

Козел В.А.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН M21R, M21K, K48R НА ПРИРОДУ ХИМИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ В ЭПИДЕРМАЛЬНОМ ФАКТОРЕ РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Научный руководитель: магистр мед. наук, ассист. Побойнев В.В.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В последние десятилетия непрерывно увеличивается количество пациентов с сахарным диабетом (СД). Одним из серьёзных осложнений, возникающих у пациентов, страдающих данным заболеванием, является синдром диабетической стопы, сопровождающийся язвенно-некротическими поражениями тканей. Очевидно, что с увеличением темпов распространения СД будет увеличиваться и удельный вес пациентов с данным осложнением. На сегодняшний день синдром диабетической стопы диагностируется в среднем у 7% диабетиков. Единственным лекарственным препаратом, применяемым для лечения данного синдрома, является Heberprot-P, представляющий собой рекомбинантный фактор роста эпидермиса человека. Разработка лекарственного препарата на основе нативного эпидермального фактора роста человека (ЭФРЧ) с повышенной аффинностью к его рецептору является актуальной задачей.

Цель: оценка влияния аминокислотных замен M21R, M21K, K48R на появление новых связей как в самом эпидермальном факторе роста человека, так и в комплексе с его рецептором.

Материалы и методы. В данной работе использовалась аминокислотная последовательность нативного ЭФРЧ (PDB ID: 1IVO, цепь C). Моделирование 3D структур нативного ЭФРЧ и структур с аминокислотными заменами M21R, M21K, K48R проводилось при помощи программы SWISS MODEL, в качестве шаблона используя структуру 1IVO. Количество и природу связей между аминокислотными остатками в ЭФРЧ определяли с помощью алгоритма Protein Interactions Calculator. Влияние аминокислотных замен на изменение аффинности фактора роста к его рецептору определяли с помощью программы mCsm-PPI2.

Результаты и их обсуждение. На предыдущем этапе работы по разработке нового препарата для терапевтического лечения синдрома диабетической стопы нами были отобраны 3 аминокислотные замены: M21R, M21K, K48R из 437 возможных. Аминокислотная замена M21R повышает способность ЭФРЧ к структурному переходу в полностью неструктурированное состояние за счёт исчезновения двух гидрофобных взаимодействий между Met21 и Ile23, Ala30 и водородных связей между Met21 и Ala30, Cys6, Asn32; Glu40 и Gln43, увеличивая при этом сродство к рецептору ($\Delta\Delta G = 0,616$ ккал/моль) благодаря формированию трёх новых водородных связей между Gln43, Lys28 белка и Gln384, Glu90 рецептора соответственно. Замена M21K также увеличивает способность ЭФРЧ к структурному переходу в полностью неструктурированное состояние за счёт исчезновения двух гидрофобных взаимодействий между Met21 и Ile23, Ala30 и четырёх водородных связей между Met21 и Ala30, Cys33 и Cys31, Met21 и Cys6, Cys20 и Ala30, незначительно увеличивая аффинность ($\Delta\Delta G = 0,115$ ккал/моль) к рецептору за счёт появления новых водородных взаимодействий между Lys21 ЭФРЧ и Tyr45 рецептора, Lys28 ЭФРЧ и Glu90 рецептора. 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 новых водородных связей в комплексе лиганд-рецептор между Arg48 ЭФРЧ и Gln408, His409, Gly410 и Gln411 рецептора. Также данная замена приводит к появлению катион-π между Arg48 ЭФРЧ и Phe412 рецептора.

Выводы: в результате проведенных *in silico* экспериментов установлено химическая и термодинамическая основы правомочия использования отобранных нами аминокислотных замен в дальнейших экспериментах *in vitro*.