



Физика, химия и науки о Земле

Journal homepage: www.icpes.ru



Молекулярная динамика взаимодействий фармакологических пар вектор-рецептор для моделирования перспективных механизмов и процессов специфической доставки лекарств в опухоль

Холмуродов Х.Т.^{1-4,*}, Хусензода М.А.⁵, Байгунов И.А.¹, Гладышев П.П.^{1,6}, Грибова Е.Д.¹, Полотнянко Н.А.¹, Мухина И.В.¹

¹ Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

² Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

³ Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴ Физико-технический институт им. С.У. Умарова Национальной академии наук Таджикистана, Душанбе, Таджикистан

⁵ Таджикский технический университет им. ак. М.С. Осими, Душанбе, Таджикистан

⁶ Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» - Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, Россия

* Автор для переписки: kholmirzo@gmail.com (Холмуродов Х.Т.).

DOI: _____

Поступила в редакцию 20.11.2025, принята к печати 29.11.2025, опубликована 27.12.2025

Ключевые слова:

молекулярная динамика,
фармакологическая пара вектор-
рецептор, RGD-пептида,
рецептор, $\alpha\beta\beta$ -интегрин

АННОТАЦИЯ

В настоящей работе проведены компьютерные молекулярно-динамические (МД) исследования процессов взаимодействия фармакологической пары «ВЕКТОР-РЕЦЕПТОР» для моделирования перспективных механизмов и процессов специфической доставки лекарств в опухоль. Целью настоящих вычислительных МД-расчетов являются процессы взаимодействия и определение пространственных положений системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\beta\beta$ -интегрин, сольватированного водой. Из МД-моделирования получены конфигурационные положения системы RGD-пептид + $\alpha\beta\beta$ -интегрин в 100 нс релаксированных состояний. При этом были смоделированы два RGD-пептида находящимися вне и внутри рецептора $\alpha\beta\beta$ -интегрин. Один из двух RGD представляет собой пептид исходного файла PDB, локализованный внутри рецептора $\alpha\beta\beta$ -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 $\alpha\beta\beta$ -интегрином.

ВВЕДЕНИЕ

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». Также описаны существующий и используемый в бор-нейтрон-захватной-терапии (БНЗТ) механизм аминокислотного транспорта через LAT1 рецептор. 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 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 $\alpha\beta3$, 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»:

Таблица 1. Пара RGD -интегрин $\alpha\beta3$

Вектор	Рецептор
RGD (пептид, содержащий последовательность аминокислот – L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота)	<u>Интегрин $\alpha\beta3$</u>

Здесь, $\alpha\beta3$ – интегрин, рецептор витронектина, маркер опухолевого неоангиогенеза, который состоит из двух частей: integrin alpha V и integrin beta 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 $\alpha\beta3$ – интегринам. Предлагается расчетно оценить связывание RGD как с мышинными, так и с человеческими $\alpha\beta3$ – интегринами. То же самое относится и к другим возможным путям специфической доставки бора в опухоль.

Также в качестве сравнения предлагается оценить специфичность единственного используемого в настоящее время механизма доставки бора – при помощи аминокислотного транспорта через LAT1 рецептов (таблица 2):

Таблица 2. Способы доставки бора

Вектор	Рецептор
RGD (пептид, содержащий последовательность аминокислот – L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота)	<u>интегрин $\alpha\beta3$</u>
folic acid	folate receptors <u>FR- α (опухолевый маркер)</u> FR- β
boron phenylalanine	amino acid transporters: • <u>LAT1</u> <u>(преимущественно)</u> • LAT2 • ATB(0,+)

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 биологических науках, при компьютерном проектировании новых материалов и лекарств [1-6]. Исходный файл базы данных белков PDB (Protein Data Bank) представляет собой 3ZE2 (Integrin alphaIIb beta3 headpiece and RGD peptide complex; PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb3ZE2/pdb>). Вышеназванная молекулярная структура состоит из нескольких цепей (MOL_ID: 1; CHAIN: A, C; FRAGMENT: RESIDUE 32-488; MOL_ID: 2; CHAIN: B, D; FRAGMENT: RESIDUES 27-498; ...) содержащие пептиды (MOL_ID: 5; MOLECULE: RGD PEPTIDE; CHAIN: I, J; ... ORGANISM_SCIENTIFIC: HOMO SAPIENS; HUMAN; CHINESE HAMSTER) (рисунок 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 («pmemd.cuda») и направлен на специфичность или связывание системы RGD-пептида с рецептором $\alpha\beta3$ -интегрин. Данные МД-анализа обеспечивают локализацию и конформацию RGD-пептида в области связывания с рецептором $\alpha\beta3$ -интегрином на атомно-молекулярном уровне. Стоит отметить, что в современной науке о жизни актуальны вопросы изучения пептид-белок и белок-белковых взаимодействий, взаимодействия мембран, рецепторов и ферментов с коферментами, пептидами и субстратами, с учетом различных химических 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.

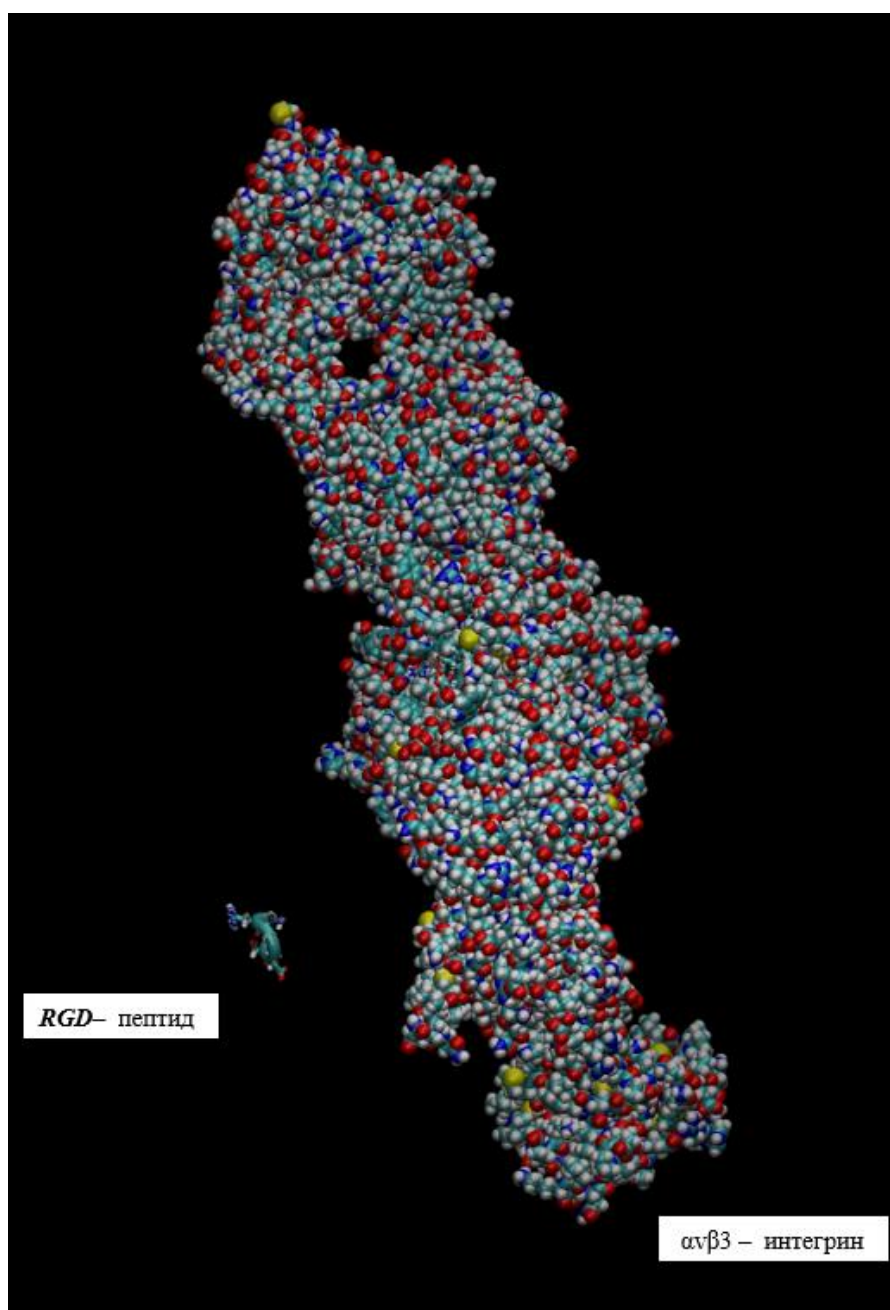


Рисунок 1 - Общий вид пары RGD–интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{3}$. Рецептор $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ – интегрин (справа) и небольшой пептид, содержащий RGD последовательность аминокислот (L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота) (слева)

В этом разделе мы представляем описание основных параметров и алгоритмов, используемых в компьютерном МД-моделировании. В этом 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 (GPU=(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 [2].

Расчеты проводились на серверах Гетерогенной платформы «HybriLIT» Многофункционального информационно-вычислительного комплекса (МИВК), Лаборатории информационных технологий им. М.Г. Мещерякова Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ, г. Дубна). 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. 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 Гб 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.

Мы реализовали основные производственные модели МД (CPU/GPU) (также общие со многими другими типами моделирования) для идентификатора PDB: 3ze2; DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb3ZE2/pdb>.

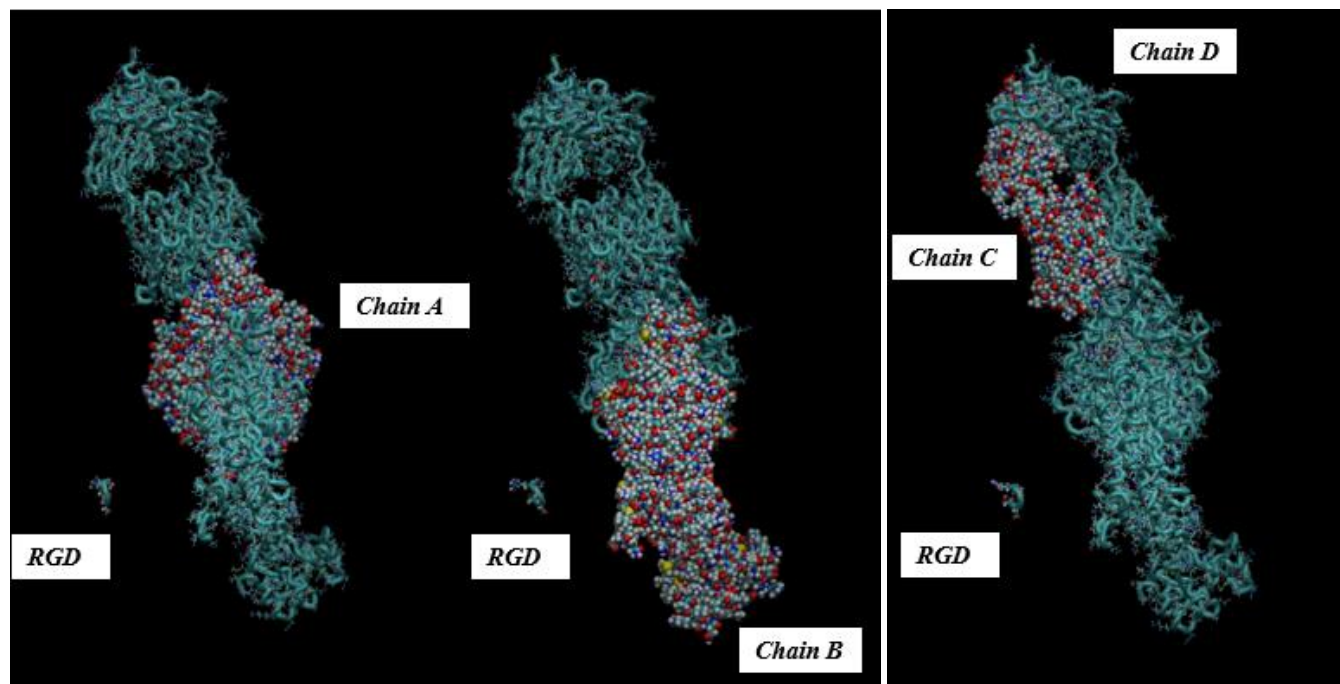


Рисунок 2 - Общий вид пары RGD–интегрин $\alpha_v\beta_3$. Указаны в рецепторе $\alpha_v\beta_3$ – интегрина структурные петли A, B, C D и RGD–пептид, содержащий последовательность аминокислот (L-аргинин, глицин, L-аспарагиновая кислота)

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Вычислительные МД-расчеты, построение моделей и особенности производительности Amber/GPU с управлением давлением

Мы использовали моделирование МД с кодом Amber 18 (среда CPU/GPU). МД-моделирование на молекулярной системе RGD-пептид + рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин + вода (см. ниже рис. 3(а-б)) проводилось в три этапа: минимизация энергии, процедуры NVT и NPT-релаксации. Подготовительные этапы (минимизация энергии, уравнивание NVT и NPT) выполнены 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 периодическим 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. ниже визуализационные картинки, снимки исходных моделей на рис. 3(а-с) и 4(а-с)).

МД-расчеты с включенным алгоритмом SHAKE для связей с водородом, без оценки силы связей с водородом и термостатом Ланжевена, были проведены при температуре $T = 303$ К. Использовались 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.

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 до 300 К на некоторых начальных этапах моделирования (2,0 нс) с целевой температурой 300 К. Мы сохраняли 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 $\alpha\beta 3$ -интегрин + вода) при целевой температуре 300 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.

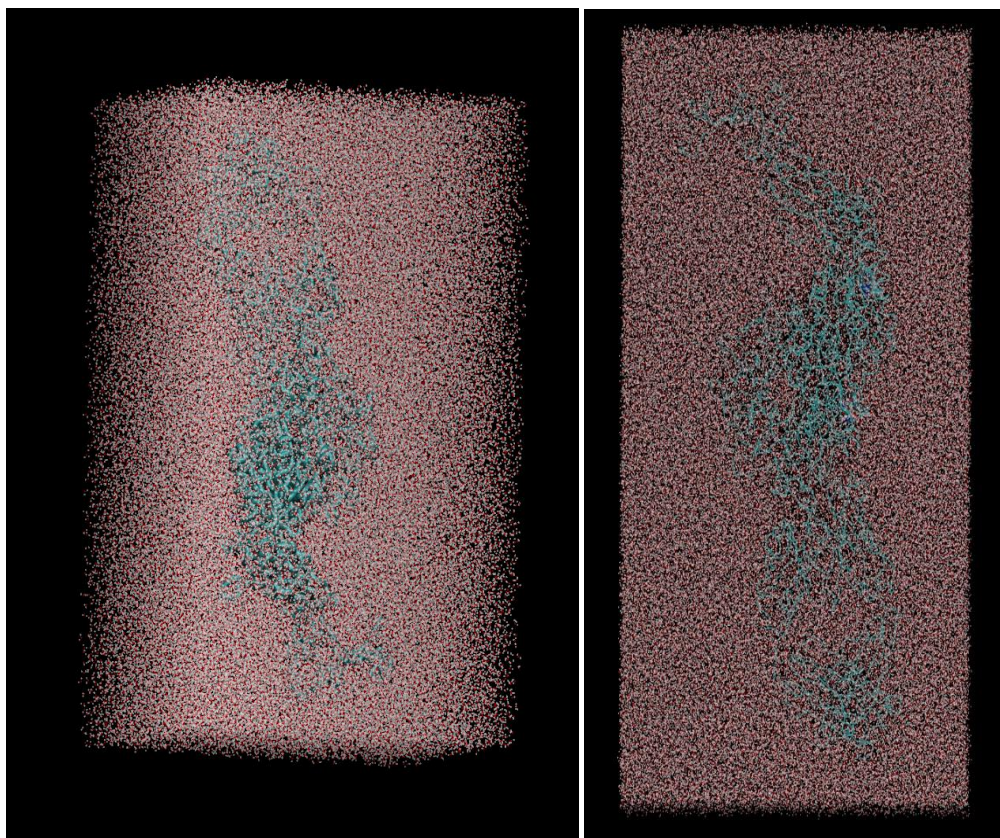


Рисунок 3 – Исходная система, RGD-пептид + рецептор $\alpha\beta 3$ -интегрин, сольватированный водой (моделью TIP3P) для последующих МД-расчетов

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты МД-расчетов представлены на рисунке 4-6. Сравнение пространственных положений системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин, сольватированного водой TIP3P из расчетов МД - в исходном (а) состоянии системы ($t=0$) и при $t=10-90$ нс релаксированных состояний. При этом были смоделированы два RGD-пептида, находящихся вне и внутри рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин. Один из двух RGD представляет собой пептид исходного файла PDB, локализованный внутри рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин. Другой RGD-пептид в исходном положении находится вне области внутри рецептора, свободно диффундирующий по всей области ячейки моделирования и естественным образом вступающий в контакт и связывание с $\alpha\beta 3$ -интегрином.

В процессе динамических изменений на длительном интервале времени от нуля до 100 наносекунд (50-миллионов шагов интегрирования уравнений движений – для нескольких выше описанных моделей) получены картины сравнения множественных пространственных конфигураций системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин, сольватированный водой TIP3P. Следует отметить, что МД-расчеты указывают на медленный длительный процесс релаксации всей системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин, результатами которых являются определение пространственных положений RGD-пептидов их специфичного связывания в рецепторе $\alpha\beta 3$ -интегрин. На рисунке 7 и 8 приведены конфигурационные картинки (снимки) и диаграммы расстояния, иллюстрирующие особенности взаимодействия и специфичности связывания RGD-пептидов (1 и 2) с рецептором $\alpha\beta 3$ -интегрин на атомно/молекулярном уровне. На рисунке 7 (сверху и снизу) представлены конфигурационные картинки и диаграмма расстояний пептидов RGD-1,2 с аминокислотным остатком CYS(838) рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин в исходном $t=0$ и конечном $t=100$ нс релаксированных состояний. Далее, на рисунке 8 (сверху) продемонстрированы конфигурационные положения системы RGD-пептид + $\alpha\beta 3$ -интегрин в исходном ($t=0$) и конечном ($t=100$ нс) релаксированных состояний в рамках «треугольника взаимодействия». При этом, один из двух RGD-пептидов (RGD-1, представляющий собой пептид исходного файла PDB), находящийся внутри рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин, остается локализованным в течение всего 50-миллионов шагов динамических изменений и интегрирования уравнений движений. Другой RGD пептид вне рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин, свободно диффундируя по всей области ячейки моделирования, естественным образом вступает в контакт и связывается с $\alpha\beta 3$ -интегрином. Данный процесс демонстрирует диаграмма расстояния двух RGD-1,2 и рецептора $\alpha\beta 3$ -интегрин на рисунке 7 (снизу).

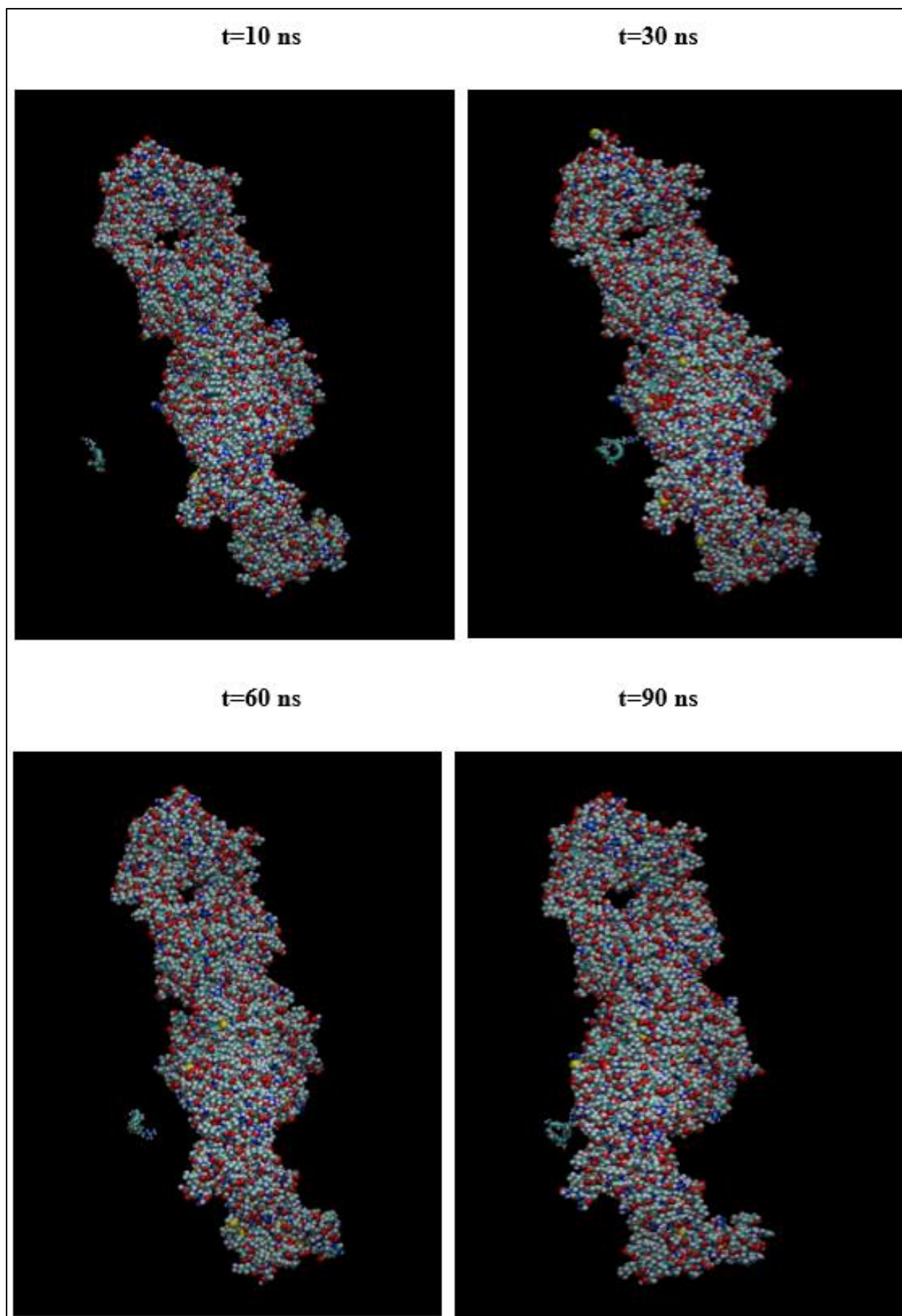


Рисунок 4 - Сравнение пространственных положений системы RGD-пептида + рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, сольватированный водой (моделью TIP3P) из МД-расчетов при t=10, 30, 60 и 90 нс релаксированных состояний

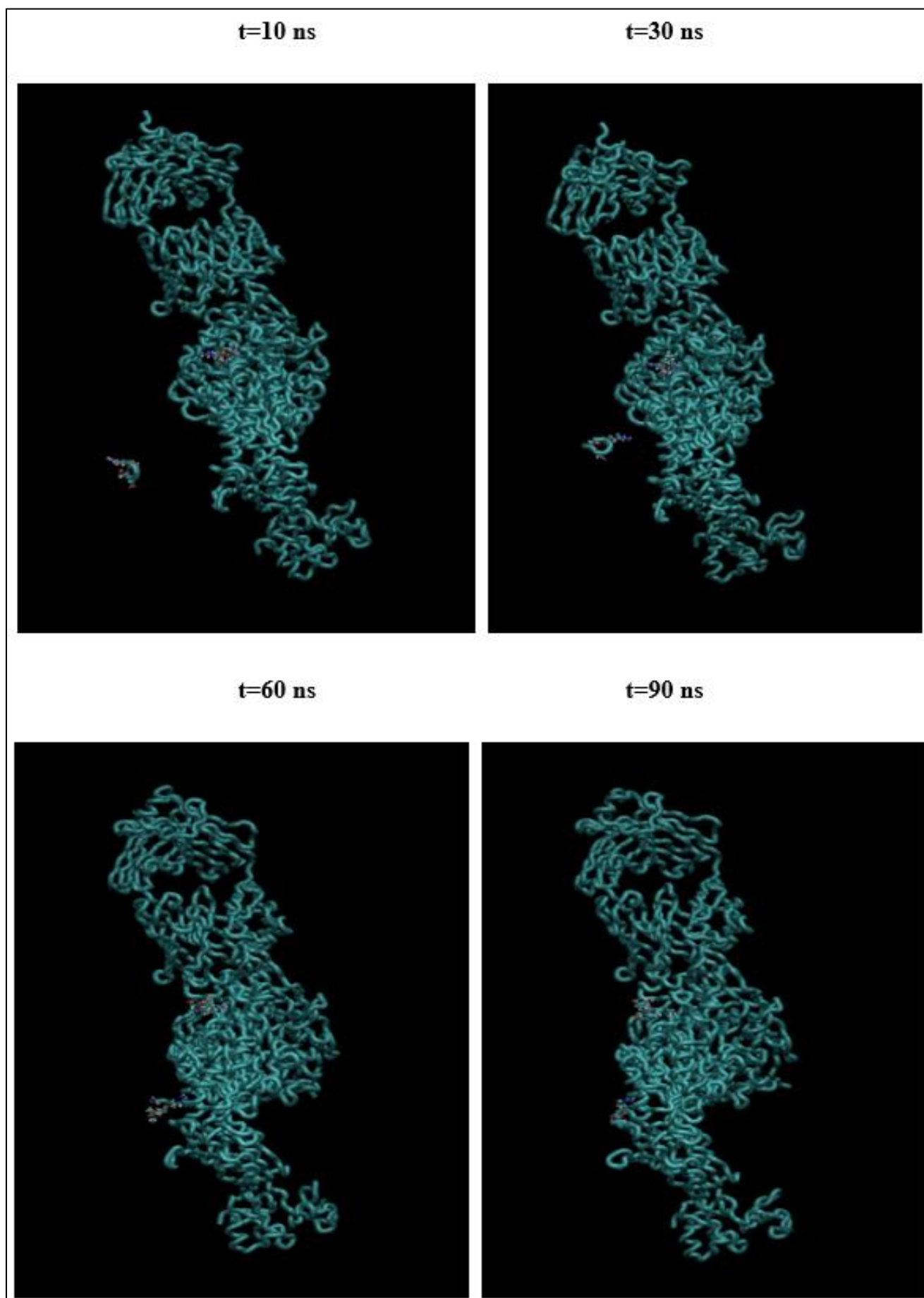


Рисунок 5 - Сравнение пространственных положений системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина, сольватированный водой TIP3P из МД-расчетов при $t=10, 30, 60$ и 90 нс релаксированных состояний. Смоделированы две RGD-пептида, находящиеся вне и внутри рецептора $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина

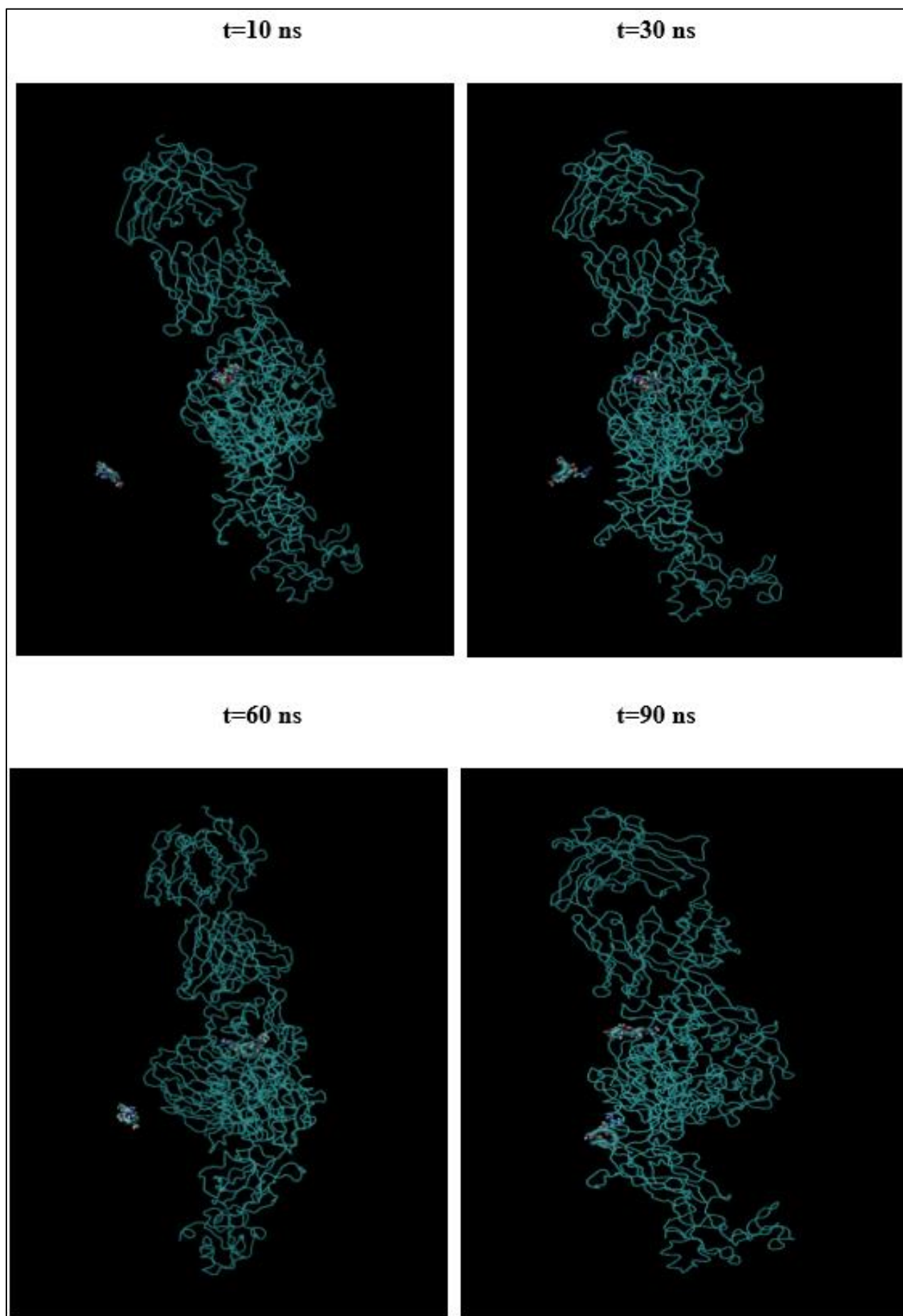


Рисунок 6 - Сравнение пространственных положений системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -интегрина, сольватированный водой TIP3P из МД-расчетов при $t=10, 30, 60$ и 90 ns релаксированных состояний. Смоделированы две RGD-пептида, находящиеся вне и внутри рецептора $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -интегрина

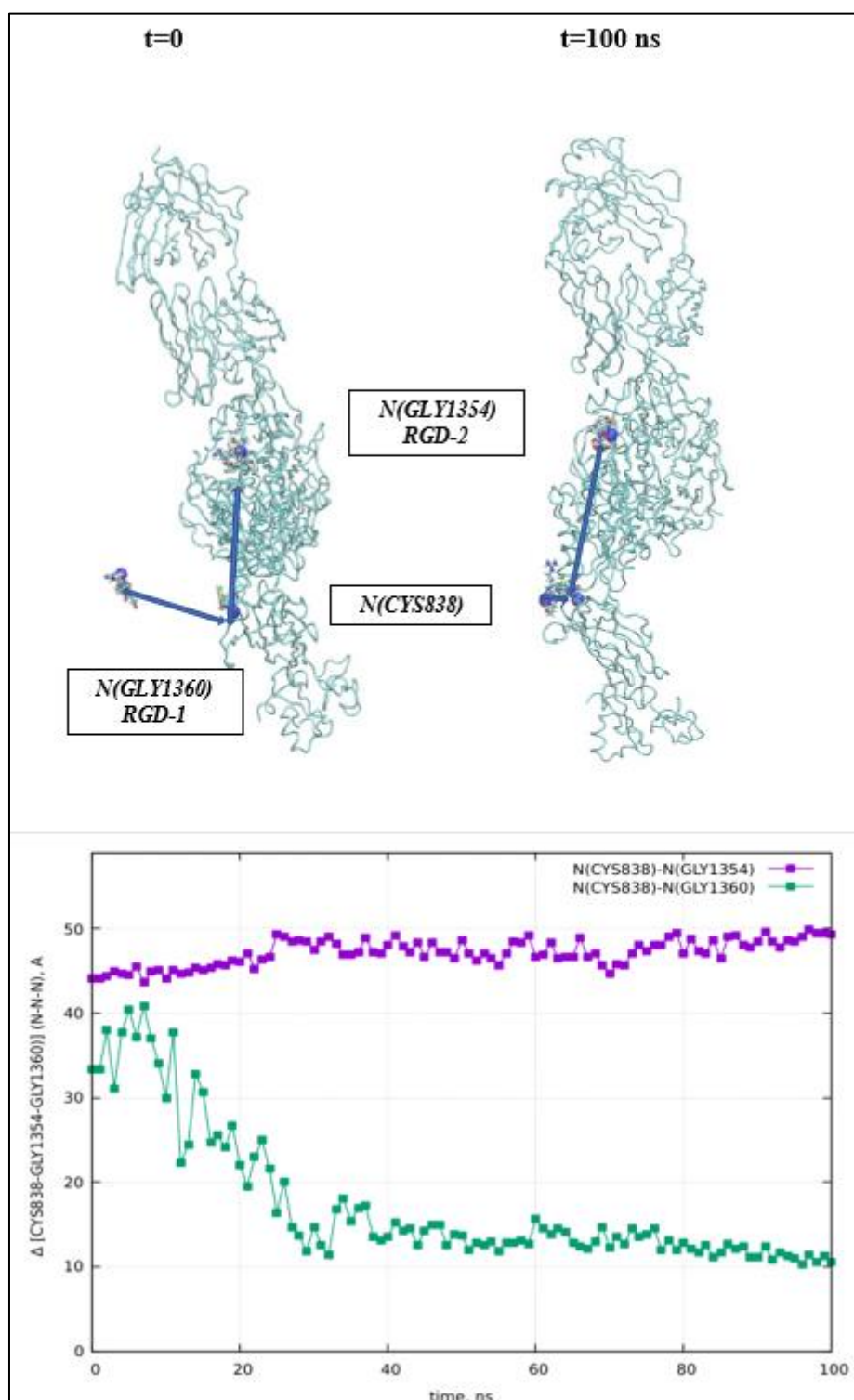


Рисунок 7 - Специфичность связывания RGD-пептидов (1 и 2) с рецептором $\alpha_v\beta_3$ -интегрина, в исходном $t=0$ и конечном $t=100$ нс релаксированных состояний (сверху) и динамика расстояний (снизу) RGD-1,2 и остатка CYS(838) рецептора $\alpha_v\beta_3$ -интегрина

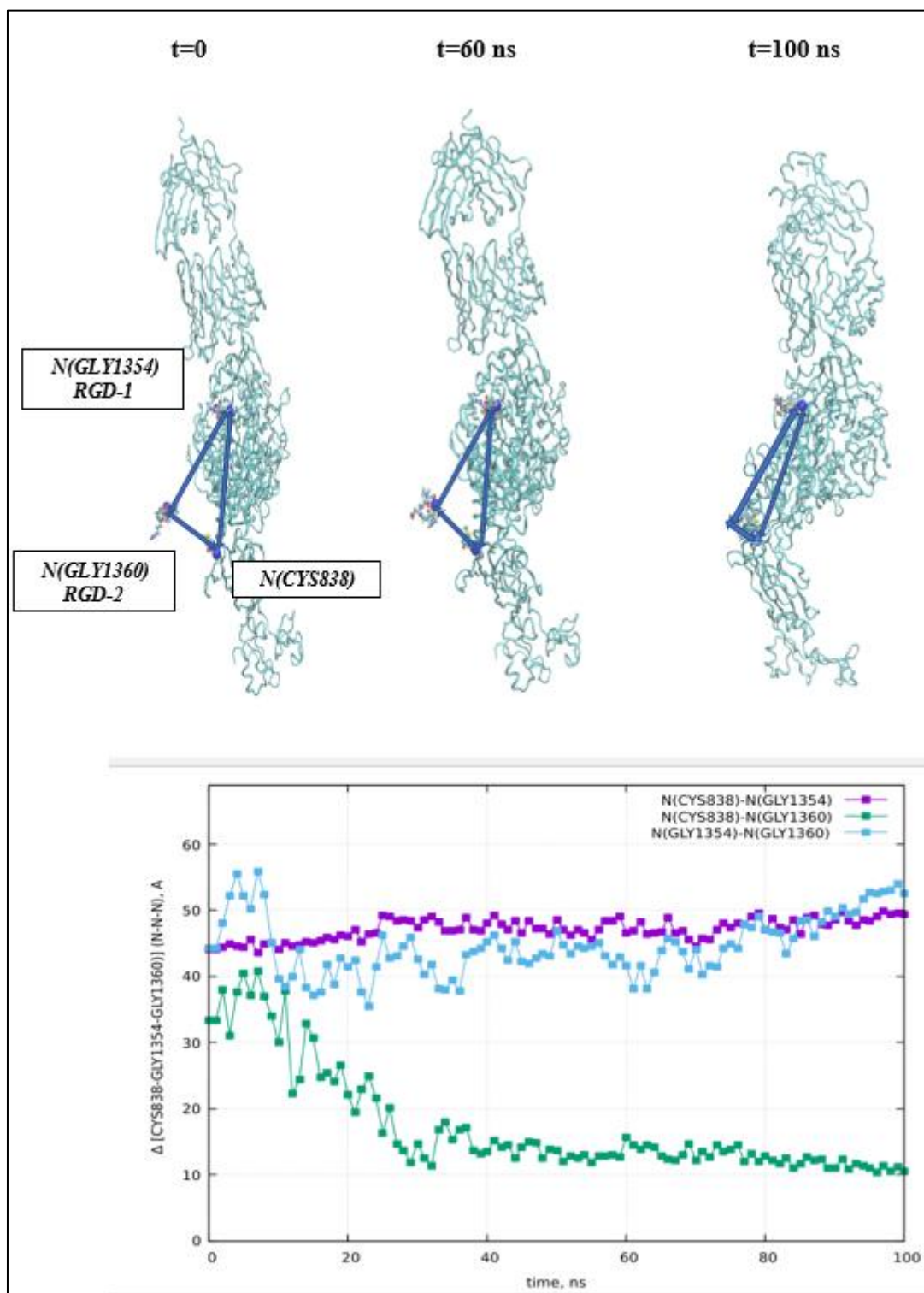


Рисунок 8 – Специфичность связывания RGD-пептидов (1 и 2) с рецептором $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина (сверху) и динамика расстояний (снизу) в «треугольнике взаимодействия» RGD-пептидов (1 и 2) с рецептором $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведены вычислительные МД-расчеты процессов взаимодействия фармакологической пары «ВЕКТОР-РЕЦЕПТОР» для моделирования перспективных механизмов и процессов специфической доставки лекарств в опухоль. В результате длительных 100-нс МД-расчетов получены конфигурационные состояния и определены пространственные положения системы RGD-пептида + рецептора $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина, сольватированного водой (моделью TIP3P). Из сравнительного МД-анализа конфигурационных состояний системы RGD-пептид + $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина идентифицированы пространственные положения двух RGD-пептидов, находящихся вне и внутри рецептора $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина. Вычислены и сравнены диаграммы расстояний двух RGD (RGD-1), представляющих собой пептид исходного файла PDB (локализованный внутри рецептора $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрина), а также RGD-2 пептид вне

рецептора, который свободно диффундирует по всей области ячейки моделирования. Конфигурационные картинки и диаграммы расстояния взаимодействия пептидов RGD-1,2 с $\alpha\beta 3$ -интегрином демонстрируют особенности естественного контакта и специфического связывания на атомно-молекулярном уровне.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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 (FEEM-2024-0011)). Работа выполнена в рамках совместной исследовательской программы ОИЯИ – Государственный университет «Дубна». МД-расчеты проводились на серверах Гетерогенной платформы «HybriLIT» Многофункционального информационно-вычислительного комплекса (МИВК) Лаборатории информационных технологий им. М.Г. Мещерякова, ОИЯИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1]. Case D.A., Cheatham T.E., III, Darden T., Gohlke H., Luo R. et al. The Amber biomolecular simulation programs. *Journal of Computational Chemistry*. 2005;26:1668-1688.
- [2]. Case D.A., Aktulga H.M., Belfon K., Cerutti D.S., Cisneros G.A. et al. AmberTools. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2023;63:6183-6191.
- [3]. Lee T.-S., Mermelstein D., Lin C., LeGrand S., Giese T.J. et al. GPU-accelerated molecular dynamics and free energy methods in Amber18: performance enhancements and new features. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2018;58:2043-2050.
- [4]. Kholmurodov Kh.T. *Models in Bioscience and Materials Research: Molecular Dynamics and Related Techniques*. New York: Nova Science Publishers. 2013. p. 1- 208.
- [5]. Kholmurodov Kh.T. *Computational Materials and Biological Sciences*. New York: Nova Science Publishers. 2015. p. 1–188.
- [6]. Zhu, J.H., Zhu, J.Q., Springer, T.A. Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ headpiece and RGD peptide complex. PDB Entry - 3ZE2 (pdb_00003ze2). DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb3ZE2/pdb>.

Molecular dynamics and experimental studies of the interactions of pharmacological vector-receptor pairs for simulating promising mechanisms and processes of specific drug delivery to the tumor

Kh. T. Kholmurodov^{1-4,*}, M. A. Khusenzoda⁵, I. A. Baigunov¹,
P. P. Gladyshev^{1,6}, E. D. Gribova¹, N. A. Polotnyanko¹, I. V. Mukhina¹

¹ Dubna State University, Dubna, Russia

² Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ S.U. Umarov Physical-Technical Institute (PhTI), Dushanbe, Republic of Tajikistan

⁵ Tajik Technical University named after academician M. Osimi, Dushanbe, Republic of Tajikistan

⁶ Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

* The author for correspondence: kholmirzo@gmail.com (Kh. T. Kholmurodov).

DOI: _____

Article history:

Received 20.11.2025 Received in revised form 29.11.2025 Accepted XX.XX.2025

Keywords:

molecular dynamics,
pharmacological vector-receptor
pair, RGD-peptide, receptor, $\alpha\beta$ 3-
integrin

ABSTRACT

In this work, computer molecular dynamics (MD) and experimental studies of the interaction processes of the following pharmacological pair “VECTOR-RECEPTOR” were carried out to simulate promising mechanisms and processes of specific drug delivery to the tumor. The purpose of these computational MD calculations is the interaction processes and determination of the spatial positions of the RGD-peptide + $\alpha\beta$ 3-integrin receptor system, solvated with water. From MD simulations, the configurational positions of the RGD-peptide + $\alpha\beta$ 3-integrin system in the initial 100 ns relaxed states were obtained. From MD simulations, the configurational positions of the RGD-peptide + $\alpha\beta$ 3-integrin system in the initial 100 ns relaxed states were obtained. In this case, two RGD peptides were modeled outside and inside the $\alpha\beta$ 3-integrin receptor. One of the two RGDs is a peptide from the original PDB file located within the $\alpha\beta$ 3 integrin receptor. The other RGD peptide in its original position is outside the region within the receptor, freely diffusing throughout the entire region of the modeling cell and naturally contacting and binding to the $\alpha\beta$ 3 integrin. This process is demonstrated in the attached animated video files.
