

دراسة حاسوبية على المستقبل الأول للترانسفيرين كهدف علاجي لحالة عوز مناعي

نادرة

مها عاتق الرفاعي

إشراف

د/ هاني محمد علي

د/ رانية مروان حلمي مكي

المستخلص

المستقبل الأول للترانسفيرين (TfR1) هو جزيء مهم في العلاجات المضادة للسرطان. أيضاً، أدت أول طفرة طبيعية (p.Tyr20His) في *TFRC* ، وهو الجين الذي يرمز إلى TfR1 ، إلى حالة نادرة من العوز المناعي المشترك (CID). هذه النتيجة تشير إلى دور جديد ل TfR1 في المناعة. يعمل الإيصال المستهدف للمركبات العلاجية على تحسين امتصاصها الخلوي ووقت دورانها، وبالتالي تعزيز الفعالية العلاجية. لذلك يستخدم تصميم العقاقير لهندسة الجزيئات ذات الهياكل التي تسهل تفاعلات محددة. ومع ذلك، تتطلب هذه العملية معرفة شاملة لجميع التفاعلات، بما في ذلك الهياكل ثلاثية الأبعاد (3D) والرابعة (QS) للجزيئات المتفاعلة. نظراً لأن المعلومات الهيكلية متوفرة فقط لجزء من تسلسل الـ TfR1. في هذه الدراسة ، توقعنا بنية TfR1 بأكملها باستخدام نمذجة التماثل ، والإرساء ، ومحاكاة الديناميك الجزيئية. تم استخدام نمذجة التماثل لإنشاء هياكل ثلاثية الأبعاد لـ TfR1 باستخدام MODELLER-I ، TASSER و RaptorX. تم تقييم جودة النماذج الناتجة بواسطة Verify3D و Rampage. وفقاً لهذا التقييم ، فإن النموذج الذي صممه RaptorX حقق نسبة توافق (٨٢,٨٣٪) بواسطة Verify3D و كان به أكبر عدد من الأحماض الأمينية حوالي (٩٥,٥٪) بداخل المناطق المفضلة في خريطة Ramachandran ، مما يجعله التركيب الثلاثي الأبعاد الأكثر موثوقية لـ TfR1 مقارنة مع الآخرين. بعد ذلك تم تصميم الهيكل الرباعي باستخدام برنامج HADDOCK و SymmDock ، وتم تقييم النتائج من خلال قيمة جذر متوسط مربع الانحراف للربيطة (I-RMSD) المقاسة باستخدام برنامج ProFit. والذي أظهر أن كلاً من HADDOCK و SymmDock قد أعطيا نتائج مقبولة. ومع ذلك، فإن نتيجة HADDOCK كانت الأكثر استقراراً والأقرب إلى الهيكل الأصلي بعد إضافة روابط ثنائي الكبريتيد. لذلك، تم تحسينها باستخدام كلاً من GalaxyRefineComplex و SymmRef حتى تم الوصول إلى مستوى متوسط بناء على قيمة الـ I-RMSD. بالإضافة إلى ذلك تم التحقق من الهيكل الرباعي هذا بنجاح باستخدام الحد الأدنى للطاقة الديناميكية الجزيئية النانوية (NAMD). مما أظهر بأن هذا النموذج يمكن أن يمهّد الطريق لمزيد من الدراسات الوظيفية والهيكلية والعلاجية على TfR1.

***In silico* exploration of the first transferrin receptor (TfR1) as a drug target of a rare immunodeficiency case**

By:

Maha Ateeq AL-Refaei

Under the supervision of:

Dr.Hani Mohammed Ali

Dr.Rania Marwan Makki

Abstract

Transferrin receptor protein 1 (TfR1) is an important molecule in anti-cancer therapy. Also, the first natural variant (p.Tyr20His) in *TFRC*, which codes for TfR1 resulted in a rare combined immunodeficiency (CID). This finding suggests a new role of TfR1 in immunity. Targeted delivery of such therapeutic compounds improves their cellular uptake and circulation time, thereby enhancing therapeutic efficacy. Drug designing is therefore used to engineer molecules with structures that facilitate specific interactions. However, this process requires a thorough knowledge of all the interactions, including the three-dimensional (3D) and quaternary structures (QS) of the interacting molecules. Since structural information is available for only a part of the full TfR1 sequence, in the present study, we predicted the whole structure of TfR1 using homology modelling, docking, and molecular dynamics simulations. Homology modelling is used to generate 3D structures of TfR1 using MODELLER, I-TASSER, and RaptorX programs. Verify3D and Rampage server evaluated the quality of the resultant models. According to this evaluation, the RaptorX model that was validated by Verify3D (compatibility: 83.82%) had (95.5%) of residues within the favoured regions of the Ramachandran plot, making it the most reliable 3D structure compared with others. The QS of TfR1 was built using HADDOCK and SymmDock software, and the results were evaluated by the ligand root mean square deviation (l-RMSD) value computed using the ProFit software. Which showed that both HADDOCK and SymmDock gave acceptable results. However, the HADDOCK result was more stable and closest to the native complex structure with disulfide bonds. Therefore, the HADDOCK complex was further refined using both SymmRef and GalaxyRefineComplex until the medium l-RMSD rank was reached. This QS was successfully verified using nanoscale molecular dynamics (NAMD) energy minimization. This model could pave the way for further functional, structural, and therapeutic studies on TfR1.