

Борисов В.Б., Дятко Г.П.

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ МУТАЦИОННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ PARP1 К ИНГИБИТОРАМ ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЁГКОГО

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф.Ф.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) характеризуется тотальной инактивацией супрессоров опухолевого роста TP53 и RB1, что делает клетки критически зависимыми от систем репарации ДНК. Поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (PARP1) является важнейшей терапевтической мишенью при МРЛ. Однако точечные мутации в NAD⁺-связывающем каталитическом кармане фермента (в частности, в hotspot-позиции Tyr907) способны изменять микрогеометрию активного центра, провоцируя развитие лекарственной резистентности к таргетной терапии.

Цель: провести молекулярно-динамическую (MD) валидацию модели при сравнении устойчивости комплексов клинических ингибиторов в активном центре дикого типа (WT) и мутантной формы Tyr907→Gly907 фермента PARP1.

Материалы и методы. В качестве структурной основы использована рентгеноструктурная модель каталитического домена PARP1 (Protein Data Bank, ID: 4R6E). Стартовые позы лигандов рассчитаны методом высокопроизводительного AutoDock-GPU докинга. Сформировано 9 систем: комплексы WT и мутанта 907+Gly с ингибиторами (флузопариб, олапариб, сарупариб, NMS-P118) и WT-референс с BMN-673. Трёхмерные топологии лигандов сгенерированы с использованием Open Babel и ACPYPE (силовое поле GAFF2). Полноатомные 30-нс молекулярно-динамические (MD) симуляции выполнены в программном комплексе GROMACS (amber99sb-ildn, модель воды TIP3P, 310.15 K, 1 бар, ионная сила 0.15 M NaCl). Оценка траекторий включала расчет RMSD, RMSF, радиуса гирокоспии (R_g) и дистанционных метрик. Профилирование межмолекулярных контактов реализовано алгоритмом PLIP.

Результаты и их обсуждение. MD-траектории подтвердили глобальную структурную состоятельность всех девяти белок-лигандных комплексов на 30-нс масштабе, однако выявили выраженную лиганд-специфическую чувствительность к мутации Tyr907Gly. Наиболее неблагоприятный профиль адаптации в мутантном кармане зафиксирован для олапариба: переход к 907+Gly сопровождается ростом RMSD, увеличением R_g и деградацией контактной сети. По данным PLIP, олапариб теряет плотные водородные и гидрофобные связи с функциональными остатками Ala898, Arg878 и Glu988, что свидетельствует о высокой структурной зависимости данного каркаса от интактной конфигурации зоны 907.

В противоположность этому, флузопариб и сарупариб продемонстрировали высокую мутационную робастность. Сохранение стабильных значений термодинамических и пространственных метрик в их мутантных комплексах достигается за счет распределенного механизма удержания: контактная сеть этих ингибиторов не имеет жесткой геометрической зависимости от прямой опоры на ароматическое кольцо Tyr907. Альтернативный механизм адаптации показал NMS-P118: структурная устойчивость его мутантного комплекса поддерживается за счет компенсаторного сближения с hotspot-зоной и усиления контактов с остатками Arg878 и Asp770.

Выводы. MD-валидация доказала, что мутация Tyr907Gly не универсально разрушает связывание, а селективно перераспределяет сродство ингибиторных каркасов. Олапариб проявляет наивысшую чувствительность к деформации каталитической ниши, что потенциально ускоряет развитие вторичной резистентности. Флузопариб и сарупариб обладают распределенной контактной сетью, минимизирующей влияние мутации, что делает их приоритетными кандидатами при мутационной эволюции PARP1.