

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АПТАМЕРА С ЭКЗОСАЙТАМИ ТРОМБИНА.

¹Щербинин Д.С., ¹Веселовский А.В.

¹ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича РАНН, г.Москва

¹Щербинин Д.С.
¹Веселовский А.В.
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича РАНН

В настоящее время изучению тромбиновых аптамеров, как возможных лекарственных средств, уделяется большое внимание [1], но до сих пор механизм их взаимодействия с белком остается не до конца выясненным. В структуре тромбина, кроме активного сайта, так же имеются два анион-связывающих центра, один из которых (экзосайт 1) ответственен за связывание фибриногена, со вторым же участком (экзосайт 2), расположенным на противоположной стороне белковой глобулы от экзосайта 1, связываются гепарин и другие полисахариды. В банке пространственных структур есть два комплекса 15-членного аптамера с тромбином (PDBid:1HUT и 1HAO), в которых олигонуклеотиды отличаются пространственными структурами, и которые взаимодействуют с обоими экзосайтами [2]. В работе был проведен анализ взаимодействий этих аптамеров с экзосайтами тромбина.

Методом молекулярной динамики были исследованы четыре комплекса аптамера с тромбином, в которых лиганды из разных кристаллов (1HUT и 1 HAO) взаимодействовали либо с одним, либо с другим экзосайтом белка. Симуляция комплексов проводилась при помощи пакета программ AMBER9 на траектории 10нс. Результаты динамики анализировались программами VMD и ptraj. Энергии взаимодействия аптамеров с тромбином были рассчитаны методом MM-PBSA.

Анализ среднеквадратичных отклонений аминокислотных остатков тромбина и нуклеотидов аптамера показал, что наиболее стабильными на траекториях симуляций были молекулы комплексов аптамера первого кристалла (1HUT) с гепарин-связывающим сайтом (экзосайт-2), и аптамера второго кристалла (1HAO) с фибриноген-распознающим сайтом (экзосайт-1).

Это так же подтверждалось результатами по оценке плотных контактов между нуклеотидами аптамера и аминокислотными остатками тромбина. Те же два комплекса были более стабильны, в то время как в оставшихся комплексах аптамер периодически менял свое положение относительно молекулы тромбина. Оценка энергий взаимодействия методом MM-PBSA так же показала, что наиболее эффективно связываются аптамер кристалла 1HUT со вторым экзосайтом и олигонуклеотид из 1HAO с фибриноген-связывающим сайтом.

Таким образом, показано, что пространственная структура аптамера определяет его преимущественное взаимодействие с одним или другим экзосайтом тромбина: для олигонуклеотида из 1HUT предпочтителен гепарин-связывающий сайт, в то время как для аптамера из 1HAO лучше взаимодействие с фибриноген-распознающим экзосайтом тромбина.

Литература

1. *Subash Chandra Bose Gopinath.* // Anti-coagulant aptamers.// Thrombosis Research. 2008. №122/6. С. 838-847.
2. *Padmanabhan, K., Tulinsky, A.* // An ambiguous structure of a DNA 15-mer thrombin complex.// Acta Crystallogr.,Sect.D. 1996. №52. С. 272-282.