

Козел В. А.

ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В РАМКАХ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Научный руководитель магистр мед. наук, 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 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 лечения данного синдрома, является Heberprot-P, представляющий собой рекомбинантный фактор роста эпидермиса человека. Разработка лекарственного препарата на основе эпидермального фактора роста человека (ЭФРЧ), демонстрирующего повышенное сродство к рецептору и проявляющего лучший терапевтический эффект, является актуальной задачей.

Цель: оценка влияния аминокислотных замен на стабильность эпидермального фактора роста человека и его аффинность к рецептору.

Материалы и методы. В данной работе использовалась аминокислотная последовательность ЭФРЧ (PDB ID: 1IVO:C). Влияние аминокислотных замен на стабильность вторичной структуры определяли с помощью алгоритма PentUnFOLD. 3D модели эпидермального фактора роста, содержащих аминокислотную замену, строили при помощи программы Swiss-Model. С помощью программы HEX 8.0.0. проводили докинг эпидермального фактора роста, имеющего аминокислотную замену, с его рецептором. Изменение энергии связывания отслеживали с помощью программ HEX 8.0.0 и Prodigy.

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 16 аминокислотных замен (Y29G, Y29A, Y29Q, Y29R, Y29E, Y29K, Y29T, Y29M, Y29D, L26G, L26A, L26P, K28D, Y44G, Y44A, R45D) вызывают появление полного внутренне неструктурированного состояния (IDPRs). Увеличение процентного содержания внутренне неструктурированного состояния может позволить достигнуть лучшего взаимодействия рецептора с лигандом. Среди изученных аминокислотных замен, повышающих аффинность эпидермального фактора роста к рецептору (на основании алгоритма mCsM-PPI2), повышающих содержание IDPRs в лиганде (на основании алгоритма PentUnFOLD), а также понижающих энергию связывания (на основании алгоритма Prodigy) можно выделить аминокислотную замену M21R. В результате данной аминокислотной замены увеличивается способность первого бета-тяжа к структурному переходу в полностью неструктурированное состояние. Разница же в энергии связывания эпидермального фактора роста дикого типа и эпидермального фактора роста с аминокислотной заменой M21R при 37°C составила 0,3 ккал/моль.

Выводы. В результате проведенных *in silico* экспериментов выбрана аминокислотная замена M21R, повышающая неструктурированность эпидермального фактора роста, увеличивая при этом его аффинность к рецептору.