

**МОДЕЛИРОВАНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ОЛИГОПЕПТИДОВ,
СВЯЗЫВАЮЩИХ КОМПОНЕНТ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА C1Q****Д.А. Макаревич, С.Д. Бруякин***Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск
demkarevich@yandex.ru*

Результаты исследований последних лет указывают на проблему чрезмерной активации системы комплемента по классическому пути, которая приводит к запуску различных патологических процессов. Так активация по классическому пути усугубляет или инициирует: реакцию отторжения трансплантата, после пересадок органов и тканей; развитие поражений органов и систем при миастении Гравис и других аутоиммунных заболеваниях; потенцирует патологические механизмы холодовой аллергии [1-5]. Поэтому существует необходимость подавлять избыточную активацию системы комплемента по классическому пути для предотвращения развития этих патологических процессов. Для решения проблемы ингибирования существуют технологии получения моноклональных антител, предназначенных для ингибирования избыточной активации системы комплемента по классическому пути Sutilimab. Этот препарат представляет собой химерное человеческое антитело (Bioverativ, Sanofi). С 2018 Сутилимаб проходит III фазу клинических испытаний [6]. Однако для препаратов на основе моноклональных антител характерно наличие ряда недостатков: высокая стоимость, возможность развития иммунного ответа на препарат с последующим уменьшением его эффективности, индивидуальная непереносимость и другие. Поэтому перспективным направлением является поиск ингибиторов стартовой молекулы активации системы комплемента по классическому пути C1q. Олигопептидные ингибиторы – низкомолекулярные лиганды, лишённые перечисленных выше недостатков, характеризующиеся сходной связывающей способностью. Тримерный C1q обозначается как gC1q и может связываться с Fc-участками иммуноглобулинов G и M. Такое распознавание приводит к активации системы комплемента по классическому пути. Наиболее изученными лигандами C1q являются комплексы с IgG и IgM. Сродство между C1q и одной молекулой IgG низкое, однако на поверхности клеток мишеней IgG могут олигомеризоваться, обеспечивая многовалентное связывание C1q и запуск активации системы комплемента по классическому пути [7]. Поэтому для моделирования олигопептидов, ингибиторов молекулы C1q нами был выбран комплекс 6Z6V. В этом комплексе один мономер C1q из gC1q связывается с несколькими участками антитела C1qNb75. Такая характеристика комплекса позволяет предложить для молекулярного докинга небольшое количество структур и оценить степень связывания компонента C1q *in silico*.

Цель работы – молекулярный докинг олигопептидов, связывающих компонент системы комплемента C1q.

Материалы и методы. Анализ структуры 6Z6V (PDB: 6Z6V, 2,19 Å) и активного центра связывания ламового антитела C1qNb75 и молекулы C1q проводили с использованием вебсервиса Protein Interactions Calculator (PIC). В программе UCSF Chimera 1.15rc были сконструированы олигопептиды, представляющие собой участки антитела MEDI7814. Докинг перспективных олигопептидов с молекулой C1q проводили в UCSF Chimera 1.15rc с использованием AutoDock Vina 1.1.2.

Результаты. Изучение центра связывания комплекса c1q и ламового антитела (6Z6V) показало, что в непосредственном контакте со стороны ламового антитела принимают участие 4 участка представленных в таблице 1.

| Ламовое антитело C1qNb75 | Длина участка связывания с C1q | Аминокислотные остатки |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 1 участок | 8 | 52-60 |
| 2 участок | 4 | 102-105 |
| 3 участок | 3 | 32-34 |
| 4 участок | 5 | 72-76 |

С помощью сервиса PIC (Protein Interactions Calculator, Molecular Biophysics Unit, Indian Institute of Science, Bangalore) установлено наличие 2 гидрофобных взаимодействий менее 5 ангстрем (Å) с Ala 54 и Val, Pro цепи В C1q. Водородная связь между 55 Gly и Asp цепи В C1q с длиной связи 2,86 Å. Водородные связи (2,77 Å и 2,67 Å) между 103,104 Pro и Gly соответствуют Thr и His C1q. Взаимные водородные взаимодействия с длинами связи до 5 Å отмечены также для 59 His и 102 Thr C1q, 75 Asp и 129 Arg C1q, 32 Asn с 121 Asn C1q и 53 Thr с 116 Asp C1q. Установлено 3 ионных взаимодействия с длиной связи до 6 Å. Между 59 His и 116 Asp C1q, 2 взаимодействия с 73 и 75 Asp с 129 Arg C1q. На основе выявленных участков связывания антитела C1qNb75 предложены олигопептиды, предположительно являющиеся лигандами для связывания компонента системы комплемента C1q. *In silico* проведен скрининг связывания компонента C1q 21 олигопептидами. Для каждого олигопептида было получено 10 возможных вариантов связывания и в программе Chimera 1.15rc, рассчитаны значения RMSD l.b и RMSD u.b. для каждой позиции. Для дальнейших исследований *in vitro* были отобраны олигопептиды со средней энергией связывания ΔG ниже -5,5 kcal / mol. Выявлены наилучшие олигопептиды, участки антитела C1qNb75: PGW (Pro-Gly-Trp) (103-105 аминокислотные остатки антитела C1qNb75) с энергией связывания компонента C1q - 5,67 (5,4; 5,81); HYA (His-Tyr-Ala) (59-61 аминокислотные остатки антитела C1qNb75) с энергией - 5,52 (5,39; 5,73) kcal / mol.

Выводы. Скрининг и молекулярный докинг *in silico* олигопептидов, составляющих активный центр связывания C1q и антитела C1qNb75, выявили 2 перспективные для дальнейших экспериментов по ингибированию активности C1q *in vitro* олигопептиды: PGW (Pro-Gly-Trp) и HYA (His-Tyr-Ala).

Список использованных источников

1. The production and secretion of complement component C1q by human mast cells / V. Schaarenburg [et al.] // Molecular immunology. 2016. – Vol. 78. – P. 164–170.
2. C1q: A fresh look upon an old molecule // N. M. Thielens [et al.] // Molecular immunology. 2017. – Vol. 89. – P. 73–83.
3. Howard, J. F. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction / J.F. Howard // Annals of the New York Academy of Sciences. 2017. – Vol. 1412, N.1. – P. 113–128.
4. Berentsen, S. Cold agglutinin disease / S. Berentsen // Hematology. 2016. – Vol.1. – P. 226–231.
5. Functional and structural characterization of a potent C1q inhibitor targeting the classical pathway of the complement system / N. S. Laursen [et al.] // Frontiers in Immunology. 2020. – Vol.11. – P.1-15.
6. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial / U. Jager [et al.] // Blood. 2019. – Vol.133. – P. 893–901.
7. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface / C.A. Diebold [et al.] // Science. 2014. – Vol. 343, N. 6176. – P.1260–1263.