

Козел В. А.
**ДИЗАЙН НОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

Научный руководитель: ассист. Побойнев В. В.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Последние десятилетия постоянно растёт количество пациентов с сахарным диабетом. Так, в 2019 г. число пациентов с сахарным диабетом в мире достигло 422 млн человек. Диабетическая стопа – серьёзное осложнение, возникающее у пациентов, страдающих данным заболеванием. Этот синдром затрагивает периферическую нервную систему, суставные и костные ткани стоп, кровеносные сосуды. Патология сопровождается язвенно-некротическими поражениями тканей, то есть развитием гангрены, а это уже состояние, которое угрожает не только здоровью, но и жизни пациента. Очевидно, что с увеличением темпов распространения сахарного диабета и его осложнений будет расти и удельный вес пациентов с дефектами кожных покровов и мягких тканей нижних конечностей. На сегодняшний день синдром диабетической стопы диагностируется в среднем у 7% диабетиков. Единственным лекарственным препаратом, применяемым для данного синдрома, является Heberprot-P, представляющий собой рекомбинантный фактор роста эпидермиса человека. Поэтому разработка нового лекарственного препарата на основе эпидермального фактора роста человека является актуальной задачей. Новый препарат будет обладать повышенной аффинностью к рецептору, а соответственно проявлять лучший терапевтический эффект.

Цель: выбор аминокислотных замен, повышающих аффинность эпидермального фактора роста человека к рецептору в рамках разработки нового препарата для лечения синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы. В данной работе использовалась аминокислотная последовательность эпидермального фактора роста человека. Амилоидогенные аминокислотные остатки определяли с помощью программы FoldAmyloid. Изменение аффинности мутантного эпидермального фактора роста к его рецептору оценивали на основании $\Delta\Delta G$ с помощью программы mCsM-PPI2. Влияние аминокислотной замены на стабильность самого эпидермального фактора роста оценивали, как с помощью алгоритма iStable, так и с помощью алгоритма PentaFold 3.0. 3D модели эпидермального фактора роста, содержащих аминокислотную замену строили при помощи программы Swiss-Model. С помощью программы PIC определяли типы взаимодействий между атомами аминокислотных остатков, как внутри эпидермального фактора роста, так и между атомами эпидермального фактора роста и его рецептора.

Результаты и их обсуждение. С помощью программы FoldAmyloid выявлено, что на С-конце эпидермального фактора роста человека находится длинный амилоидогенный фрагмент, длиною в 11 аминокислотных остатков. Склонность к формированию бета-амилоида необходимо учитывать, как при синтезе пептида, так и при последующем его использовании *in vitro* и *in vivo*. Поэтому было решено снизить амилоидогенный потенциал данного фрагмента пептида внесением аминокислотной замены в данную область. При этом аминокислотная замена должна также повышать стабильность как самого пептида, так и повышать его аффинность к рецептору. Поэтому, нами были проанализированы все возможные аминокислотные замены на С-конце пептида и произведена оценка их влияние на вышеперечисленные параметры. Т.е. оценивалось влияние замены каждой аминокислоты на С-конце пептида на 19 других возможных варианта.

Выводы. В результате проведенных *in silico* экспериментов отобраны несколько аминокислотных замен для дальнейший *in silico* и *in vitro* экспериментов. Наиболее перспективной является замена Q43E, повышающая сродство лиганда к рецептору. $\Delta\Delta G$ составило 1,469 ккал/моль, что является наибольшей величиной среди всех изученных аминокислотных замен. Данная аминокислотная повышает стабильность вторичной структуры эпидермального фактора роста человека и снижает амилоидогенный потенциал его С-конца.