

Акуневич А. А.

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА И РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА МЫШИ

Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Хрусталёв В. В.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В исследовании индуцированных опухолей лабораторная мышь является часто используемым модельным организмом. Тем не менее, 3D-структура рецептора эпидермального фактора роста мыши (мРЭФР) до сих пор неизвестна. Моделирование комплекса эпидермального фактора роста человека (чЭФР) и мРЭФР позволит прояснить механизмы, которые лежат во взаимодействии рецепторов модельного животного и разрабатываемого на основе нативной структуры чЭФР нового ингибитора.

Цель: смоделировать комплекс чЭФР-мРЭФР, прояснить молекулярные механизмы взаимодействия лиганда и рецептора в сравнении с комплексом чЭФР-чРЭФР.

Материалы и методы. Структура мРЭФР была смоделирована на сервере SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>), в качестве шаблона использовалась известная структура чРЭФР (PDB ID 1ivo). В качестве лиганда выступала структура чЭФР (PDB ID 1ivo). Докинг осуществлялся на сервере ClusPro 2.0 (<https://cluspro.org/>). Анализ белок-белковых взаимодействий проводился с помощью серверов PIC (<http://pic.mbu.iisc.ernet.in/>) и PRODIGY (<https://bianca.science.uu.nl/prodigy/>).

Результаты и их обсуждение. В результате моделирования комплексов чЭФР-чРЭФР и чЭФР-мРЭФР было получено 24 и 19 моделей соответственно, которые ранжировались в порядке убывания от наиболее вероятной к наименее вероятной. В каждой из этих групп первая модель имела наибольший размер кластера, который формируется алгоритмом ClusPro в результате объединения тысячи структур с наименьшей энергией связывания. Следовательно, исходя из результатов докинга, данные модели являются наиболее геометрически выгодными. Действительно, полученные модели соответствовали геометрии известного комплекса чЭФР-чРЭФР, определённого методом рентгеноструктурного анализа. Расчётные значения ΔG полученных моделей чЭФР-чРЭФР и чЭФР-мРЭФР составили -16,0 ккал/моль и -17,2 ккал/моль соответственно. Эти значения, однако, не являлись минимальными при сравнении с другими предсказанными моделями, обладавшими менее выгодной геометрической конформацией. При сравнении межмолекулярных взаимодействий чЭФР-чРЭФР и чЭФР-мРЭФР выяснилось, что в комплексе чЭФР-мРЭФР образуется от одной до двух дополнительных гидрофобных связей в положениях 15Phe, 21Met, 23Phe, 26Leu и 30Ala чЭФР. От одной до двух дополнительных водородных связей образуется между главной цепью и боковой цепью в положениях 26Leu, 31Cys, 40Glu, 45Arg, 48Lys чЭФР. От двух до четырёх дополнительных водородных связей образуется между боковыми цепями в положениях 11Asp, 17Asp, 28Lys, 32Asn, 40Glu чЭФР. Водородные связи в положении 46Asp с остатками Arg РЭФР наблюдаются как в модели чЭФР-чРЭФР, так и в модели чЭФР-мРЭФР. В комплексе чЭФР-мРЭФР образуется три дополнительных ионных взаимодействия в положении 17Asp, 28Lys и 40Glu чЭФР. При этом ионное взаимодействие в положении 46Asp чЭФР с остатком Arg РЭФР сохраняется в обеих моделях.

Выводы. В модели комплекса чЭФР-мРЭФР белок-белковые взаимодействия выражены в большей степени в сравнении с таковыми модели комплекса чЭФР-чРЭФР. Остаток аспарагиновой кислоты, находящийся в 46 положении нативной структуры чЭФР и выступающий в качестве мишени для замены с целью получения нового ингибитора, образует идентичные связи внутри обоих комплексов. Полученные данные и свойства высокой конформационной лабильности чЭФР в растворе следует учитывать при дальнейшем проведении эксперимента *in vivo*, так как это может повлиять на динамику взаимодействия лиганда с его рецептором.