

Козел В.А.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН M21K, M21R И K48R
НА СТРУКТУРУ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ЧЕЛОВЕКА
МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ**

Научный руководитель: канд. биол. наук Побойнев В.В.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Сахарный диабет (СД), особенно 2-го типа, остается серьезной проблемой для системы здравоохранения Республики Беларусь. СД создает значительное социально-экономическое бремя из-за дорогостоящего лечения и осложнений, включая сердечно-сосудистые патологии, почечную недостаточность и ретинопатию. Одно из тяжелых осложнений СД – синдром диабетической стопы, поражающий нервы, кости, суставы и сосуды стоп. Он приводит к язвам, некрозу и угрожает жизни пациента. В Беларуси этот синдром встречается у 7% пациентов с диабетом. Единственный применяемый препарат для его лечения на сегодняшний день – Heberprot-P (рекомбинантный эпидермальный фактор роста человека (ЭФРЧ)). Разработка нового препарата на основе модифицированного ЭФРЧ с повышенным сродством к рецептору остается актуальной задачей.

Цель: определить влияние аминокислотных замен M21K, M21R и K48R на структуру эпидермального фактора роста человека методом молекулярной динамики.

Материалы и методы. В данной работе использовалась 3D структура ЭФРЧ, полученная методом молекулярного моделирования при помощи программы SWISS MODEL на основе шаблона третичной структуры из PDB, полученной при помощи рентгеноструктурного анализа (PDB ID: 1IVO, цепь C и D). Один из способов оценки степени конформационной изменчивости белка – это молекулярная динамика, которую проводили при помощи программы myPresto, содержащей алгоритм GROMACS. Интегральным показателем, который демонстрирует насколько термодинамически оптимальная конформация белка при заданных условиях (температура равна 310K) отличается от начальной, является среднеквадратическое отклонение позиций всех атомов после стабилизации траектории.

Результаты и их обсуждение. В ходе молекулярного дизайна нового препарата для терапии синдрома диабетической стопы из 437 возможных вариантов аминокислотных замен в структуре ЭФРЧ были отобраны три наиболее перспективные: M21R, M21K и K48R. По итогам предыдущих исследований было принято решение использовать комбинацию аминокислотных замен: вводили одну аминокислотную замену с C-конца, а другую с N-конца ЭФРЧ. Из выбранных аминокислотных замен сформированы две комбинации: K48R/M21R и K48R/M21K. Для оценки их влияния на стабильность белка было проведено 10-наносекундное моделирование с анализом среднеквадратичного отклонения (RMSD) C α -атомов основной цепи белка. Результаты, полученные с помощью программы myPresto, показали, что комбинация аминокислотных замен M21R и K48R вызывает дестабилизацию структуры ЭФРЧ, что проявляется в повышенных значениях RMSD (0,47 нм) по сравнению с нативным белком (0,44 нм). Однако при внесении данной комбинации аминокислотных замен структура ЭФРЧ дестабилизирована в течение всего моделирования, чего не происходит с внесением аминокислотной комбинации M21K и K48R и одиночных аминокислотных замен. Интересные результаты продемонстрировала и комбинация аминокислотных замен M21K и K48R. Она показала максимальное пиковое значение RMSD (0,51 нм), однако структура ЭФРЧ в данном моделировании стабильна до 6 нс, далее она дестабилизируется.

Выводы. Проведенные *in silico* эксперименты показали, что для дальнейших *in vitro* и *in vivo* исследований по разработке отечественного препарата для лечения синдрома диабетической стопы наиболее перспективными кажется комбинация аминокислотных замен K48R/M21R.