

ОСОБЕННОСТИ АФФИННОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ГЕНТИФИНИБА С РЕЦЕПТОРОМ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА

Лепиков Н. А, Семенович П. А, Чепелев С. Н.

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

pashasemenkovich10@gmail.com

Введение. Целью исследования была оценка изменений сродства гентифиниба к белку-мишени рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при наиболее распространенных вариантах одно аминокислотных замен в его структуре для поиска возможных молекулярных механизмов формирования устойчивости к данному препарату. Выявлено, что наиболее распространенные

одно аминокислотные замены в EGFR не оказывают существенного негативного влияния на сродство белка к препарату.

Цель исследования: оценить изменение сродства противоопухолевого препарата гентифиниба к белку-мишени EGFR при наиболее распространенных вариантах одно аминокислотных замен в его структуре для поиска возможных молекулярных механизмов формирования устойчивости к данному препарату.

Материалы и методы. В работе использовались методы гомологичного моделирования структуры мутантного белка при помощи программного обеспечения MODELLER (США) с последующим докинг спроектированных 3-мерных структур. Создание мутантных аминокислотных последовательностей осуществлялось в киназном домене EGFR с последующей обработкой при помощи программного кода на основе языка программирования Python. Подготовка полученных гипотетических структурных моделей проводилась с помощью AutoDock Tools и PyMol. Докинг осуществлялся в AutoDock Vina.

Мутантные аминокислотные последовательности создавались на основе киназного домена EGFR дикого типа (PDB: 3POZ), отделенного от лигандов и низкомолекулярных соединений при помощи PyMol. Отбор мутаций осуществлялся из базы данных COSMICv95. Молекула была подобрана в открытой базе данных химических соединений PubChem с последующей обработкой в Open Babel.

Результаты исследования. На основании гомологичного моделирования было получено 9 трехмерных структур одно аминокислотных замен EGFR. В ходе докинга данных белков с молекулой гентифиниба были получены конформации белка-лиганда с наиболее отрицательными значениями изменения свободной энергии Гиббса (таблица).

Таблица – Изменение свободной энергии Гиббса при связывании вариантов EGFR с гентифинибом

Мутация	Максимальное изменение энергии Гиббса	Минимальное значение энергии Гиббса	Среднее значение энергии Гиббса
дикий тип	-8,5	-7.6	-7,94
T790M	-8,1	-7,5	-7,78
L858R	-7.9	-7.0	-7.3
G719A	-8.6	-8.0	-8.33
G719C	-9.1	-7.5	-8.188
G719D	-8.6	-6.8	-7.488
G179S	-8.8	-7.4	-8.122
L861Q	-8.1	-6.9	-7.355
L861R	-8.7	-7.4	-7.944

На основании полученных данных был составлен график изменения свободной энергии Гиббса при связывании молекулы гентифиниба с разными вариантами EGFR (рисунок).

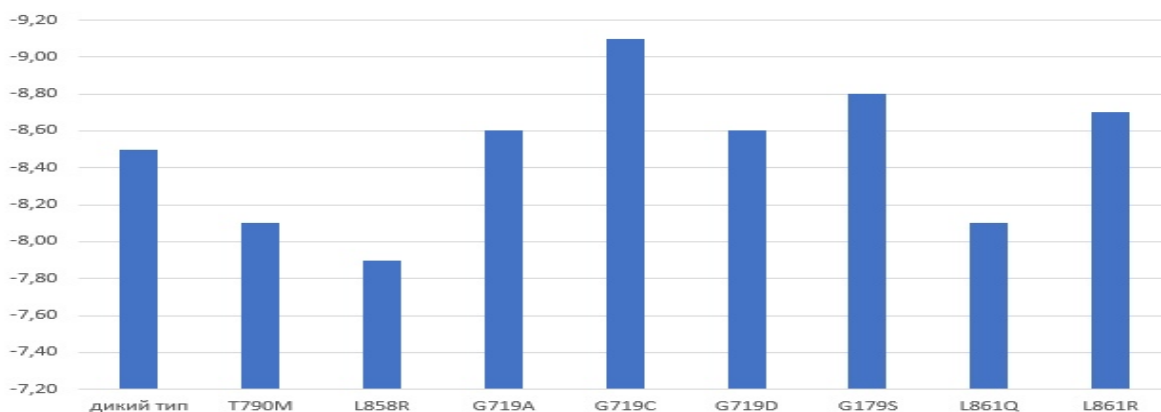


Рисунок – Диаграмма максимального изменения свободной энергии Гиббса при связывании разных вариантов EGFR с гентифинибом

В дальнейшем полученные данные были сопоставлены с имеющейся информацией в научной литературе по устойчивости данных мутаций к ингибиторам протеинкиназ, в частности гентифинибу.

В ходе докинга молекул вариантов EGFR с гентифинибом средние, минимальные и максимальные значения изменения свободной энергии Гиббса незначительно отличались от результатов докинга белка дикого типа. Однако данный вариант аминокислотных замен EGFR в научной литературе известен как вызывающий резистентность клеток плоскоклеточного рака легкого к гентифинибу.

На основании этих данных нами выдвинуто предположение о вероятной причине расхождения данных докинга и литературы.

Мы провели второй раунд докинга, используя АТФ – конкурентный субстрат за активный центр киназного домена EGFR с гентифинибом.

Было показано, что T790M имеет на 11% большее сродство к АТФ, чем молекула дикого типа.

Выводы:

1. Большинство наиболее распространенных одно аминокислотных замен в EGFR не оказывают существенного негативного влияния на сродство белка к препарату.

2. Мутация группы G719 повышает сродство к гентифинибу.

3. Мутация рецептора T790M сопровождается снижением его сродства к гентифинибу.

4. Механизм такого взаимодействия, согласно полученным нами данным, заключается в повышенном связывании рецептором АТФ. Последний конкурирует с гентифинибом за центр связывания в EGFR.

Литература

1. Lung cancer: Biology and treatment options / Н. Lemjabbar-Alaoui [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2015. – Vol. 1856, № 2. – P. 189–210.

2. Epidemiology of lung cancer / K. C. Thandra [et al.] // Contemp Oncol (Pozn). – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 45–52.

3. Sharma, R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050 / R. Sharma // Int J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 27, № 4. – P. 665–675.

4. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer / V. Relli [et al.] // Trends Mol Med. – 2019. – Vol. 25, № 7. – P. 585–594.

5. Mithoowani, H. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology / H. Mithoowani, M. Febbraro // Curr. Oncol. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 1828–1839.

FEATURES OF THE AFFINITY OF THE ANTI-TUMOR DRUG GENTIFINIB WITH THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR

Lepikov N. A., Semenovich P. A., Chepelev S. N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

pashasemenkovich10@gmail.com

The aim of the study was to evaluate changes in the affinity of gentifinib for the target protein of the epidermal growth factor receptor (EGFR) with the most common variants of single amino acid substitutions in its structure in order to search for possible molecular mechanisms for the formation of resistance to this drug. It was found that the most common single amino acid substitutions in EGFR do not have a significant negative effect on the affinity of the protein to the drug.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ МОЛОДЫХ
УЧЁНЫХ В МЕДИЦИНЕ - 2023»**

*Сборник материалов
X Республиканской научно-практической конференции
с международным участием*

30 ноября 2023 г.

Гродно
ГрГМУ
2023