

Προτεινόμενη βιοδραστική διαμόρφωση του ανταγωνιστή [Ala⁹⁶] MBP₈₇₋₉₉ της Βασικής Πρωτεΐνης της Μυελίνης

P23

E. Μαντζουράνη^{1,2}, Θ. Μαυρομούστακος¹, S. Golič-Grdadolnik³, J. A. Platts⁴
Γ. Δεράος², Ι. Ματσούκας² και Θ. Τσέλιος^{2,*}

¹Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Τμήμα Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Αθήνα, Ελλάδα

²Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα.

³Laboratory for Molecular Modeling and NMR Spectroscopy, National Institute of Chemistry, Ljubljana Slovenia

⁴Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Redwood Building, Cardiff, Wales, United Kingdom

Το πεπτίδιο [Ala⁹⁶] MBP₈₇₋₉₉ είναι ένα ανάλογο του επιτόπου 87-99 της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης (MBP) που αναστέλλει την Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα (ΕΑΕ), η οποία μελετάται ως ζωικό μοντέλο της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας (MS). Έχει σχεδιαστεί ορθολογικά με αντικατάσταση των δύο απαραίτητων για αναγνώριση από τον υποδοχέα των Τ-λεμφοκυττάρων (TCR) αμινοξέων. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) δύο διαστάσεων και μοριακής δυναμικής (MD) για τη διαμορφωτική ανάλυση του πεπτιδικού αναλόγου, σε μία προσπάθεια κατανόησης των στερεοηλεκτρονικών απαιτήσεων για ανταγωνιστική δράση. Η κατανόηση αυτή επιτυγχάνεται με σύγκριση της πιθανής βιοδραστικής διαμόρφωσης του ανταγωνιστή με αυτή του αγωνιστή που βρίσκεται κρυσταλλωμένος με τον υποδοχέα. Η προτεινόμενη βιοδραστική διαμόρφωση παρουσιάζει ομοιότητες στον πεπτιδικό σκελετό με τον αγωνιστή, ιδίως στο αμινο-τελικό άκρο που είναι σημαντικό κατά την πρόσδεση με τον υποδοχέα. Τα αμινοξέα που αποτελούν κύριες (Val⁸⁷, Phe⁹⁰) και δευτερεύουσες (Asn⁹², Ile⁹³, Thr⁹⁵) θέσεις σύνδεσης με το Μείζον Σύμπλοκο Ιστοσυμβατότητας (MHC) βρίσκονται στην ίδια διάταξη στο χώρο, ενώ τα αμινοξέα που συμπλέκονται με τον TCR (His⁸⁸, Phe⁸⁹) παρουσιάζουν διαφορετικό προσανατολισμό στα δύο μόρια (αγωνιστή και ανταγωνιστή). Έτσι, μία πιθανή εξήγηση για τη βιοδραστικότητα του εν λόγω APL είναι ότι συνδέεται με το MHC, εμποδίζοντας τη σύνδεση των επιτόπων της μυελίνης του οργανισμού, αλλά δεν συμπλέκεται με τον TCR, και έτσι δεν επιφέρει ανοσολογική απόκριση.

A putative bioactive conformation for the APL of Myelin Basic Protein and inhibitor of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, [Ala⁹⁶] MBP₈₇₋₉₉

E. D. Mantzourani^{1,2}, T. M. Mavromoustakos¹, S. Golič-Grdadolnik³, J. A. Platts⁴,
G.N. Deraos², J. M. Matsoukas² and T. V. Tselios^{2,*}

¹National Hellenic Research Foundation, Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Athens, Greece

²University of Patras, Department of Chemistry, 265 00, Rion, Patras, Greece

³Laboratory for Molecular Modeling and NMR Spectroscopy, National Institute of Chemistry, Ljubljana, Slovenia

⁴Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, Wales, United Kingdom

[Ala⁹⁶] MBP₈₇₋₉₉ is an altered peptide ligand (APL) of myelin basic protein (MBP), shown to actively inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which is studied as a model of multiple sclerosis (MS). The APL has been rationally designed by substituting two of the critical residues for recognition by the T-cell receptor. A conformational analysis of the APL has been sought using a combination of 2D NOESY NMR experiments and detailed molecular dynamics calculations, in order to comprehend the stereoelectronic requirements for antagonistic activity, and to propose a putative bioactive conformation based on spatial proximities of the native peptide in the crystal structure. The proposed structure presents backbone similarity with the native peptide, especially at the important for MHC binding N-terminus. Primary (Val⁸⁷, Phe⁹⁰) and secondary (Asn⁹², Thr⁹⁵) major histocompatibility complex (MHC) anchors occupy the same region in space, whereas T-cell receptor (TCR) contacts (His⁸⁸, Phe⁸⁹) have different orientation between the two structures. A possible explanation, thus, of the antagonistic activity of the APL is that it binds to MHC, preventing the binding of myelin epitopes, but it fails to activate the TCR and hence to trigger the immunologic response. NMR experiments coupled with theoretical calculations are found to be in agreement with X-ray crystallography data and open an avenue for the design and synthesis of novel peptide restricted analogues as well as peptide mimetics that rises as an ultimate goal