

## Молекулярное моделирование эфрина A1 человека

Фахрутдинова Гульфия Наилевна

Студентка

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: [gulya17m@yandex.ru](mailto:gulya17m@yandex.ru)

Эфрины и эфриновые рецепторы играют большую роль в эмбриогенезе. Они отвечают за распознавание клетками друг друга при дифференциации, отвечают за миграцию и пролиферацию клеток. Особенно важную роль они играют в проведении аксонов и развитии сосудистой системы эмбриона. В норме, у взрослых организмов эфрины и эфриновые рецепторы почти не экспрессируются. Однако в раковых клетках обнаружена повышенная экспрессия этих белков. Обнаружено, что воздействие одного и того же лиганда на один и тот же рецептор влечет за собой самую разнообразную клеточную активность, в зависимости от типа клетки и силы сигнала. Так, известно, что многие эфрины способны как подавлять, так и стимулировать рост опухолевых клеток. Поэтому белки этого семейства являются перспективным объектом исследования, как инструмент подавления роста раковых клеток.

Объектом исследования в настоящей работе является эфрин A1. Установлено, что этот белок блокирует ангиогенез в опухолях *in vitro*, ингибирует рост клеток рака крови и развитие глиобластомы у человека. Определение трехмерной структуры белков экспериментальными методами зачастую очень сложно. Поэтому компьютерное моделирование может оказать существенную помощь в изучении свойств этих биомолекул.

В работе проведено моделирование пространственной структуры эфрина A1. Моделирование проводили на основании гомологии с эфрином A5, структура которого известна. Для поиска структурного шаблона использовали метод «протягивания», суть которого состоит в том, что аминокислотную последовательность «накладывают» на уже известные структурные каркасы, содержащиеся в банках данных (соответствующие программы доступны в сети Интернет).

Модели были протестированы на соответствие их стереохимических параметров (геометрия валентных связей, углов, значения торсионных углов, хиральность и т.д.) наблюдаемым, т.е. полученным путем анализа известных трехмерных структур.

Корректность моделей оценивали с помощью теста Айзенберга (программа 3D\_Profiles). В основе метода лежит идентификация класса окружения каждого аминокислотного остатка модели и вычисление значения функции совместимости (S) данного остатка в данном классе окружения. Для общей оценки структуры вычисляется величина функции совместимости для всей последовательности (как сумма величины S по всем остаткам).

Установлены возможные функционально важные аминокислотные остатки, формирующие сайты связывания лиганда с рецептором, сайты димеризации и олигомеризации лиганда. Далее эта информация может использоваться в биохимических экспериментах по мутагенезу и модификации данного белка с целью исследования деталей взаимодействия рецептора с лигандом.

Результатом работы является трехмерная модель эфрина A1, которая будет использоваться для оценки фолдинга этого же белка, полученного *in vitro*, а также в дальнейших экспериментах по изучению механизмов функционирования связываемых с ним рецепторов.

### Литература

- 1) Elena V.Pasquale, Eph receptor signalling casts a wide net on cell behavior, molecular cell biology, vol. 6, 2005.
- 2) Juha-Pekka Himanen et al., Crystal structure of the ligand-binding domain of the receptor tyrosine kinase EphB2, Nature, vol. 396, 1998.