимодействия пептидных лигандов, выбранных из базы данных по пространственным структурам комплексов лиганд-рецептор – «PDBBind». База данных включает ~3000 различных комплексов, из них ~150 образованы лигандами, которые являются пептидами и имеют две и более пептидные связи. Анализ проводили с использованием ряда современных вычислительных методов, в частности, использовали метод молекулярного гидрофобного потенциала (МГП) для количественной оценки неполярных взаимодействий. Помимо гидрофобных контактов, изучали и другие типы межмолекулярных взаимодействий, включая водородные связи и стэкинг, их роль в структурной организации комплексов лиганд-рецептор. На основе выявленных структурных особенностей пептид-связывающих рецепторов и их лигандов разработан программный пакет для предсказания энергий и констант связывания пептидов в комплексах. Упомянутый программный продукт успешно использован для предсказания афинности ингибиторов тромбина. Выявленные в ходе данного исследования закономерности взаимодействий пептидных лигандов с рецепторами будут использованы для рационального дизайна новых биологически активных пептидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-04-01514-а, 09-04-13813-офи_ц) и программы РАН «Молекулярная и клеточная биология».