

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ БЕЛКОВ xWNT8 И hWNT8 И КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН ИХ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ

Воронков А.Э., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефирова Н.С.

Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра органической химии

Одним из ключевых понятий в молекулярной биологии стволовых клеток является понятие стволовой ниши. Под стволовой нишей подразумевается стволовая клетка и ее микроокружение, регулирующее активность стволовой клетки. В последние годы показана исключительная важность получаемых стволовой клеткой сигналов от ее окружения. Сигнальные пути, регулируемые различными факторами роста, оказывают влияние на выбор стволовой клетки между самообновлением, дифференцировкой или дормантным состоянием. Одним из таких сигнальных путей является Wnt-Frizzled- β -катениновый сигнальный путь. Активация этого сигнального пути также была обнаружена при многих типах онкологических заболеваний. Создание малых молекул, способных регулировать данный сигнальный путь, позволит осуществлять селективное ингибирующее воздействие на раковые клетки, а также регулировать поведение стволовых клеток.

В данной работе осуществлено построение молекулярной модели xWnt8-белка с помощью метода *de novo* дизайна. С помощью метода моделирования по гомологии была построена молекулярная модель hWnt8-белка. Осуществлено построение белок-белкового комплекса модели xWnt8-белка с CRD-доменом mFzd8-рецептора и построение модели hWnt8-белка с CRD-доменом модели hFzd8-рецептора. Проведен сравнительный анализ Wnt-Fzd взаимодействий для обоих комплексов и предложены основные направления дизайна пептидомиметиков, ингибирующих образование комплекса hWnt8 белка и CRD-домена hFzd8-рецептора.