

Лепиков Н. А., Семенкович П. А.

ОЦЕНКА АФФИНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТОМ ГЕНТИФИНИБОМ

Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Таганович А. Д.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный университет г. Минск

Актуальность. Рак лёгкого ежегодно диагностируется у 1.8 млн пациентов ежегодно. Из этого количества 85% приходится на немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). Одним из самых распространённых методов лечения этого заболевания является введение химиотерапевтических препаратов. Среди них широко используется гентифиниб, в основе механизма действия которого лежит взаимодействие с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), участника туморогенеза. Эффективность этого препарата у пациентов отличается. Предполагается, что EGFR в клетках опухоли подвергается мутационной изменчивости, что влияет на его связывание с препаратом.

Цель: оценить изменение сродства противоопухолевого препарата гентифиниба к белку-мишени EGFR при наиболее распространённых вариантах одноаминокислотных 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 докингем спроектированных 3-х 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), отделённого 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 OpenBabel.

Результаты и их обсуждение. На основании гомологичного моделирования было получено 10 трёхмерных структур одноаминокислотных замен EGFR. В ходе докинга данных белков с молекулой гентифиниба были получены конформации белка-лиганда с наиболее отрицательными значениями изменения свободной энергии Гиббса. Мутации группы G719 показывали большее изменение свободной энергии Гиббса при связывании с гентифинибом по сравнению с нормальным белком (до 0,9 kcal/mol). Для мутации T790M был проведён второй раунд докинга с другим лигандом – АТФ. В результате было показано, что T790M имеет большую разницу (на 11%) в свободной энергии Гиббса по сравнению с белком дикого типа, следовательно, более высокое сродство к АТФ – конкурентному лиганду с гентифинибом за активный центр EGFR.

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.