

Козел В.А.

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН НА ВНУТРЕННЮЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Научный руководитель: канд. биол. наук, ст. преп. Побойнев В.В.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В последнее десятилетие количество пациентов с сахарным диабетом (СД) значительно возросло во всем мире и в Республике Беларусь. Распространенность основных типов СД увеличилась, а средний возраст при СД 1 типа на момент смерти составил 55,6 лет. В Беларуси на начало 2020 года было 352538 пациентов с СД. Одним из серьезных осложнений СД является синдром диабетической стопы, который угрожает жизни пациента. С увеличением распространения СД также будет расти количество пациентов с этим осложнением. Синдром диабетической стопы диагностируется у 7% диабетиков и лечится препаратом Heberprot-P, основу которого составляет рекомбинантный фактор роста эпидермиса человека. Разработка лекарства на основе модифицированного фактора роста эпидермиса человека, увеличивающего сродство к рецептору, является актуальной задачей.

Цель: оценка влияния аминокислотных замен на стабильность эпидермального фактора роста человека.

Материалы и методы. В данной работе использовалась аминокислотная последовательность нативного ЭФРЧ (PDB ID: 1IVO, цепь С). Моделирование 3D структур нативного ЭФРЧ и структур с аминокислотными заменами проводилось при помощи программы SWISS MODEL, в качестве шаблона используя структуру 1IVO. Стабильность эпидермального фактора роста, а также способность элементов вторичной структуры к структурным переходам оценивали при помощи алгоритма PentUnFOLD. Количество и природу связей между аминокислотными остатками в ЭФРЧ определяли с помощью алгоритма Protein Interactions Calculator. Влияние аминокислотных замен на изменение аффинности фактора роста с его рецептором определяли с помощью программы mCsM-PPI2.

Результаты и их обсуждение. С помощью программы PentUnFOLD выявлено 29 аминокислотных замен, повышающих внутреннюю нестабильность ЭФРЧ (L15S, L15E, M21K, M21R, M21H, M21D, M21T, M21E, M21Q, L26A, L26G, L26P, K28D, Y29D, Y29E, Y29K, Y29M, Y29T, Y29A, Y29G, Y29Q, Y29R, Q43E, Y44A, Y44G, R45D, L47S, L47D, K48R). Из них нами были отобраны 3 аминокислотные замены: M21R, M21K, K48R. Аминокислотная замена M21R повышает способность ЭФРЧ к структурному переходу в полностью неструктурированное состояние, увеличивая при этом сродство к рецептору ($\Delta\Delta G = 0,616$ ккал/моль) за счёт исчезновения двух гидрофобных и трех водородных связей внутри самого белка; и благодаря формированию трёх новых водородных связей между белком и рецептором. Замена M21K также увеличивает способность ЭФРЧ к структурному переходу в полностью неструктурированное состояние за счёт исчезновения двух гидрофобных взаимодействий и четырёх водородных связей внутри самого белка, незначительно увеличивает аффинность ($\Delta\Delta G = 0,115$ ккал/моль) за счёт появления двух новых водородных взаимодействий в комплексе лиганд-рецептор. Замена K48R повышает способность ЭФРЧ к структурным переходам за счёт исчезновения одной водородной связи внутри самого белка, значительно увеличивая при этом его аффинность к рецептору ($\Delta\Delta G = 1,528$ ккал/моль) за счёт появления трех новых водородных связей в комплексе лиганд-рецептор. Данная замена приводит к появлению катион- π взаимодействий.

Выводы. В результате проведенных *in silico* экспериментов отобраны аминокислотные замены M21R и M21K, увеличивающие вероятность перехода вторичной структуры ЭФРЧ в полностью неструктурированное состояние, при этом K48R имеет наибольшее значение $\Delta\Delta G$ среди всех изученных аминокислотных замен.