

Новые альтернативные флуоресцентные лиганды стероидогенного транспортного белка (StAR)**Научный руководитель – Фалетров Ярослав Вячеславович****Хорецкий Матвей Сергеевич***Студент (специалист)*

Белорусский государственный университет, Химический факультет, Минск, Беларусь

E-mail: matvey.horetski@gmail.com

Стероидогенный транспортный белок (StAR) выполняет роль переносчика молекул холестерина через мембрану митохондрий, тем самым даёт начало биосинтезу стероидных гормонов. В отличие от функции, механизм действия этого белка однозначно не установлен, и сегодня ведутся активные исследования в данном направлении [2]. В то же время известны соединения с флуоресцентной меткой, имеющие схожие с холестерином физико-химические свойства, позволяющие им заменять природный холестерин в процессах с его участием и допускающие применение флуоресцентных методов анализа. Наиболее популярными из таковых являются BODIPY-холестерин (TopFluor®) и 22-NBD-холестерин, которые, в то же время, имеют ряд недостатков. Так, BODIPY-холестерин из-за своих структурных особенностей частично не воспроизводит свойства своего природного аналога, а 22-NBD-холестерин быстро фотодеградирует [1,4]. Поэтому в данной работе мы предложили ряд стероидных и нестероидных BODIPY производных, способных взаимодействовать со StAR и не являющихся продуктами тонкого органического синтеза. Оценили возможность их взаимодействия с целевым белком *in silico* и *in vitro*.

Для докинга целевых соединений к белку использовался программный пакет Autodock Vina [3]. Для проверки результатов *in silico* эксперимента проведён синтез 4 структур с наибольшими теоретическими энергиями связывания (от -7.4 до -10.8 ккал/моль, рассчитанная энергия связывания холестерина, BODIPY-холестерина и 22-NBD-холестерина -9.8, -8.9, -8.9 ккал/моль соответственно). При взаимодействии белка с полученными лигандами наблюдалось значительное изменение параметров флуоресценции (увеличение интенсивности эмиссии до 25 раз, а в случае стероидного лиганда изменение положения максимума эмиссии). Наблюдаемый результат указывает на реализацию взаимодействий между выбранными лигандами и целевым белком. В дальнейшем планируются детальные исследования взаимодействий данных структур со StAR, а также разработка и синтез новых вариантов флуоресцентных лигандов стероидогенного транспортного белка.

Авторы выражают благодарность к.б.н. Слущанко Николаю Николаевичу.

Источники и литература

- 1) Benson M.D. et al Digital Imaging fluorescence microscopy: spatial heterogeneity of photobleaching rate constants in individual cells // J. Cell Biol. 1985. Т. 100. No. 4. С. 1309-1323.
- 2) Sluchanko N.N. et al High-yield soluble expression, purification and characterization of human steroidogenic acute regulatory protein (StAR) fused to a cleavable Maltose-Binding Protein (MPB) // Prot. Exp. and Purif. 2016. Т. 119. С. 27-35.
- 3) Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // J. Comput. Chem. 2010. Т. 31. No. 2. С. 455-461.

- 4) Wüstner D., Solanko K. How cholesterol interacts with proteins and lipids during its intracellular transport // BBA-biomaterials. 2015. Т. 1848. No. 9. С. 1908-1926.

Иллюстрации

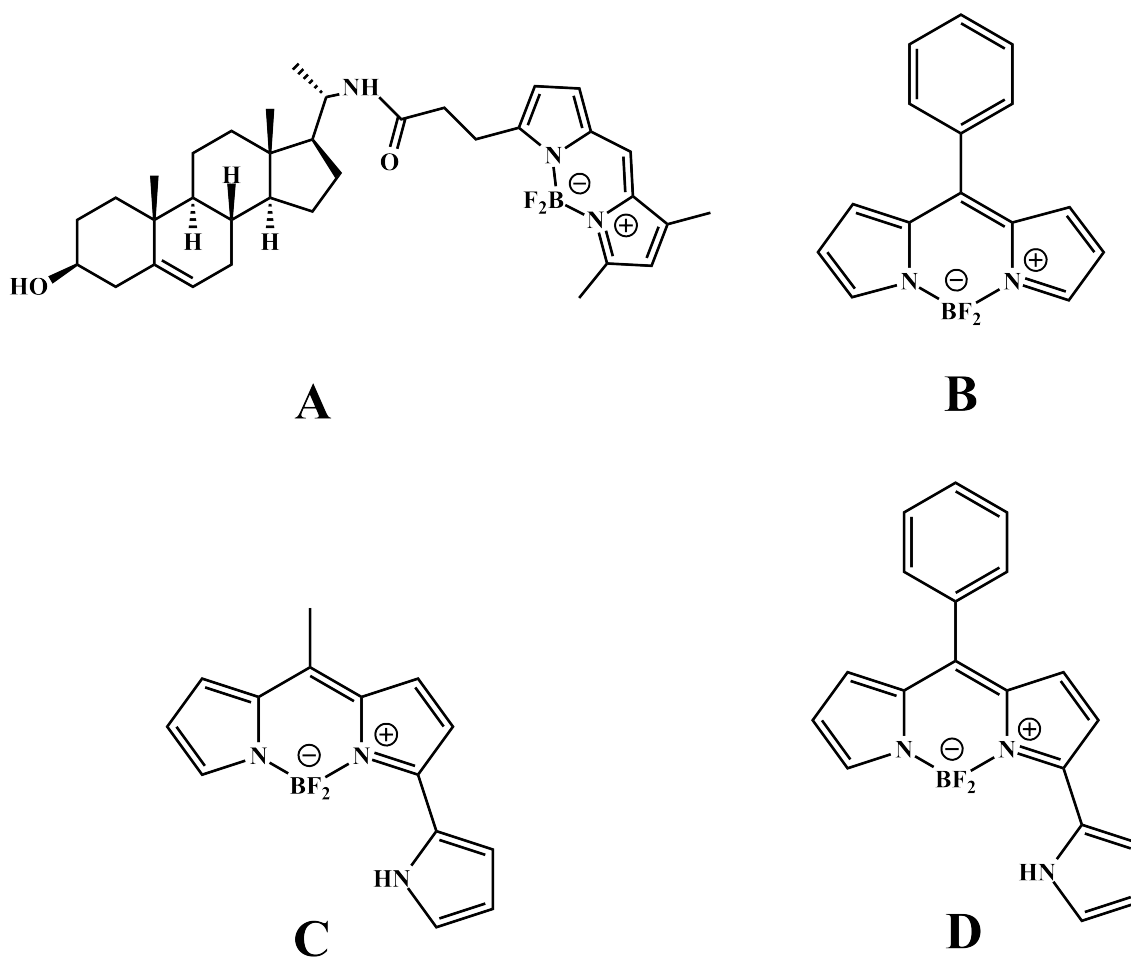


Рис. 1. Структуры предложенных флуоресцентных лигандов StAR

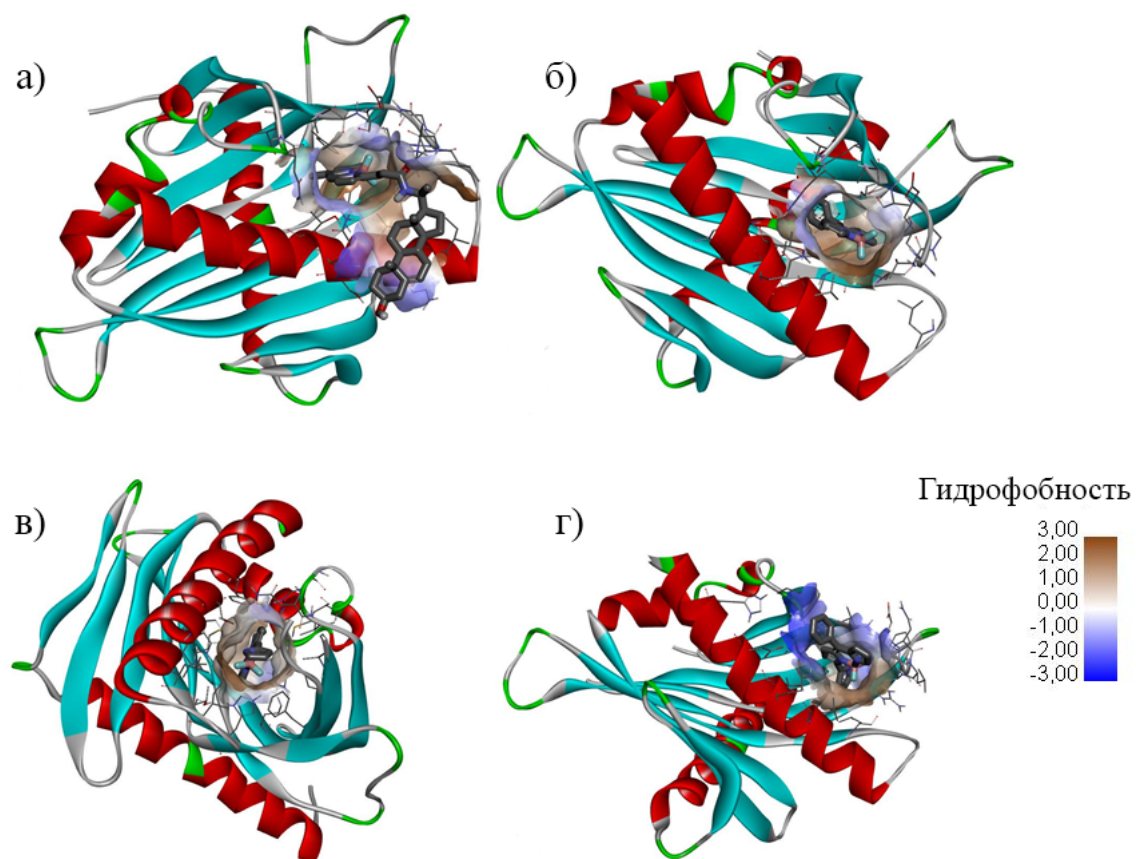


Рис. 2. Рассчитанное положение лигандов А-D (а-г) в гидрофобном кармане StAR.