

Изучение особенностей образования *in silico* комплексов VEGF-A-рецептор

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

²Брянский государственный технический университет, Брянск, Рос-
сийская Федерация

Теоретическое исследование взаимодействия белковых лигандов с рецепторами является актуальной задачей, так как именно в результате лиганд-рецепторного взаимодействия развивается биологический эффект клетки на эндогенное или экзогенное воздействие. В изучение основных механизмов лиганд-рецепторного взаимодействия в большой вклад вносит молекулярный докинг, который позволяет предсказать пространственную структуру комплекса лиганд-рецептор. В осуществлении лиганд-рецепторного взаимодействия обычно принимают участие различные виды нековалентных связей (водородные, Ван-дер-Ваальса, ионные и т.д.). Нековалентное взаимодействие обратимо, так как характеризуется низкой энергией химического связывания (10-50 кДж/моль). Однако в некоторых случаях между лигандом и рецептором могут образовываться ковалентные связи, энергия которых составляет 400-500 кДж/моль. Такое связывание приводит к необратимому изменению молекул. Если говорить о комплексах лиганд-рецептор, образование которых происходит при онкологических заболеваниях, то первоначально следует отметить, что главным фактором развития и роста опухолей является неопластический ангиогенез. Здесь особый интерес представляют сведения о белке, стимулирующем образование рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе, так называемом факторе роста эндотелия сосудов (VEGF, от англ. *Vascular endothelial growth factor*). Известно несколько различных факторов данного семейства – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C и т.п. В настоящее время VEGF-A является наиболее изученным белком данного семейства. Положительная корреляция между уровнем экспрессии VEGF-A в первичных опухолях и вероятностью рецидивов показана в исследованиях различных видов злокачественных новообразований: острой миеломной лейкемии, раке молочной железы, толстой кишки, гепатоклеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и яичников и т.п. То есть VEGF-A является необходимым условием развития и прогрессии опухолей. В свою очередь, ингибиторы VEGF-A предотвращают активацию его рецепторов и дальнейшую трансдукцию проангиогенного сигнала, подавляя пролиферацию и

миграцию эндотелиальных клеток и препятствуя формированию сосудистой сети, питающую раковую опухоль.

Цель – изучить особенности связывания 20 изоформ лиганда VEGF-A с 6 изоформами его рецептора для выявления наиболее прочно связанных комплементарных комплексов VEGF-A–рецептор с дальнейшим использованием выявленных образцов в исследованиях по разработке ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов VEGF-A, экспрессированных раковыми опухолями.

Материалы и методы. Выбор белков-рецепторов и лигандов VEGF-A проведен из банка данных NCBI/GENE. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Nex protein.

Результаты исследования. В ходе проведения молекулярного докинга и анализа полученных данных было определено, что лучшими показателями связывания с рецепторами обладают изоформы q и h лиганда VEGF-A. Свободная энергия связывания с рецептором на этих образцах варьирует от -450 до -600 Кдж/моль.

Выводы:

1. Наиболее прочные комплементарные комплексы со всеми изоформами рецептора образуют предшественники белков VEGF-A, а не зрелые белки.
2. Изоформы VEGF-A, являющиеся предшественниками, имеют одинаковую со зрелыми белками длину экзонов, но различные кодирующие участки.
3. Величина энергии Гиббса ΔG (от -450 до -600 кДж/моль) при образовании комплементарных комплексов VEGF-A–рецептор может свидетельствовать либо об образовании большого числа нековалентных связей между лигандом и рецептором, либо об образовании небольшого числа ковалентных связей. Этот пункт выводов требует более детального изучения в дальнейших исследованиях с использованием компьютерных программ, позволяющих на молекулярном уровне рассмотреть места сцепления VEGF-A–рецептор.
4. Результаты исследования могут быть применены в разработке ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов VEGF-A, экспрессированных раковыми опухолями.