

Лепиков Н.А., Семенкович П.А.

ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЕНТИФИНИБОМ

Научный руководитель: ассист. Чепелев А.Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный университет, г. Минск

Актуальность. Опухолевые заболевания легких ежегодно обнаруживаются у 1.8 млн пациентов. Большинство из них (85%) приходится на немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). Одним из наиболее эффективных подходов к терапии этого заболевания является применение химиотерапевтических препаратов. Одним из наиболее часто применяемых препаратов является гентифиниб, в основе механизма действия которого лежит физическое блокирование участков связывания рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), одного из ключевых участников опухолеобразования при НМРЛ. Эффективность данного лекарственного средства отличается у различных пациентов. Считается, что EGFR в опухолевых клетках подвергается мутационной изменчивости, что влияет на его структуру и как следствие связывание с препаратом.

Цель: оценить изменение сродства гентифиниба к EGFR при наиболее распространённых вариантах одноаминокислотных замен в его структуре с последующим сопоставлением клинических данных для поиска потенциальных молекулярных механизмов формирования устойчивости к данному препарату.

Материалы и методы. В ходе выполнения данной работы использовалась методика гомологичного моделирования структуры измененного белка с помощью программного комплекса MODELLER (США) с последующим докингем полученных пространственных структур. Мутантные аминокислотные последовательности создавались на основании данных о нормальной структуре белка и наиболее его распространенных изменениях с последующей обработкой при помощи программного кода на основе Python. Предварительная подготовка полученных гипотетических моделей осуществлялась при помощи AutoDock Tools и PyMol. Докинг осуществлялся в AutoDock Vina.

Измененные аминокислотные последовательности проектировались на основе киназного домена EGFR дикого типа (PDB:3POZ), очищенного от низкомолекулярных соединений с помощью утилиты PyMol. Отбор одноаминокислотных мутаций осуществлялся из общедоступной базы данных COSMICv95. Структурная формула гентифиниба была взята из открытой базы данных химических соединений PubChem с последующей обработкой в OpenBabel.

Результаты и их обсуждение. В результате процесса моделирования мы получили 9 пространственных структур белка с одноаминокислотными заменами. В ходе их докинга с молекулой гентифиниба были получены и отобраны конформации белка-лиганда с наиболее энергетически выгодными изменениями свободной энергии Гиббса. Мутации в позиции G719 демонстрировали большее изменение свободной энергии Гиббса в результате связывания с препаратом по сравнению с нормальным белком (до 0,9 kcal/mol). Для мутации T790M был осуществлен дополнительный раунд докинга с АТФ (с целью изучения наличия конкурентного связывания).

Выводы: большинство наиболее распространённых одноаминокислотных замен в EGFR не оказывают существенного негативного влияния на сродство белка к препарату. Мутации группы G719 повышает сродство к гентифинибу. Мутация рецептора T790M сопровождается снижением его сродства к гентифинибу. Механизм такого взаимодействия, согласно полученным нами данным, заключается в повышенном связывании рецептором АТФ. Последний конкурирует с гентифинибом за центр связывания в EGFR.