

*Колесник Д.Л.*

## СТАБИЛЬНОСТЬ ЭЛЕМЕНТОВ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ЭПИГЕНА

*Научный руководитель: ассист. Акуневич А.А.*

*Кафедра общей химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Эпиген является лигандом рецептора эпидермального фактора роста и обладает высокой митогенной активностью. Повышенная экспрессия эпигена стимулирует развитие рака молочной железы, мочевого пузыря и предстательной железы. Показано, что некоторые миссенс-мутации в структуре подобных митогенов стимулируют рост опухолевых клеток (драйверные мутации), тогда как некоторые из них не обладают таким эффектом (нейтральные, «пассажирские» мутации). Раскрытие механизмов, с помощью которых драйверные мутации могут влиять на стабильность митогена, его взаимодействие с рецептором и активность, позволит прояснить молекулярные механизмы опухолевой прогрессии.

**Цель:** описать влияние аминокислотных замен, наблюдаемых в опухолевых клетках, на стабильность EGF-подобного домена (англ. epidermal growth factor-like domain) активной формы эпигена.

**Материалы и методы.** Для анализа использовалась аминокислотная последовательность активной формы эпигена. Данные о мутациях в опухолевых клетках были получены из базы данных COSMIC (Wellcome Sanger Institute, Великобритания) по состоянию на февраль 2023 года: общее количество мутаций в последовательности активного эпигена составляет 18, среди них синонимичных – 5, миссенс-мутаций – 13. Влияние миссенс-мутаций на стабильность элементов вторичной структуры активного эпигена оценивали с помощью оригинального компьютерного алгоритма PentUnFOLD 2D (доступен на сайте: <http://pent-un-fold.bsmu.by>). Для анализа с помощью алгоритма использовали структуру эпигена из базы данных Protein Data Bank (PDB ID 5wb8).

**Результаты и их обсуждение.** Ряд аминокислотных замен (R32K, R41K, T48I) не влияет на стабильность элементов вторичной структуры активной формы эпигена. Замены I16T и E25G влияют на стабильность остатков, расположенных на концах бета-цепей главной бета-шпильки (G18–H23, K28–C33) EGF-подобного домена: они приводят к повышению вероятности перехода остатков G18 и K28 в неупорядоченную структуру. Замены G39R и T46N понижают стабильность минорной бета-шпильки (Y37–T38, H44–L45) в составе EGF-подобного домена. Замена G39R повышает вероятность перехода остатков Y37 и T38 из стабильной бета-цепи в нестабильную, то есть склонную к переходу в неупорядоченное состояние. Замена T46N также повышает вероятность перехода остатка L45 из стабильной бета-цепи в нестабильную. Замена G36C, напротив, повышает стабильность минорной бета-шпильки за счёт повышения вероятности перехода остатка Y37 из нестабильной бета-цепи в стабильную. Замена R41W влияет на стабильность петли, расположенной между бета-цепями минорной бета-шпильки EGF-подобного домена: данная замена повышает вероятность перехода неупорядоченной структуры в бета-цепь, что может привести к удлинению минорной бета-шпильки EGF-подобного домена и его структурной реорганизации. Таким образом, большая часть рассмотренных аминокислотных замен, наблюдаемых в опухолевых клетках, приводит к снижению стабильности элементов вторичной структуры эпигена, что часто наблюдается в структуре митогенов при злокачественном перерождении клеток.

**Выводы:** аминокислотные замены в EGF-подобном домене активной формы эпигена оказывают наибольшее влияние на стабильность элементов его вторичной структуры. Замены I16T, E25G, G39R и T46N дестабилизируют EGF-подобный домен, тогда как замена G36C, напротив, стабилизирует его. Дестабилизирующие аминокислотные замены могут привести к снижению ригидности EGF-подобного домена, а также к формированию новых сайтов связывания с рецептором эпидермального фактора роста в структуре эпигена, что может повысить его митогенную активность.