

Abstrakt

Inzulínový receptor je dimérny signálny proteín skladajúci sa z mnoho domén. Pozostáva z mimobunkovej časti, transmembránového úseku a vnútrok bunkovej kinázovej domény. Počas väzby inzulínu k inzulínovému receptoru dochádza ku konformačným zmenám u oboch z nich, čo spúšťa signálnu kaskádu skrz kinázovú doménu.

Poruchy vo funkcii inzulínu a inzulínového receptora spôsobujú *diabetes mellitus*, celosvetovo rozšírené ochorenie, ktoré môže vznikáť ako následok genetických faktorov, ale aj životného štýlu a prejavuje sa zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Bežnou formou liečby *diabetes mellitus* je podávanie inzulínových analógov s rôznymi molekulárnymi vlastnosťami.

Interakcie medzi inzulínom a inzulínovým receptorom vo väzobnej kapse sa rozdeľujú na dve skupiny nazývané „site1“ a „site2“. Zatiaľ čo molekulárne detaily interakcií v site1 sú už známe, reziduá patriace k site2 sa ešte nepodarilo celkom objasniť. Je teda dôležité ozrejmiť väzobné vlastnosti inzulínu a inzulínového receptora, najmä interakcie v site2, keďže to by mohlo prispieť k zlepšenému návrhu nových inzulínových analógov. V tejto práci sme využili nedávne prelomy v štruktúrnej biológii inzulínového receptora, na to aby sme študovali väzobné interakcie metódami výpočtovej chémie. Takto bolo možné pozorovať nekovalentné interakcie a konformačné zmeny v systéme, ktorý má význam v liečbe *diabetes mellitus*. Tým sa preukázalo sa najmä to, že mutácie v reziduách inzulínu, u ktorých je predpoklad, že sú súčasťou site2, môžu ovplyvniť nadobúdanie konformácie dôležitej pre väzbu k inzulínovému receptoru.

Kľúčové slová: inzulín, inzulínový receptor, väzba, cukrovka, molekulové modelovanie, molekulová dynamika, molekulové dokovanie