

**МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПАР «ВЕКТОР–РЕЦЕПТОР»
ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ В ОПУХОЛЬ:
АТОМНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВСТРАИВАНИЯ
RGD-ПЕПТИДА В РЕЦЕПТОРЕ $\alpha_v\beta_3$ -ИНТЕГРИНА**

© 2025 г. И.А. Байгунов*, Х.Т. Холмуродов*, **, ***, ****, #, М.А. Хусензода*****,
Е.Д. Грибова*, Н.А. Полотнянко*, И.В. Мухина*,
П.П. Гладышев*, *****, А.А. Липенгольц*****

*Государственный университет «Дубна», Университетская ул., 19, Дубна Московской обл., 141982, Россия

**Лаборатория нейтронной физики им. Франка Объединенного института ядерных исследований,
ул. Жолио-Кюри, 10, Дубна Московской обл., 141980, Россия

***Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские Горы, 1/2, Москва, 119991, Россия

****Физико-технический институт им. С.У. Умарова,
просп. Айни, 299/1, Душанбе, 734063, Республика Таджикистан

*****Таджикский технический университет имени академика М.С. Осими,
ул. Акад. Раджабовых, 10, Душанбе, 734042, Республика Таджикистан

*****Институт высокомолекулярных соединений РАН, Большой пр. В.О., 31, Санкт-Петербург, 199004, Россия

*****Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Россия

E-mail: kholmirzo@gmail.com

Поступила в редакцию 27.12.2024 г.

После доработки 27.12.2024 г.

Принята к публикации 12.03.2025 г.

Проведены компьютерные молекулярно-динамические исследования процессов взаимодействия фармакологической пары «вектор–рецептор» для моделирования перспективных механизмов и процессов специфической доставки лекарств в опухоль. Целью вычислительных расчетов являются процессы взаимодействия и определение пространственных положений системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин», сольватированного водой. Из молекулярно-динамического моделирования получены конфигурационные положения системы «RGD-пептид + $\alpha_v\beta_3$ -интегрин» в 100 нс-релаксированных состояний. При этом были смоделированы два RGD-пептида, находящиеся вне и внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин. Один из них представляет собой пептид исходного файла PDB, локализованный внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин. Другой RGD-пептид в исходном положении находится вне рецептора, свободно диффундирует по всей области ячейки моделирования и естественным образом вступает в контакт и связывается с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином.

Ключевые слова: молекулярная динамика, фармакологическая пара «вектор–рецептор», RGD-пептида, рецептор, $\alpha_v\beta_3$ -интегрин.

DOI: 10.31857/S0006302925030047, EDN: KSODWD

В работе исследованы перспективные и наиболее реализуемые на наш взгляд механизмы специфического связывания и доставки лекарственных препаратов (молекулярных реагентов) в опухоль в формате «вектор–рецептор» [1–6]. Также описан существующий и используемый в борнейтрон-захватнойтерапии механизм аминокис-

лотного транспорта через LAT1-рецептор [7–10]. Для расчетов взаимодействий фармакологических пар «вектор–рецептор» используется метод компьютерной молекулярной динамики (МД). Следует отметить, что экспериментальное исследование указанных выше вопросов затруднено и, следовательно, целесообразно воспользоваться вычислительными и имитационными методами анализа. Несомненно, эффективные МД-методы

Сокращение: МД – молекулярная динамика.

Таблица 1. Исследуемые фармакологические пары

Вектор	Рецептор
RGD (пептид, содержащий последовательность аминокислот: L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота)	Интегрин $\alpha_v\beta_3$
Фолиевая кислота	Рецепторы фолиевой кислоты: FR- α (опухолевый маркер) FR- β
Фенилаланин бора	Переносчики аминокислот: LAT1 (преимущественно) LAT2 ATB(0,+)

являются одними из наиболее мощных подходов применительно к задачам моделирования взаимодействий и специфичного действия лекарственных препаратов и рецепторов. В данной работе мы нацелены на исследования динамических и структурных особенностей пептид-белковых комплексов — фармакологических пар «вектор—рецептор». В качестве векторов для направленной доставки борсодержащих наночастиц предлагается использовать:

1. Пептид, содержащий RGD-последовательность аминокислот (L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота). Данная последовательность способна специфично связываться с интегрином $\alpha_v\beta_3$, сверхэкспрессируемым в опухолевом узле.

2. Фолиевую кислоту, которая связывается с рецептором фолиевой кислоты FR- α , сверхэкспрессируемым многими опухолевыми клетками.

Таким образом, целью настоящих вычислительных МД-расчетов и экспериментов является моделирование процессов взаимодействия фармакологической пары «вектор—рецептор»: это пара «RGD—интегрин $\alpha_v\beta_3$ », где вектор — RGD-пептид, содержащий нужную последовательность аминокислот (L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота), а рецептор — интегрин $\alpha_v\beta_3$. Интегрин $\alpha_v\beta_3$ — рецептор витронектина, маркер опухолевого неопластического ангиогенеза, который состоит из двух частей: интегрин α_v и интегрин β_3 . Следует отметить, что RGD-пептиды способны связываться как с каждой из субъединиц в отдельности, так и с обеими одновременно. В настоящее время неизвестно, отличается ли специфичность RGD-пептидов к мышинным и человеческим $\alpha_v\beta_3$ -интегринам. Предлагается расчетно оценить связывание RGD как с мышинными, так и с человеческими $\alpha_v\beta_3$ -интегринами. То же самое относится и к другим возможным путям специфической доставки бора в опухоль.

Также в качестве сравнения предлагается оценить специфичность единственного используемо-

го в настоящее время механизма доставки бора — при помощи аминокислотного транспорта через LAT1-рецептор.

Исследуемые фармакологические пары «вектор—рецептор» перечислены в табл. 1.

Вычислительные методы предлагают важные способы описания и понимания атомных/молекулярных явлений во многих физических и биохимических системах. Эти методы широко используются в физике, химии, а также в биологических науках, при компьютерном проектировании новых материалов и лекарств [11–15]. Исходный файл базы данных белков PDB (Protein Data Bank) представляет собой 3ZE2 (интегрин $\alpha_v\beta_3$ — основной белок с пептидным комплексом RGD) [16]. Вышеназванная молекулярная структура состоит из нескольких цепей (MOL_ID: 1; CHAIN: A, C; FRAGMENT: RESIDUES 32–488; MOL_ID: 2; CHAIN: B, D; FRAGMENT: RESIDUES 27–498; ...), содержащих пептиды (MOL_ID: 5; MOLECULE: RGD PEPTIDE; CHAIN: I, J; ... ORGANISM SCIENTIFIC: HOMO SAPIENS; HUMAN; CHINESE HAMSTER, <https://doi.org/10.2210/pdb3ZE2/pdb>; см. рис. 1 и 2).

Для численного МД-моделирования, реализованного в данном исследовании, используется многофункциональный пакет AMBER-18 с быстрой реализацией модуля «pmemd.cuda» на кластерной машине CPU/GPU. Численный эксперимент значительно ускоряет производительность компьютерного кода AMBER-18 и направлен на специфичность или связывание системы RGD-пептида с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин. Данные МД-анализа обеспечивают локализацию и конформацию RGD-пептида в области связывания с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин на атомно-молекулярном уровне. Стоит отметить, что в современной науке о жизни актуальны вопросы изучения пептид-белковых и белок-белковых взаимодействий, взаимодействия мембран, рецепторов и ферментов с коферментами, пептидами и субстратами, с учетом различных химиче-

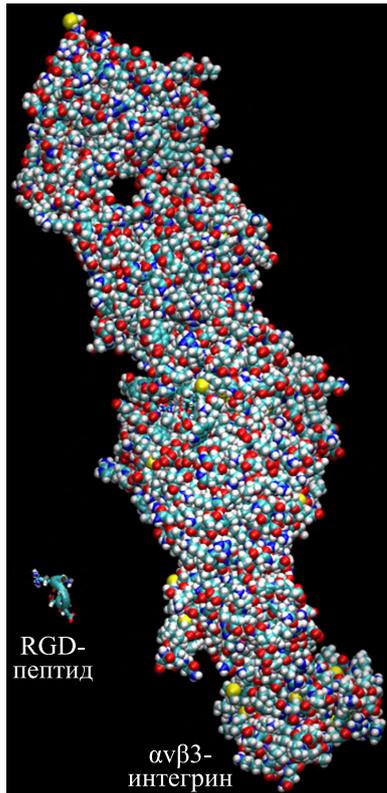


Рис. 1. Общий вид пары «RGD–интегрин $\alpha_v\beta_3$ »: рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин (справа) и небольшой пептид, содержащий RGD-последовательность аминокислот (L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота) (слева).

ских взаимодействий с молекулами растворителя и специфическими фрагментами поверхностей. Они являются наиболее интригующими проблемами в связи с достаточно важными приложениями в нанобиотехнологии, биохимии и т.д. Эти взаимодействия определяются водородными, гидрофобными, ионными, электростатическими взаимодействиями, а также их сочетаниями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В этом разделе мы представляем описание основных параметров и алгоритмов, используемых в компьютерном МД-моделировании. В исследовании мы использовали вычислительную среду на базе как центральных, так и графических процессоров для выполнения МД-моделирования с помощью пакета AMBER. Применяли несколько вычислительных сред, таких как кластер с 16 ядрами, графический процессор Geforce (GTX 1080Ti) для реализации МД-моделирования в Amber18 (pmemd; MD/AMBER) с ускорением графического процессора (pmemd.cuda). Мы ссылаемся на программный код и справочное руководство Amber 2018 [11–15].

Расчеты проводили на серверах Гетерогенной платформы HugiLIT Многофункционального информационно-вычислительного комплекса (МИВК) в Лаборатории информационных техно-

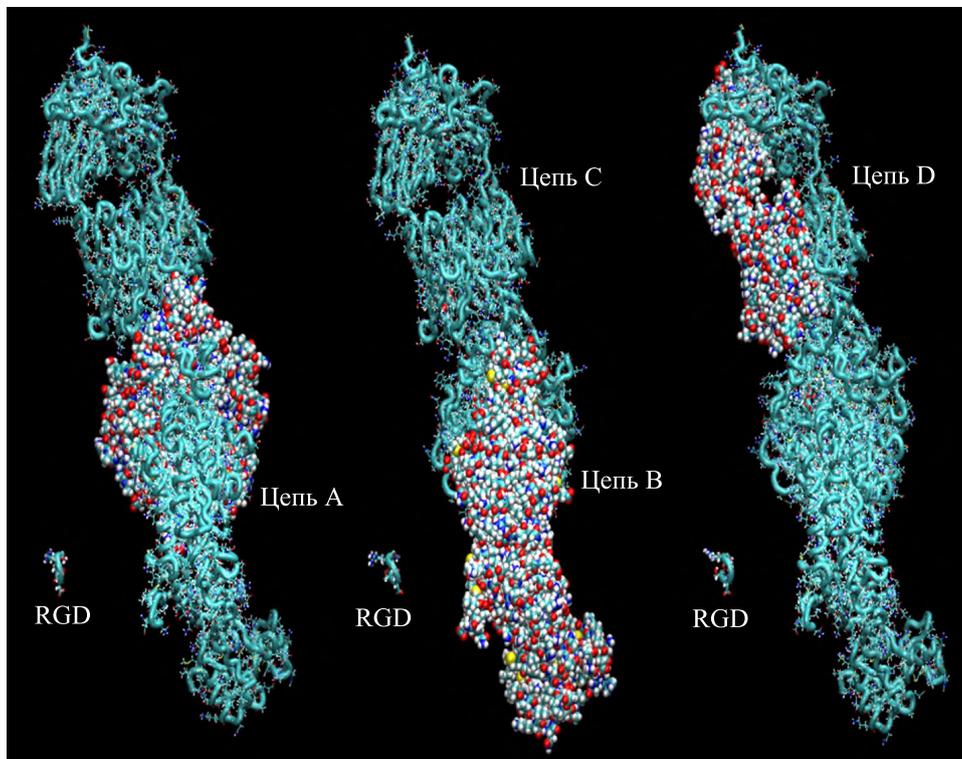


Рис. 2. Общий вид пары «RGD–интегрин $\alpha_v\beta_3$ »: в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрин отмечены структурные петли А, В, С, D и RGD-пептид, содержащий последовательность аминокислот (L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота).

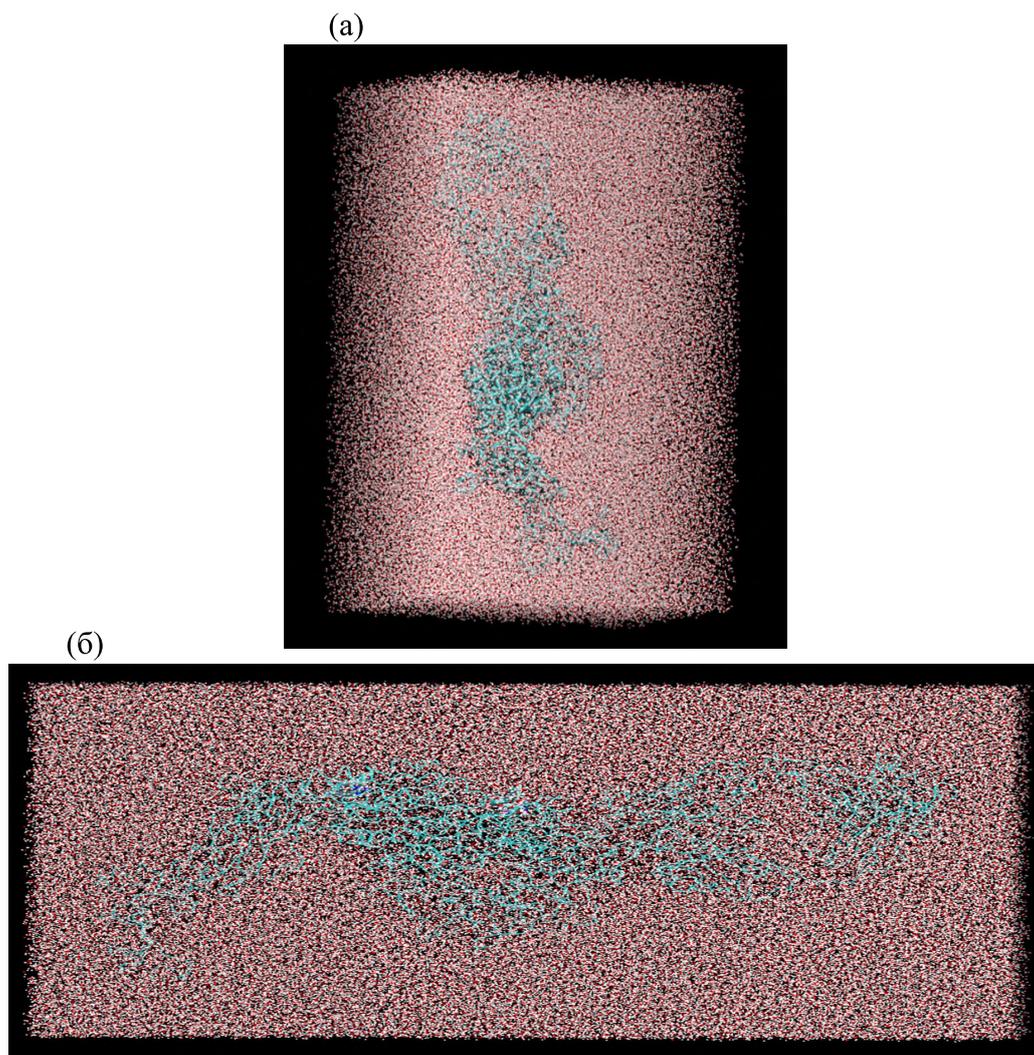


Рис. 3. Исходная система «RGD-пептид + рецептор $\alpha_5\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (модель TIP3P)», использованная для последующих МД-расчетов.

логий им. М.Г. Мещерякова Объединенного института ядерных исследований (Дубна, Московская область). Гетерогенная платформа состоит из суперкомпьютера «Говорун» и учебно-испытательного полигона HybriLIT, представляющих собой двухкомпонентную систему, включающую CPU-компонент на базе новейших архитектур Intel (процессоры Intel Xeon Phi и Intel Skylake), и GPU-компонент на базе NVIDIA DGX-1 Volta. На суперкомпьютере «Говорун» (http://hlit.jinr.ru/supercomputer_govorun/) установлены и сконфигурированы 5 серверов с графическими ускорителями NVIDIA A100 на базе решения компании Niagara модели R4206SG (Supermicro AS-4124GO-NART+). Сервер R4206SG поддерживает до 256 потоков (количество CPU ядер с учетом функции hyperthreading), объем оператив-

ной памяти составляет 2 ТБ. В каждом сервере установлены 8 графических ускорителей NVIDIA A100 со следующими характеристиками: 80 GB оперативной памяти, 6192 графических ядер (CUDA ядер), 432 блока текстурных операций (TMU), 160 блоков растровых операций (ROP).

Некоторые расчеты проводили на локальном сервере Лаборатории нейтронной физики им. И.М. Франка в ОИЯИ с использованием двух 4-ядерных 64-битных процессоров Intel Xeon E5-2640 с тактовой частотой 2.4 ГГц и 8 GB оперативной памяти, работающих на операционной системе Linux CentOS версии 8. Локальный сервер включает NVIDIA Corporation GP104 (GeForce GTX 1070) с Intel Xeon E7 v4/Xeon E5 v4/Xeon E3 v4/Xeon.

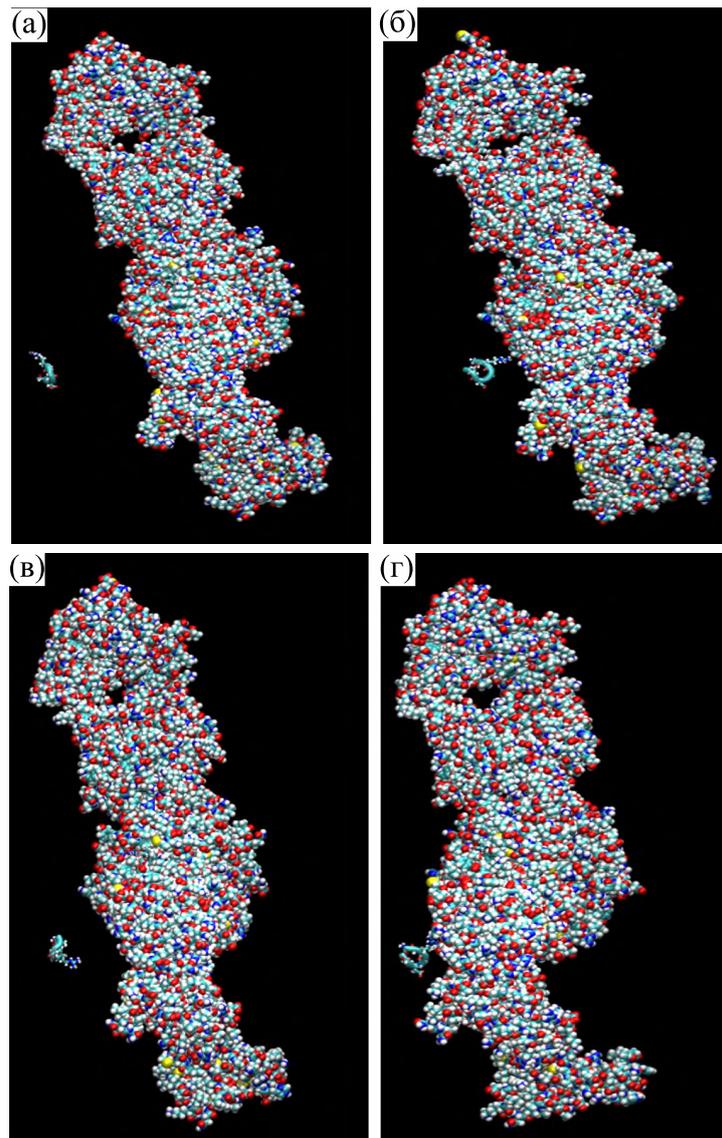


Рис. 4. Сравнение пространственных положений системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (TIP3P)» из МД-расчетов: в исходном состоянии системы при $t = 0$ (а) и в релаксированных состояниях при $t = 30$ нс (б), $t = 60$ нс (в) и $t = 90$ нс (г).

Мы реализовали основные производственные модели МД (CPU/GPU) (также общие со многими другими типами моделирования) для идентификатора PDB 3ze2 (<https://doi.org/10.2210/pdb3ZE2/pdb>). При этом было проведено МД-моделирование с кодом Amber 18 (среда CPU/GPU). МД-моделирование на молекулярной системе «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин + вода» (см. рис. 3) проводилось в три этапа: минимизация энергии, процедуры NVT- и NPT-релаксации. Подготовительные этапы (минимизация энергии, уравнивание NVT и NPT) выпол-

нены для динамических релаксационных изменений длительностью 10 нс. Стоит отметить, что используется код графического процессора Amber, и по соображениям производительности код графического процессора не пересчитывает не связанные ячейки списка. После того, как система уравновешена, колебания размера коробки должны быть небольшими, и это не должно быть проблемой во время продуктивных расчетов. Мы симметрично окружали систему «RGD + $\alpha_v\beta_3$ -интегрин + вода» во всех пространственных направлениях благодаря контролю давления и периоди-

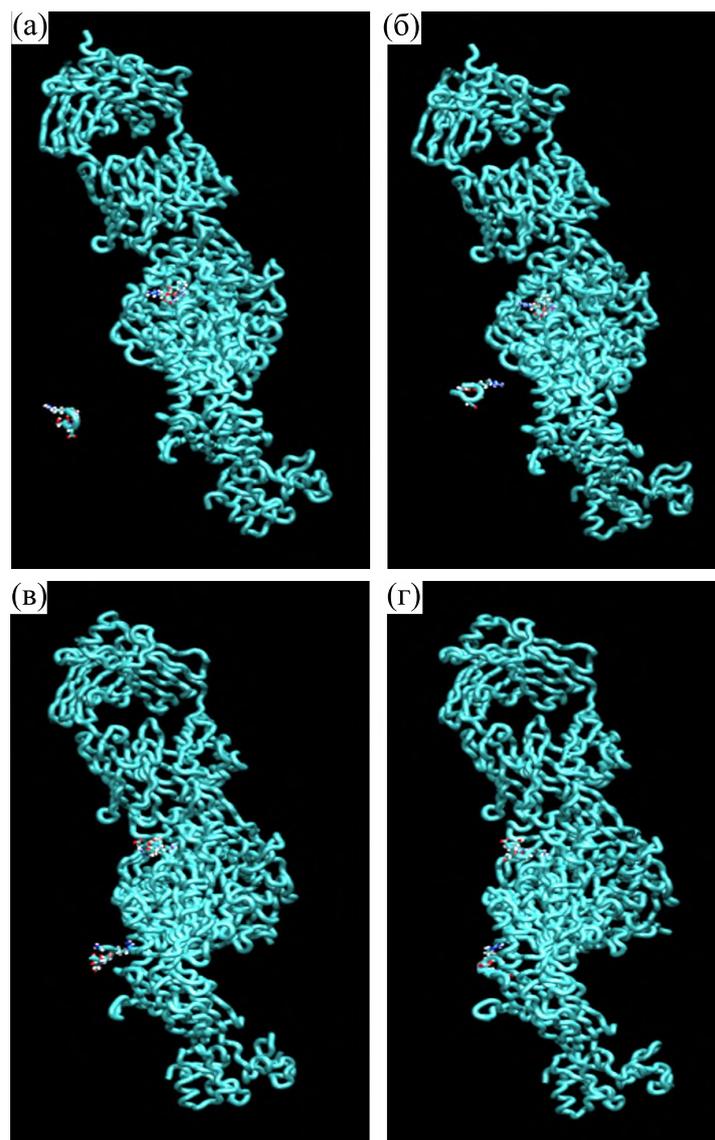


Рис. 5. Сравнение пространственных положений системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (TIP3P)» при моделировании двух RGD-пептидов, находящихся вне и внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин: (а) – $t = 0$, (б) – $t = 30$ нс, (в) – $t = 60$ нс, (г) $t = 90$ нс.

ческим граничным условиям. Таким образом, вся система «RGD-пептид + $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (TIP3P)» в целом моделировалась как очень большая термостатирующая кубическая система (см. визуализационные картинки – снимки исходных моделей – на рис. 3 и 4а).

МД-расчеты с включенным алгоритмом SHAKE для связей с водородом, без оценки силы связей с водородом и термостатом Ланжевена, были проведены при температуре 303 К. Были использованы периодические граничные условия постоянного давления, анизотропная связь по

давлению и несвязанная граница 10 Å. Моделирование в Amber18 с ускорением CPU/GPU (pmemd/pmemd.cuda) выполнено для трех основных этапов настройки, которые содержат основные производственные МД-модели:

- 1) минимизация системы, чтобы ослабить плохие контакты;
- 2) медленный нагрев системы до целевой температуры;
- 3) уравнивание системы при целевой температуре.

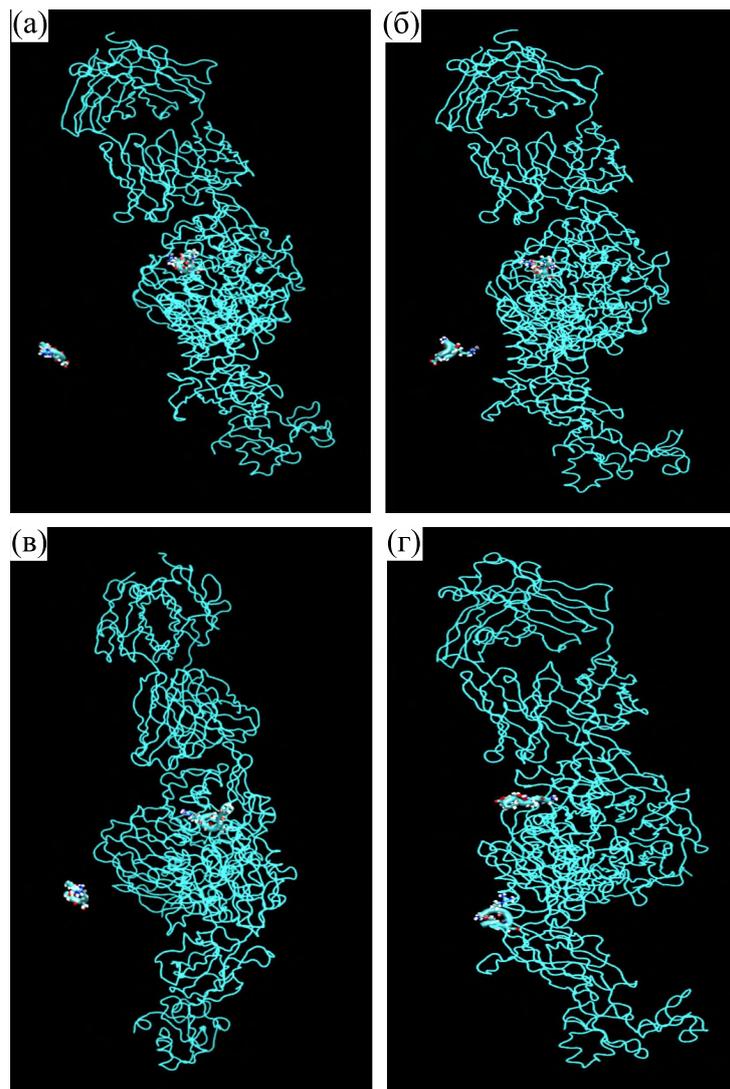


Рис. 6. Сравнение пространственных положений системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (TIP3P)» из МД-расчетов: в исходном состоянии системы при $t = 0$ (а) и в релаксированных состояниях при $t = 30$ нс (б), $t = 60$ нс (в) и $t = 90$ нс (г). Смоделированы два RGD-пептида, находящиеся вне и внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин.

На первом этапе мы минимизировали систему, применяя ограничения на атомы основной цепи и на некоторые другие атомы. Начальное распределение заряда титруемых остатков соответствует состояниям по умолчанию `jump.rc.constph` и `jump.rc.conste` в `tleap`. Минимизация была выполнена с использованием `Sander` вместо `pmemd`, чтобы гарантировать и оценить поведение энергии на этапе минимизации. Затем мы выполнили моделирование нагрева при постоянном объеме на минимизированных структурах, чтобы медленно нагреть систему от 10 К до 303 К на некоторых начальных этапах моделирования (2.0 нс) с целевой температурой 303 К. Мы сохранили ограничения на атомы основной цепи, но с

более слабой силовой константой по сравнению с той, которая использовалась при минимизации. Эти симуляции выполнялись с использованием `pmemd`, `pmemd.MPI`, `Sander` или `Sander.MPI` вместо использования кода с ускорением на графическом процессоре с `pmemd.cuda`. На следующем этапе мы уравниваем систему («RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин + вода») при целевой температуре 303 К. Далее явное моделирование поведения растворителя выполняется при постоянном давлении, чтобы обеспечить стабилизацию плотности системы. Моделирование проводится в течение 50–100 нс в неявном и явном растворителе.

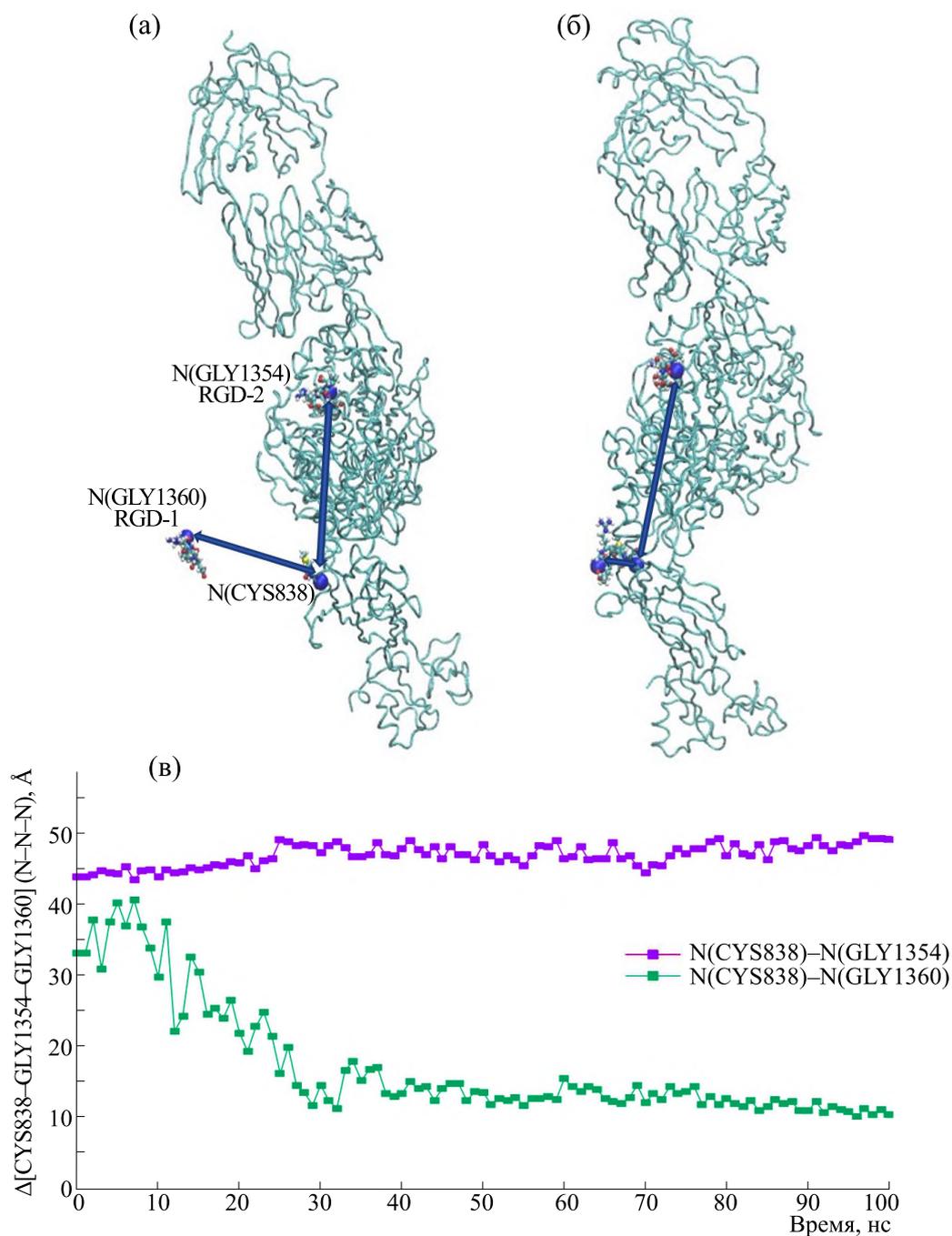


Рис. 7. Специфичность связывания RGD-пептидов (RGD1 и RGD2) с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин: (а) — в исходном состоянии ($t = 0$), (б) — в конечном релаксированном состоянии ($t = 100$ нс); (в) — динамика расстояний между двумя RGD-пептидами и аминокислотным остатком CYS838 рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты МД-расчетов представлены на рис. 4–8. На рис. 4–6 дано сравнение пространственных положений системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (ТIP3P)» для расчетов МД в исходном состоянии системы ($t = 0$) и в релаксированных состояниях

при $t = 30, 60$ и 90 нс. При этом были смоделированы два RGD-пептида, находящиеся вне и внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин. Один из двух RGD-пептидов представляет собой пептид исходного файла PDB, локализованный внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин. Другой RGD-пептид в исходном положении находится вне области внутри рецеп-

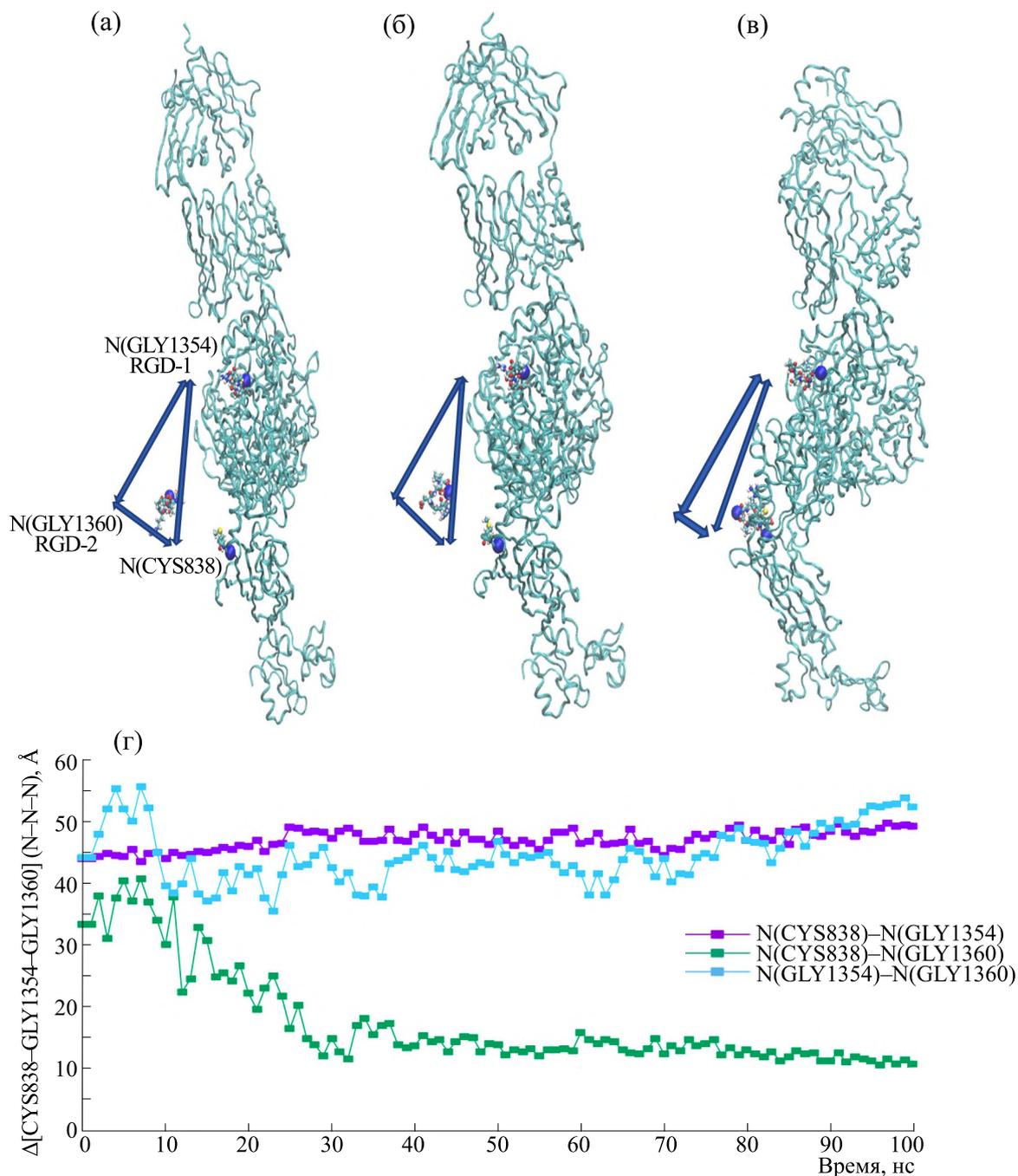


Рис. 8. Специфичность связывания RGD-пептидов (RGD1 и RGD2) с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин в исходном состоянии системы при $t = 0$ (а) и в релаксированных состояниях при $t = 60$ нс (б) и $t = 100$ нс (в); динамика расстояний в «треугольнике взаимодействия» RGD-пептидов с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин (г).

тора, свободно диффундирует по всей области ячейки моделирования и может естественным образом вступать в контакт и связывание с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином.

В процессе динамических изменений на длительном интервале времени от 0 до 100 нс (50 мил-

лионов шагов интегрирования уравнений движений для нескольких вышеописанных моделей) получены картины сравнения множественных пространственных конфигураций системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (TIP3P)». Следует отметить, что МД-расчеты указывают на медленный дли-

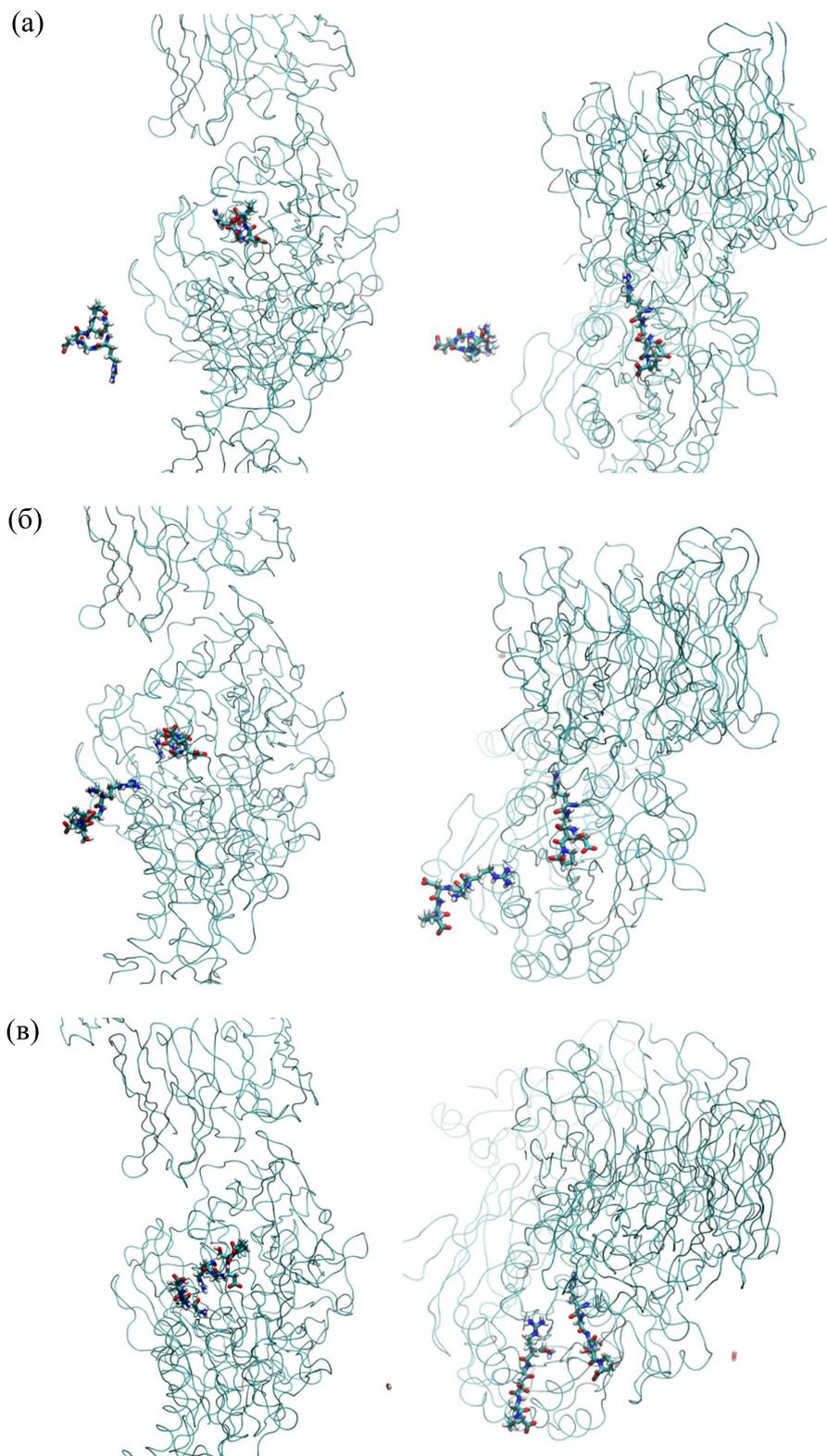


Рис. 9. Процесс естественного (самопроизвольного) встраивания RGD-пептидов в рецептор $\alpha_5\beta_3$ -интегрина в исходном состоянии системы при $t = 0$ (а) и в релаксированных состояниях при $t = 60$ нс (б) и $t = 100$ нс (в). Слева – вид сбоку, справа – вид сверху.

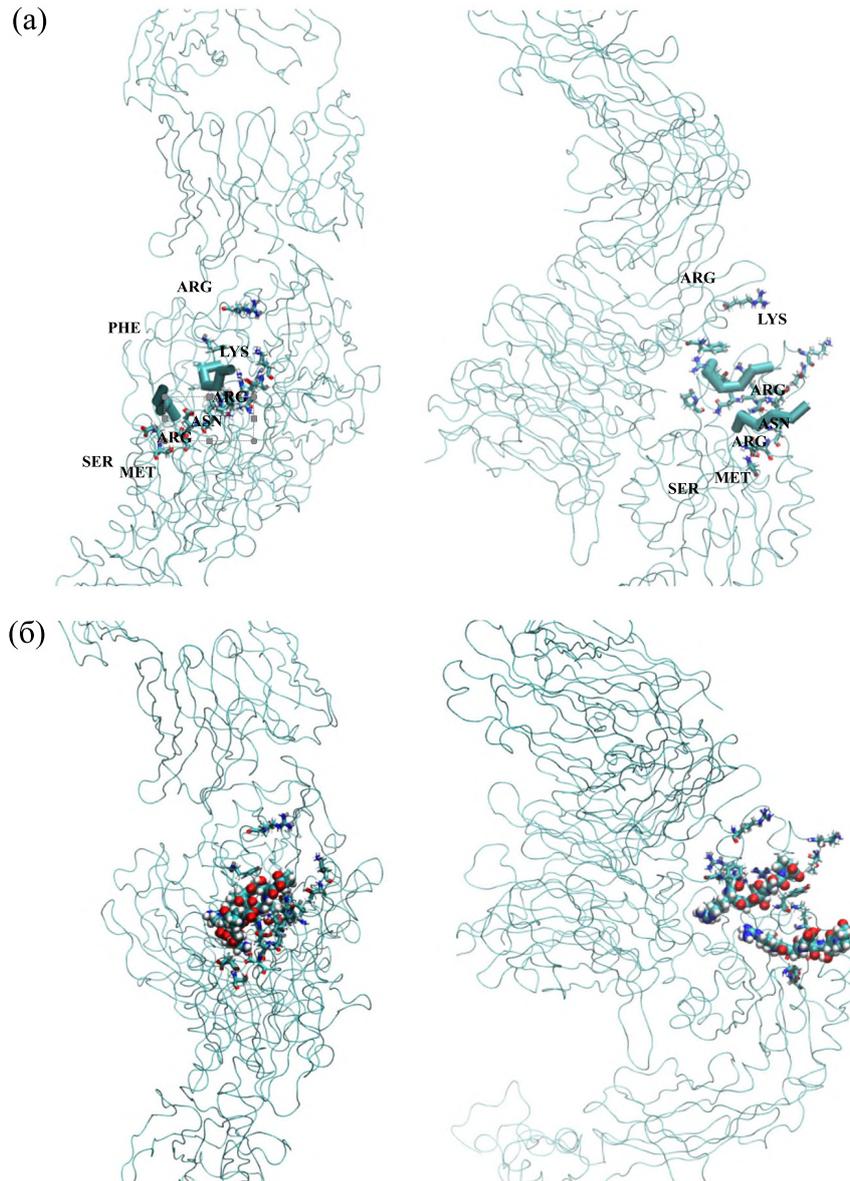


Рис. 10. Финальные состояния процесса связывания RGD-пептидов (RGD-1 и RGD-2) с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин как результат естественного (самопроизвольного) встраивания RGD-пептида в рецептор. Показаны релаксированные состояния ломано-структурной (а) и атомно-структурной (б) конфигураций, где два RGD-пептида в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрин встраиваются параллельно по отношению друг к другу внутри белкового мешка (несколько аминокислот приведены). Слева – вид сверху, справа – вид сбоку.

тельный процесс релаксации всей системы, результатом которого является определение пространственных положений RGD-пептидов при их специфичном связывании в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрин.

На рис. 7 и 8 проиллюстрированы особенности взаимодействия и специфичности связывания двух RGD-пептидов с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрин на атомно-молекулярном уровне.

Рис. 7а,б демонстрирует конфигурационные положения системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин» в исходном ($t = 0$) и конечном ($t = 100$ нс) релаксированных состояниях. На рис. 7в показана динамика расстояний между двумя RGD-пептидами и аминокислотным остатком CYS838 рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин. При этом один из двух RGD-пептидов (RGD-1, представляющий собой пептид исходного файла PDB), находящийся внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -инте-

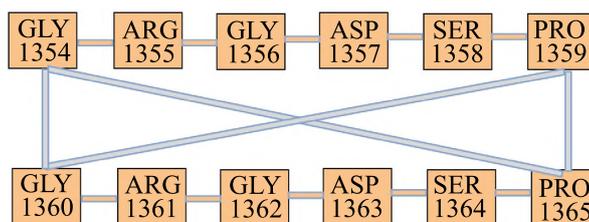


Рис. 11. Аминокислотная последовательность пептидных векторов RGD1 и RGD2 со всевозможными распределениями расстояний между ними $\Delta[\text{RGD-1 (GLY, PRO)} - \text{RGD-2 (GLY, PRO)}]$.

рина, остается локализованным в течение всех 50 миллионов шагов динамических изменений и интегрирования уравнений движений. Другой RGD пептид (RGD-2, находящийся вне рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина), свободно диффундируя по всей области ячейки моделирования, естественным образом вступает в контакт и связывается с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином.

Данный процесс также продемонстрирован на рис. 8 в рамках «треугольника взаимодействия».

Атомно-молекулярные механизмы встраивания RGD-пептида в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Следующий этап заключался в поиске оптимальных конфигураций RGD-пептида, приводящих к естественному связыванию с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрина на атомно-молекулярном уровне. Были выполнены несколько модельных МД-расчетов, где разыгрывались множественные конфигурации системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрина», каждая из которых состояла из равновесных состояний как результат динамических релаксированных процессов в интервале времен от нуля до 100 нс. Из множества сценариев и анализа статистических МД-данных нами был обнаружен и выделен процесс естественного встраивания RGD-пептида в белковом мешке рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина (рис. 9).

Как было отмечено выше, один из двух RGD-пептидов, RGD-1, представляет собой пептид исходного файла PDB, находящийся внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, который остается локализованным в течение всех 50 миллионов шагов динамических изменений и интегрирования уравнений движений. Другой RGD-пептид, находящийся вне рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, свободно диффундируя по всей области ячейки моделирования, естественным образом вступает в контакт и связывается с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином.

Приводим аминокислотные последовательности исследованных пептидов:

Пептид RGD-1 (ост. 1354 – ост. 1359):
 –GLY1354–ARG1355–GLY1356–ASP1357–
 SER1358–PRO1359–;

Пептид RGD-2 (ост. 1360 – ост. 1365):

–GLY1360–ARG1361–GLY1362–ASP1363–
 SER1364–PRO1365–

Следует отметить некоторые особенности дизайна RGD-пептидов, так сказать, «фармакологической» целесообразности выбора структуры пептида для целей их эффективного связывания с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Начало и конец RGD-пептида соответственно состоит из (GLY, PRO) – аминокислот с гидрофобными незаряженными боковыми радикалами; (ARG) – аминокислота с боковым радикалом, заряженным положительно при нахождении в водных растворах с нейтральными или близкими к нейтральным значениям pH, при этом изоэлектрическая точка этих аминокислот значительно больше 7.0, и они имеют избыточный положительный заряд при нейтральных pH, а белки, содержащие преобладающие количества таких аминокислотных остатков называют щелочными, поскольку их изоэлектрическая точка также больше 7.0; (ASP) – аминокислота с отрицательным зарядом в боковой цепи радикала, а изоэлектрическая точка этих аминокислот меньше 7.0; (SER) – представляет собой аминокислоту с гидрофильным незаряженным радикалом (участки белка, содержащие такой аминокислотный остаток способны гидратироваться и взаимодействовать водородными связями с другими аналогичными остатками).

Далее, на рис. 10 показаны финальные конфигурационные положения системы двух RGD-пептидов с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в конечном ($t = 100$ нс) релаксированном состоянии как результат естественного (самопроизвольного) встраивания RGD-пептида в рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Показаны релаксированные состояния ломано-структурной (рис. 10а) и атомно-структурной (рис. 10б) конфигураций, где два RGD-пептида в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрина встраиваются параллельно по отношению друг к другу внутри белкового мешка.

Как было отмечено выше, каждый из RGD-пептидов состоит из шести аминокислотных остатков со специфическими гидрофобными и гидрофильными свойствами. Исходный пептид

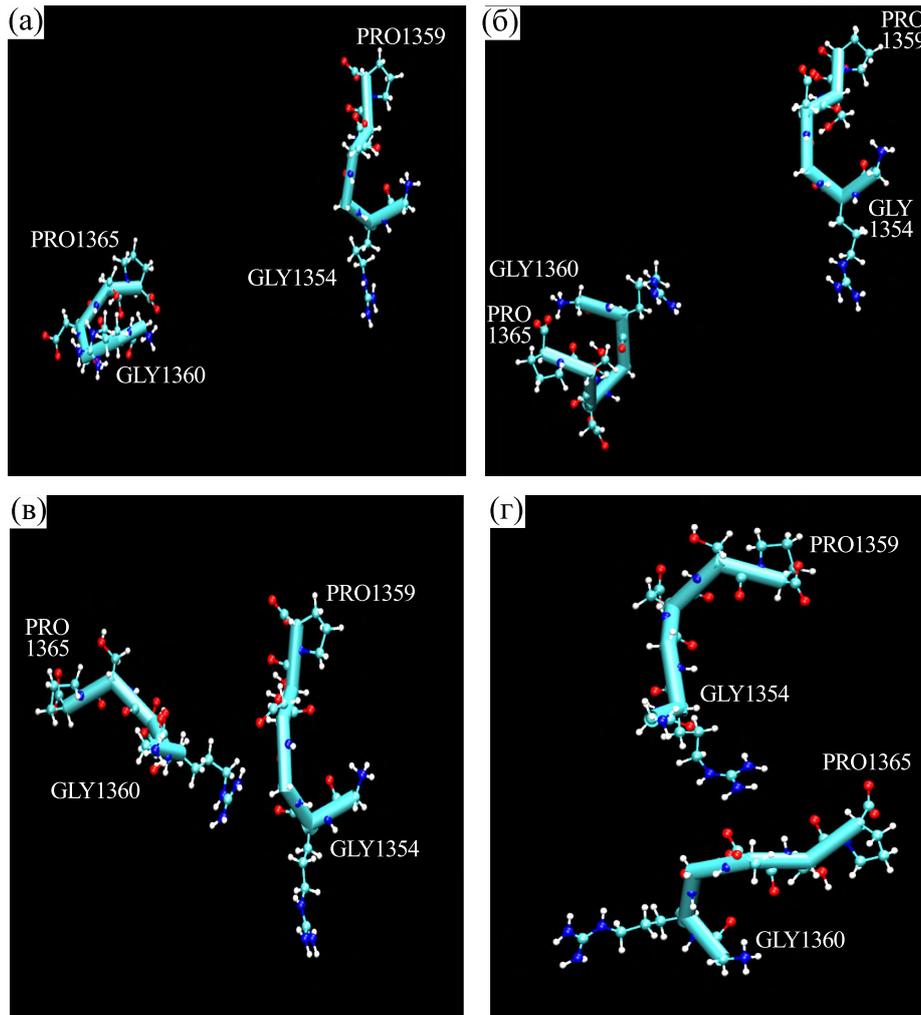


Рис. 12. Последовательные картины процесса взаимодействия RGD-пептидов (RGD-1 и RGD-2) в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрина как результат естественного (самопроизвольного) динамического диффузионного встраивания RGD-пептида извне области рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Показаны конфигурационные состояния: (а) – $t = 0$, (б) – $t = 10$ нс, (в) – $t = 80$ нс, (г) – $t = 100$ нс. Два RGD-пептида в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в итоге встраиваются параллельно по отношению друг к другу внутри белкового мешка из аминокислотных остатков, указанных на рис. 10а.

RGD-1, находящийся внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, остается локализованным в течение всего периода динамических изменений. Другой же пептид, RGD-2, изначально находится вне рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, может свободно диффундировать по всей области ячейки моделирования и, таким образом, естественным образом вступает в контакт и связывается с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином в той же области расположения, как и RGD-1, – внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Примечательным, однако, является тот факт, что встраиваемый извне пептид RGD-2 при сближении с пептидом RGD-1 ориентирован перпендикулярно, однако затем, в силу пространственной струк-

туры, особенности или природы «белкового мешка» будет ориентироваться параллельно пептиду RGD-1 (см. рис. 10 и схему представления пептидов RGD-1 и RGD-2 на рис. 11). Данный факт может иметь важное значение с точки зрения «фармакологических» перспектив, а именно, понимания атомно-молекулярных механизмов специфичности и связывания RGD-пептидов с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, прогнозирования функциональных аспектов процессов взаимодействия фармакологической пары «вектор–рецептор» («RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрина») для целей специфической доставки лекарств в опу-

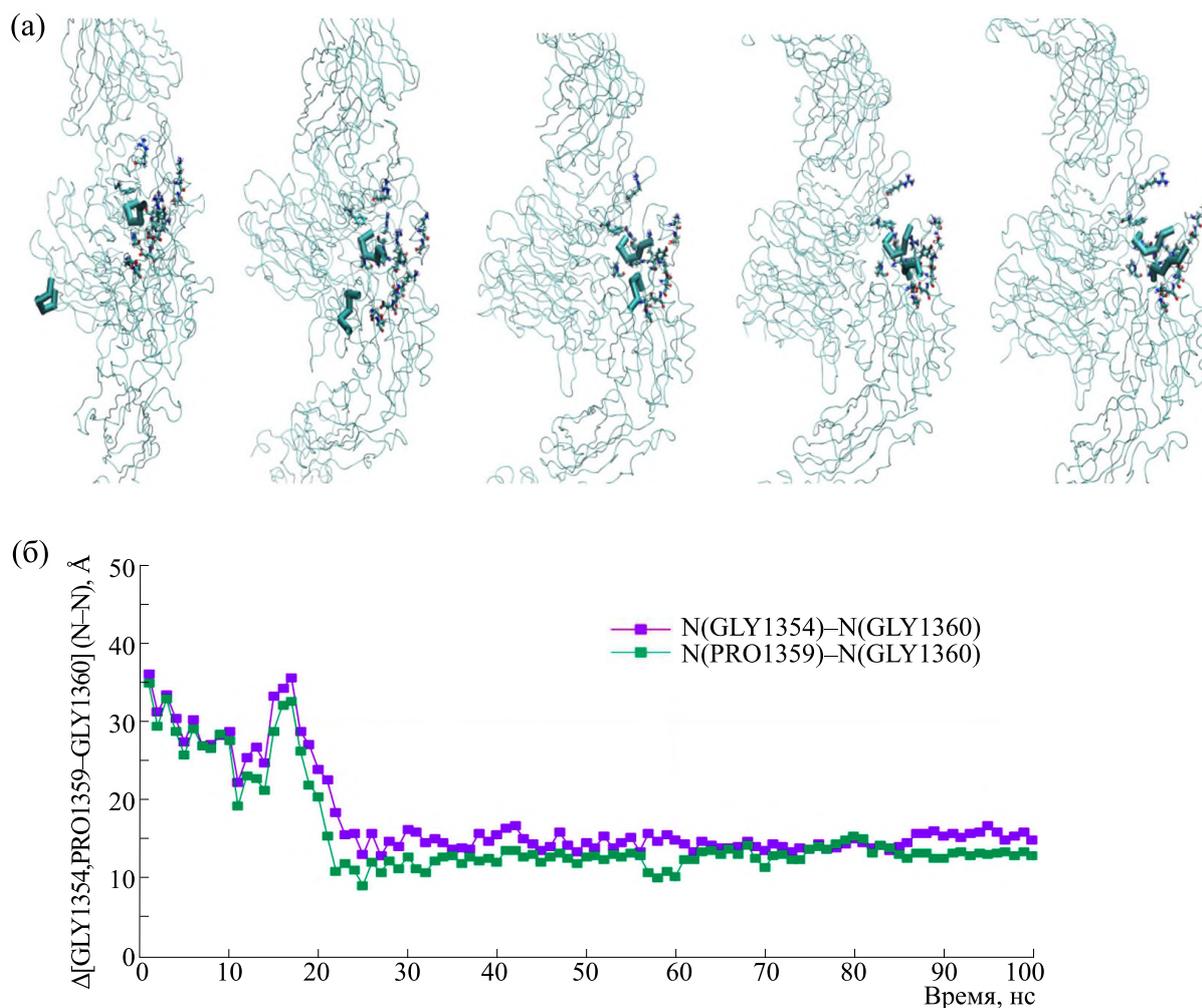


Рис. 13. (а) – Специфичность связывания и ориентационные особенности пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 внутри пространственной структуры рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в исходном ($t = 0$), промежуточных и конечном ($t = 100$ нс) релаксированных состояниях (вид сбоку); (б) – динамика расстояний между пептидами $\Delta[\text{RGD-1 (GLY, PRO)} - \text{RGD-2 (GLY, PRO)}]$.

холь на основе компьютерного МД-дизайна и моделирования белковой структуры.

На рис. 12 приведены четыре последовательных снимка конфигурационных состояний пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 в динамическом процессе их взаимодействия с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Молекулярные конфигурации RGD-пептидов, как результат естественного (самопроизвольного) динамического диффузионного встраивания RGD-2 пептида извне с пептидом RGD-1 внутри области рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, показаны для временных состояний $t = 0$, 10, 80 и 100 нс. При этом указаны пространственные положения и трансформации структур от начальных (GLY) до конечных (PRO) аминокислот-

ных остатков в пептидных цепях. Приведенные на рис. 12а–г конфигурационные картинки демонстрируют, как два RGD-пептида в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в итоге встраиваются параллельно по отношению друг к другу внутри белкового мешка, показанного на рис. 10.

По приведенной на рис. 11 схеме было вычислено распределение всевозможных расстояний между пептидами $\Delta[\text{RGD-1 (GLY, PRO)} - \text{RGD-2 (GLY, PRO)}]$, результаты представлены с помощью диаграмм расстояний на рис. 13 и 14.

МД-результаты, приведенные на рис. 13 и 14, также демонстрируют релаксированные пространственные ориентации пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 внутри структуры рецептора

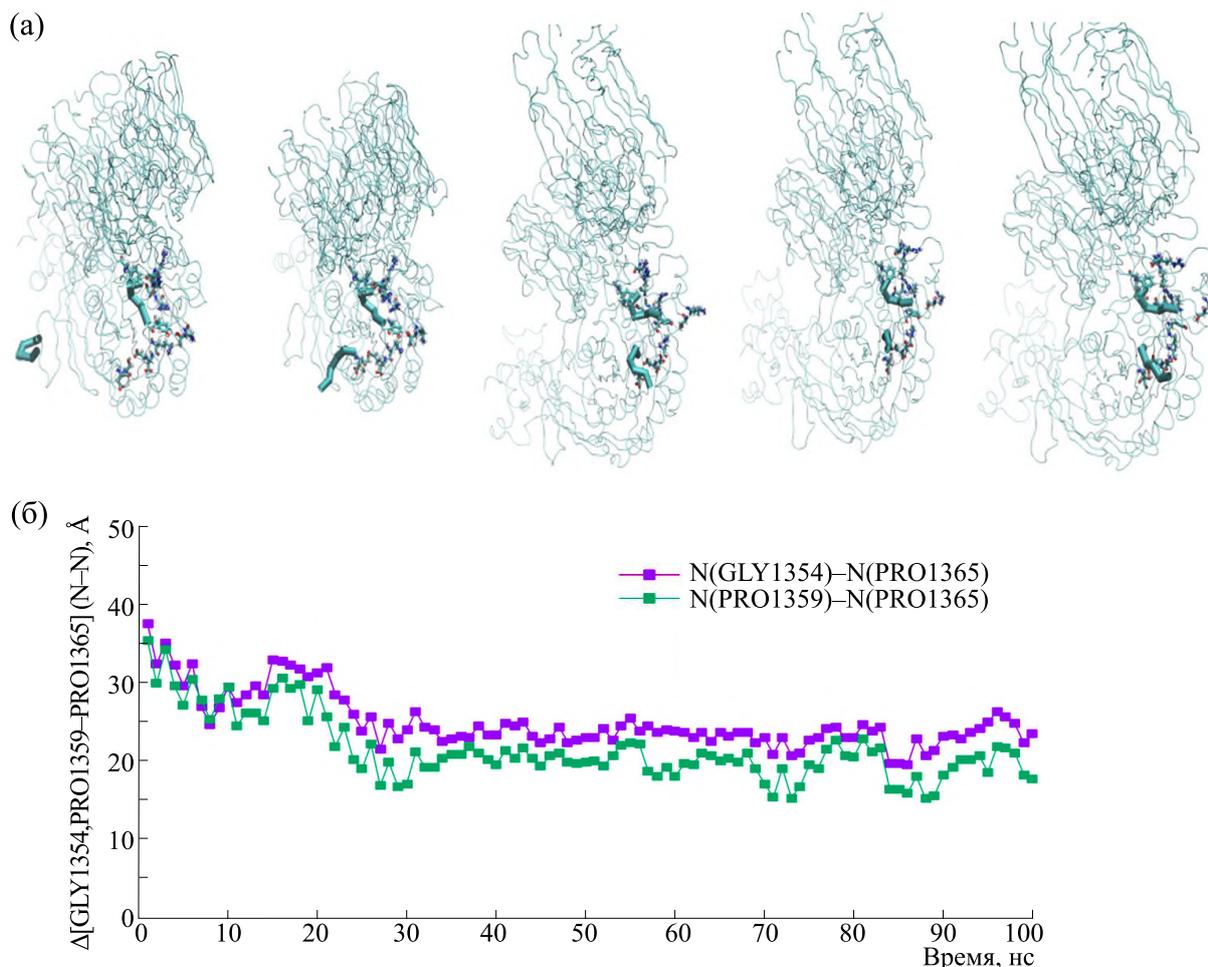


Рис. 14. (а) – Специфичность связывания и ориентационные особенности пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 внутри пространственной структуры рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в исходном ($t = 0$), промежуточных и конечном ($t = 100$ нс) релаксированных состояниях (вид сверху); (б) – динамика расстояний между пептидами $\Delta[\text{RGD-1 (GLY, PRO) – RGD-2 (GLY, PRO)}]$.

$\alpha_v\beta_3$ -интегрина. При этом пептид RGD-2 извне рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина в процессе свободного диффузионного перемещения встраивается в итоге почти параллельно пептиду RGD-1 в течение длительных 100-наносекундных взаимодействий и динамических изменений. Диаграммы распределения пространственных расстояний на рис. 13 и 14 указывают на «плотное» встраивание внешнего RGD-2 пептида к пептиду RGD-1, локализованному внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин.

На рис. 15 сравнительные молекулярные конфигурации пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 в структуре рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин показаны в исходном ($t = 0$) и конечном ($t = 100$ нс) релаксированных состояниях (вид сбоку и сверху).

Рис. 15 иллюстрирует особенности специфичности связывания и ориентаций пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 внутри пространственной структуры рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены вычислительные МД-расчеты процессов взаимодействия фармакологической пары «вектор–рецептор» для моделирования перспективных механизмов и процессов специфической доставки лекарств в опухоль. В результате длительных (в течение 100 нс) МД-расчетов получены конфигурационные состояния и определены пространственные положения системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, сольватированный водой (модель TIP3P)». Из срав-

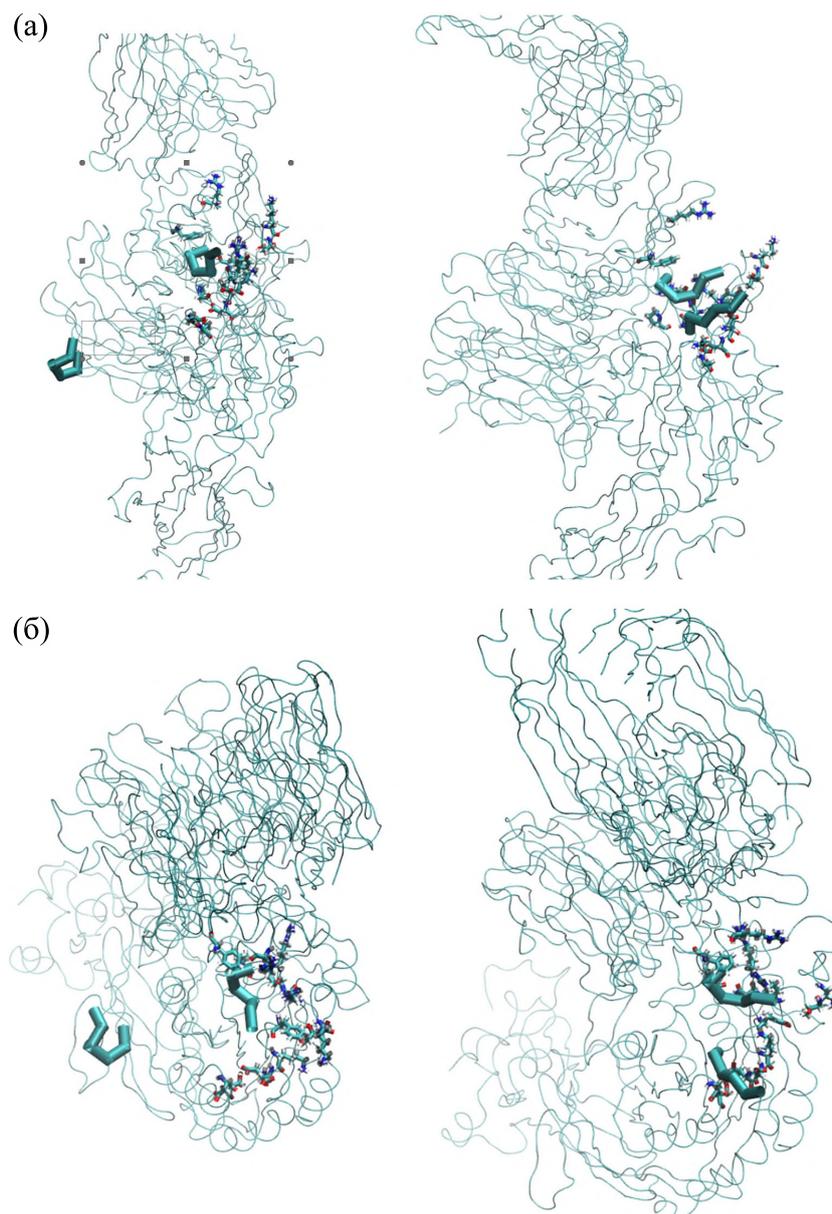


Рис. 15. Специфичность связывания и ориентационные особенности пептидных векторов RGD-1 и RGD-2 внутри пространственной структуры рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина: (а) – вид сбоку, (б) – вид сверху. Слева – исходное состояние ($t = 0$), справа – конечное релаксированное состояние ($t = 100$ нс).

нительного МД-анализа конфигурационных состояний системы «RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрина» идентифицированы пространственные положения двух RGD-пептидов, находящихся вне и внутри рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина. Вычислены и сравнены диаграммы расстояний этих RGD-пептидов. Конфигурационные картинки и диаграммы расстояния взаимодействия пептидов RGD-1,2 с $\alpha_v\beta_3$ -интегрином демонстрируют осо-

бенности естественного контакта и специфичного связывания на атомно-молекулярном уровне.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках совместной исследовательской программы ОИЯИ – Государственный университет «Дубна». МД-расчеты проводились на серверах Гетерогенной платформы «HUBriLIT» Многофункционального информа-

ционно-вычислительного комплекса (МИВК) Лаборатории информационных технологий им. М.Г. Мещерякова в ОИЯИ.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 1024011000011-7-1.4.2;3.5.2 «Конъюгаты борсодержащих квантовых точек с биовекторами для диагностики и бор-нейтронозахватной терапии поверхностных злокачественных опухолей (ФЕЕМ-2024-0011)»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang Q., Radvak P., Lee J., Xu Y., Cao-Dao V., Zheng W., Chen C. Z., Xie H., and Ye Y. Mitoxantrone modulates a heparan sulfate-spike complex to inhibit SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.*, **12** (1), 6294 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-10293-x
- Направленный транспорт лекарственных веществ (тематический выпуск). *Рос. хим. журнал (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*, **56**, 1–162 (2012).
- Di Cristo L., Grimaldi B., Catelani T., Vazques E., Pompa P. P., and Sabella S. Repeated exposure to aerosolized graphene oxide mediates autophagy inhibition and inflammation in a three-dimensional human airway model. *Mater. Today Bio.*, **6**, 100050 (2020). DOI: 10.1016/j.mtbio.2020.100050
- Yun Y. H., Lee B. K., and Park K. Controlled drug delivery: Historical perspective for the next generation. *J. Control. Release*, **219**, 2–7 (2015). DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.10.005
- Mendes R. G., Bachmatiuk A., Büchner B., Cuniberti G., and Rümmele M. H. Carbon nanostructures as multifunctional drug delivery platforms. *J. Mater. Chem. B*, **1** (4), 401–428 (2013). DOI: 10.1039/c2tb00085g
- Khusenov M. A., Dushanov E. B., Kholmurodov Kh. T., Zaki M. M., and Sweilam N. H. On correlation effect of the van-der-waals and intramolecular forces for the nucleotide chain - metallic nanoparticles - Carbon nanotube binding. *Open. Biochem. J.*, **10**, 17–26 (2016). DOI: 10.2174/1874091X01610010017
- Каныгин В. В., Кичигин А. И., Губанова Н. В. и Таскаев С. Ю. Возможности бор-нейтронозахватной терапии в лечении злокачественных опухолей головного мозга. *Вестн. рентгенологии и радиологии*, № 6, 36–42 (2015). DOI: 10.20862/0042-4676-2015-0-6-142-142
- Taskaev S., Bessmeltsev V., Bikchurina M., Bykov T., Kasatov D., Kolesnikov I., Nikolaev A., Oks E., Ostreinov G., Savinov S., Shuklina A., Sokolova E., and Yushkov G. Measurement of the $^{10}\text{B}(d,\alpha^0)^8\text{Be}$, $^{10}\text{B}(d,\alpha^1)^8\text{Be}^*$, $^{10}\text{B}(d,p^2)^9\text{Be}^*$, $^{11}\text{B}(d,\alpha^0)^9\text{Be}$, and $^{11}\text{B}(d,\alpha^2)^9\text{Be}^*$ reactions cross-sections at the deuteron energies up to 2.2 MeV. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res., Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, **557**, 165527 (2024).
- Kasatov D. A., Kolesnikov Y. A., Konovalova V. D., Porosev V. V., Sokolova E. O., Shchudlo I. M., and Taskaev S. Y. Development of a system for forming a beam of cold neutrons for the VITA accelerating neutron source. *Phys. Particles Nucl. Lett.*, **21** (3), 404–409 (2024).
- Taskaev S., Bessmeltsev V., Bikchurina M., Bykov T., Kasatov D., Kolesnikov I., Nikolaev A., Oks E., Ostreinov G., Savinov S., Shuklina A., Sokolova E., and Yushkov G. Measurement of the $^{11}\text{B}(p,\alpha^0)^8\text{Be}$ and the $^{11}\text{B}(p,\alpha^1)^8\text{Be}^*$ reactions cross-sections at the proton energies up to 2.2 MeV. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res., Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, **555**, 165490 (2024).
- Case D. A., Cheatham T. E. 3rd, Darden T., Gohlke H., Luo R., Merz K. M. Jr., Onufriev A., Simmerling C., Wang B., and Woods R. J. The Amber biomolecular simulation programs. *J. Comput. Chem.*, **26** (16), 1668–1688 (2005). DOI: 10.1002/jcc.20290
- Case D. A., Aktulga H. M., Belfon K., Cerutti D. S., Cisneros G. A., Cruzeiro V. W. D., Forouzesheh N., Giese T. J., Götz A. W., Gohlke H., Izadi S., Kasavajhala K., Kaymak M. C., King E., Kurtzman T., Lee T. S., Li P., Liu J., Luchko T., Luo R., Manathunga M., Machado M. R., Nguyen H. M., O'Hearn K. A., Onufriev A. V., Pan F., Pantano S., Qi R., Rahnamoun A., Risheh A., Schott-Verdugo S., Shajan A., Swails J., Wang J., Wei H., Wu X., Wu Y., Zhang S., Zhao S., Zhu Q., Cheatham T. E. 3rd, Roe D. R., Roitberg A., Simmerling C., York D. M., Nagan M. C., and Merz K. M. Jr. AmberTools. *J. Chem. Inf. Model.*, **63** (20), 6183–6191 (2023). DOI: 10.1021/acs.jcim.3c01153
- Lee T. S., Cerutti D. S., Mermelstein D., Lin C., LeGrand S., Giese T. J., Roitberg A., Case D. A., Walker R. C., and York D. M. GPU-Accelerated molecular dynamics and free energy methods in Amber18: Performance enhancements and new features. *J. Chem. Inf. Model.*, **58** (10), 2043–2050 (2018). DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00462
- Models in bioscience and materials research: Molecular dynamics and related techniques*. Ed. by Kh. Kholmurodov (Nova Science Publ. Ltd., 2013).
- Computational Materials and Biological Sciences*. Ed. by Kh. Kholmurodov (Nova Science Publ. Ltd., 2015).
- PDB ID: 3ZE2. DOI: 10.2210/pdb3ZE2/pdb

Molecular Dynamic Modeling of Pharmacological Vector-Receptor Pairs for Specific Drug Delivery to the Tumor: Atomic-Molecular Mechanisms of RGD-Peptide Embedding in the $\alpha_v\beta_3$ -Integrin Receptor

I.A. Baigunov*, Kh.T. Kholmurodov*, **, ***, ****, M.A. Khusenzoda*****, E.D. Gribova*, N.A. Polotnyanko*, I.V. Mukhina*, P.P. Gladyshev*, *****, and A.A. Lipengolts*****

*Department of Chemistry, New Technologies and Materials, Dubna State University, Universitetskaya ul. 19, Dubna, Moscow Region, 141980 Russia

**Frank Laboratory of Neutron Physics, Joint Institute for Nuclear Research, ul. Joliot Curie 10, Dubna, Moscow Region, 141980 Russia

***Department of Fundamental Nuclear Interactions, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

****S.U. Umarov Physical-Technical Institute, prosp. Aini 299/1, Dushanbe, 734063, Republic of Tajikistan

*****Tajik Technical University named after academician M. Osimi, ul. Acad. Radjabovych 10, Dushanbe, 734042 Republic of Tajikistan

*****Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, Bolshoy prosp. V.O. 31, St. Petersburg, 199004 Russia

*****National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation, Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478 Russia

In this work, computer-based molecular dynamics studies of the interaction of the pharmacological pair “vector–receptor” have been carried out to model promising mechanisms and processes of specific drug delivery to the tumor. The purpose of these computational molecular dynamic calculations is to study the interaction processes and determine the spatial positions of the RGD peptide + $\alpha_v\beta_3$ -integrin receptor system, which is solvated with water. The configuration positions of the RGD-peptide + $\alpha_v\beta_3$ -integrin system in 100 ns relaxed states were obtained from molecular dynamic modeling. In this case, two RGD peptides were modeled located outside and inside the $\alpha_v\beta_3$ -integrin receptor. One of the two RGDs is a peptide of the original PDB file localized inside the $\alpha_v\beta_3$ -integrin receptor. The other RGD peptide is located outside the receptor in its initial position, freely diffuses throughout the entire area of the modeling cell, and naturally comes into contact and binds to $\alpha_v\beta_3$ -integrin.

Keywords: molecular dynamics, pharmacological “vector–receptor” pair, RGD-peptide, receptor, $\alpha_v\beta_3$ -integrin