

КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ-ТИМОМИМЕТИКОВ

Кондратьев М.С., Кабанов А.В., Комаров В.М.

Учреждение Российской академии наук Институт биофизики клетки РАН, Россия,
142290, г. Пущино, ул. Институтская, 3, тел. 8(4967)73-94-04,
E-mail: ma-ko@bk.ru

В настоящее время в поисках новых фармакологически активных агентов широко используются методы компьютерной химии – квантово-химические и молекулярно-динамические, а также методики предсказания потенциальной биологической активности соединений - по их составу. Комбинирование таких подходов позволяет не только приблизиться к пониманию фундаментальных основ функционирования биомакромолекул, но и прояснить механизм действия конкретных препаратов, а также с высокой степенью достоверности оценить активность новых, еще не синтезированных соединений, в частности, модифицированных природных пептидов.

Данная работа посвящена исследованию пространственной организации и свойств электронной структуры тимогена – регуляторного дипептида, миметика гормона вилочковой железы. Молекулярный механизм фармакологического действия тимогена до настоящего времени остается практически неизученным, а попытки модифицировать структуру этой молекулы требуют серьезного обоснования.

На первом этапе исследований нами были выявлены наиболее предпочтительные конформеры исходной молекулы тимогена (Glu-Trp), а также ряда его гомологичных и негомологичных модификаций (Asp-Trp, Ala-Trp, Glu-Phe, Asp-Phe). На основе рассчитанных термодинамических и спектральных свойств указанных молекул были сделаны выводы о степени стабильности исследуемых молекул, после чего, на основе расчета вакантных и заполненных молекулярных орбиталей (HOMO и LUMO) для каждой из данных молекул была определена локализация группы наиболее реакционно-способных атомов.

Проанализированные данные по спектрам потенциальной биологической активности (PASS) изучаемых дипептидов позволили выявить одну из мутантных форм тимогена (Ala-Trp), которая, наряду с сохранением спектра биологической активности исходного тимоиметика, является более активным, чем тимоген, донором электрона. Снижение энергии активации такой молекулы, происходящее без изменения локализации её «активного центра», позволяет рекомендовать дипептид Ala-Trp к дальнейшим исследованиям - в качестве потенциального заменителя тимогена.