

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра молекулярной биологии**

Аннотация к дипломной работе

**ЖИЛКО
МАКСИМ ОЛЕГОВИЧ**

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА ОЛИГОПЕПТИДНЫХ
АНАЛОГОВ С-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА АРГИНИН-
ВАЗОПРЕССИНА**

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Пустюльга Е.С.

Минск, 2024

РЕФЕРАТ

Дипломная работа объемом 43 страницы содержит 11 рис., 2 табл., 109 источников литературы.

Ключевые слова: аргинин-вазопрессин, АВП, молекулярное моделирование, молекулярная динамика, активация G-белок связанного рецептора

Объект исследования: аргинин-вазопрессин (АВП), С-концевой фрагмент АВП, аналоги С-концевого фрагмента АВП, рецептор V1a

Цель: исследование биологической активности аналогов С-концевого фрагмента АВП

Методы исследования: биоинформатические (молекулярное моделирование (докинг), молекулярная динамика, анализ связей и взаимодействий)

В результате проведения молекулярного моделирования (докинга) и молекулярной динамики АВП, С-концевого фрагмента АВП и его аналогов с рецептором V1a, а также анализа результатов моделирования *in silico* было установлено:

1. Посредством молекулярного моделирования (докинга) получены энергии взаимодействия АВП, С-концевого фрагмента АВП и его аналогов с рецептором V1a, а также выявлены наиболее оптимальные конформации лигандов для дальнейшего проведения молекулярной динамики. Было обнаружено, что соединения *D*Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂, Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ и Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ обладают большей силой связывания с рецептором V1a по сравнению с С-концевым фрагментом АВП.

2. В ходе молекулярной динамики была подтверждена стабильность комплексов лиганд-рецептор, полученных с использованием молекулярного моделирования (докинга). При анализе конформационных изменений рецептора V1a была показана способность соединений *D*Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂, Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ и Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ активировать этот рецептор.

3. Исходя из сравнения анализа результатов экспериментов *in silico* и *in vivo* были сделаны предположения о выраженности ноотропных свойств у аналогов С-концевого фрагмента, а также потенциальных механизмах их действия на рецептор V1a. Так, соединения Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂, *D*Ser-Pro-*D*Arg-Gly-NH₂ и Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ не проявляют ноотропную активность и потенциально могут являться антагонистами рецептора V1a, *D*Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ проявляет антидепрессантную активность по механизму, который не связан с рецептором V1a. *D*Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂, Trp-

Pro-Arg-Gly-NH₂ и Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ являются потенциальными агонистами рецептора V1a и обладают ноотропной активностью

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца аб'ёмам 43 старонак змяшчае 11 мал., 2 табл., 109 крыніц літаратуры.

Ключавыя словы: аргінін-вазопресин, АВП, малекулярнае мадэляванне, малекулярная дынаміка, актывацыя G-бялок звязанага рэцэптара

Аб'ект даследавання: аргінін-вазопресин (АВП), С-канцавы фрагмент АВП, аналагі С-канцавога фрагмента АВП, рэцэптар V1a

Мэта: даследаванне біялагічнай актыўнасці аналагаў С-канцавога фрагмента АВП

Метады даследавання: біяінфарматычныя (малекулярнае мадэляванне (докінг), малекулярная дынаміка, аналіз сувязяў і узаемадзеянняў)

У выніку правядзення малекулярнага мадэлявання (докінга) і малекулярнай дынамікі АВП, С-канцавога фрагмента АВП і яго аналагаў з рэцэптарам V1a, а таксама аналізу вынікаў мадэлявання *in silico* было ўстаноўлена:

1. Пасродкам малекулярнага мадэлявання (докінга) атрыманы энергіі ўзаемадзеяння АВП, С-канцавога фрагмента АВП і яго аналагаў з рэцэптарам V1a, а таксама выяўлены найбольш аптымальныя канфармацыі лігандов для далейшага правядзення малекулярнай дынамікі. Было выяўлена, што злучэння D-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂, Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ і Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ валодаюць большай сілай звязвання з рэцэптарам V1a у параўнанні з 3-канцавым фрагментам АВП: розніца ў энергіях ўзаемадзеяння С-канцавога фрагмента АВП з D-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂ складае 0,5 ккал/моль, з Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂ – 0,8 ккал/моль, з Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ – 1,30 ккал/моль і з Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ – 1,20 ккал/моль.

2. У ходзе малекулярнай дынамікі была пацверджана стабільнасць комплексаў ліганд-рэцэптар, атрыманых з выкарыстаннем малекулярнага мадэлявання (докінга). Пры аналізе канформацыйных змяненняў рэцэптара V1a была паказана здольнасць злучэнняў D-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂, Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ і Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ актываваць гэты рэцэптар.

3. Зыходзячы з параўнання аналізу вынікаў эксперыментаў *in silico* і *in vivo* былі зроблена здагадка аб выяўленасці ноотропных уласцівасцяў у аналагаў 3-канцавога фрагмента, а таксама патэнцыйных механізмах іх дзеяння на рэцэптар V1a. Так, злучэння Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂, D-Ser-Pro-D-Arg-Gly-NH₂ і Met-Pro-Arg-Gly-NH₂ не праяўляюць ноотропную актыўнасць і патэнцыйна могуць з'яўляцца антаганістамі рэцэптара V1a, D-Met-Pro-Arg-

NH₂ проявляє антыдепресантну активність за механізмом, який не зв'язаний з рецепторами V1a. D-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂, Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ і Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ з'являються потенційними агоністами рецептора V1a і володіють ноотропною активністю.

ABSTRACT

The thesis with a volume of 43 pages contains 11 figures, 2 tables, 109 sources of literature.

Keywords: arginine-vasopressin, AVP, molecular modeling, molecular dynamics, activation of the G-protein coupled receptor

Object of the study: arginine-vasopressin (AVP), C-terminal fragment of AVP, analogues of C-terminal fragment of AVP, receptor V1a

Purpose: determine the biological activity of analogues of the C-terminal fragment of AVP

Research methods: bioinformatics (molecular modeling (docking), molecular dynamics, analysis of bonds and interactions)

As a result of molecular modeling (docking) and molecular dynamics of AVP, the C-terminal fragment of AVP and its analogues with the V1a receptor, as well as analysis of the results of *in silico* modeling, there was established:

1. By means of molecular modeling (docking), the interaction energies of AVP, the C-terminal fragment of AVP and its analogues with the V1a receptor were obtained, and the most optimal ligand conformations for further molecular dynamics were identified. It was found that the compounds *DSer-Pro-Arg-Gly-NH₂*, *Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂*, *Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂* and *Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂* have a greater binding force to the V1a receptor compared to the C-terminal fragment of the AVP: the difference in the interaction energies of the C-terminal fragment of AVP with *DSer-Pro-Arg-Gly-NH₂* is 0.5 kcal/mol, with *Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂* – 0.8 kcal/mol, with *Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂* – 1.30 kcal/mol and with *Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂* – 1,20 kcal/mol.

2. In the course of molecular dynamics, the stability of ligand-receptor complexes obtained using molecular modeling (docking) was confirmed. The ability of the compounds *DSer-Pro-Arg-Gly-NH₂*, *Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂*, *Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂* and *Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂* to activate this receptor was shown in the analysis of conformational changes in the V1a receptor.

3. Based on a comparison of the analysis of the results of experiments *in silico* and *in vivo*, an assumption was made about the severity of nootropic properties in analogues of the C-terminal fragment, as well as the potential mechanisms of their action on the V1a receptor. Thus, the compounds *Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂*, *DSer-Pro-DArg-Gly-NH₂* and *Met-Pro-Arg-Gly-NH₂* do not exhibit nootropic activity and can potentially be antagonists of the V1a receptor, *DMet-Pro-Arg-Gly-NH₂* exhibits antidepressant activity by a mechanism that it is not associated with the V1a receptor. *DSer-Pro-Arg-Gly-NH₂*, *Phe-Pro-Arg-Gly-NH₂*,

Trp-Pro-Arg-Gly-NH₂ and Tyr-Pro-Arg-Gly-NH₂ are potential agonists of the V1a receptor and have nootropic activity.