

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО  
МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ АФФИННОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ГЕНТИФИНИБА С  
РЕЦЕПТОРОМ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА**

Лепиков Н.А. (4 курс, лечебный факультет), Семенкович П.А. (4 курс,  
лечебный факультет), Чепелев С.Н. (ст. преп. кафедры патологической  
физиологии)

*Белорусский государственный медицинский университет г. Минск*

**Аннотация.** Целью исследования явилась 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 распространенных одно аминокислотных замен в EGFR не оказывают существенного негативного влияния на сродство белка к препарату.

**Ключевые слова:** гентифиниб, рецептор эпидермального фактора роста, аффинность, гомологичное моделирование, рак легкого.

**Введение.** Рак легкого остается ведущей причиной смертности от рака среди мужчин и женщин в развитых странах мира. На долю рака легкого ежегодно приходится около 2 миллионов диагнозов и 1,8 миллиона смертей [2]. Новообразование легких является вторым по частоте онкологическим диагнозом у мужчин и женщин (после рака предстательной железы и молочной железы соответственно) [2]. С расширением доступа к табаку и индустриализацией в развивающихся странах заболеваемость раком легких растет во всем мире. Средний возраст постановки диагноза – 70 лет [5]. У мужчин в два раза чаще диагностируют рак легких, что в значительной степени отражает различия в потреблении табака, хотя женщины могут быть более восприимчивы из-за более высокой доли мутаций рецепторов эпидермального фактора роста и эффектов эстрогена [2].

Рак легкого делится на два широких гистологических класса, которые растут и распространяются по-разному: мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Большинство из них (85%) приходится на НМРЛ [1].

Варианты лечения рака легких включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию и таргетную терапию. Одним из наиболее эффективных подходов к терапии данного заболевания является применение химиотерапевтических препаратов [4]. Одним из таких препаратов является гентифиниб, в основе механизма действия которого лежит взаимодействие с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), участника туморогенеза. Гентифиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы рецептора EGFR [3]. Эффективность гентифиниба у пациентов отличается. Предполагается, что EGFR в клетках опухоли подвергается мутационной

изменчивости, что влияет на его связывание с препаратом. Известно, что аминокислотная последовательность определяет все ключевые свойства белковой молекулы. Её изменения, как генеративные, так и соматические в определенной клеточной линии злокачественных новообразований, приводят к изменению структуры активных центров и участков связывания препаратов, что потенциально может изменить течение и исходы химиотерапевтического лечения.

Таким образом, представляет интерес проведение оценки изменения 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.

**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 докингом 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.

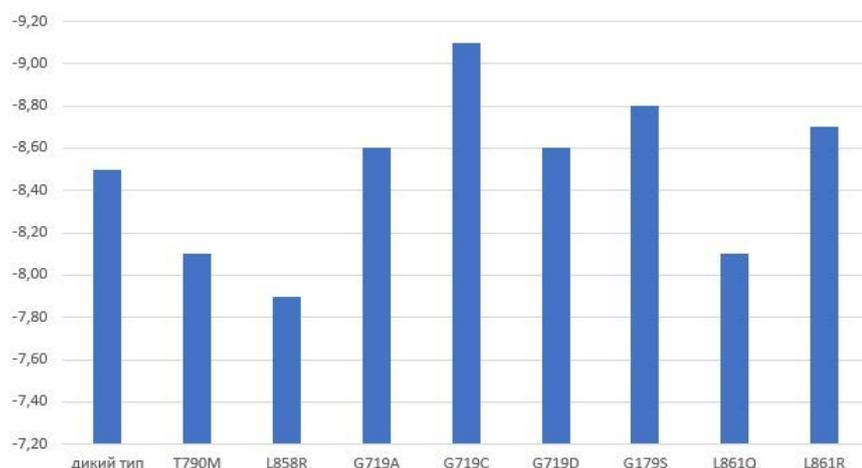
**Результаты исследования.** На основании гомологичного моделирования было получено 9 трёхмерных структур одно аминокислотных замен EGFR. В ходе докинга данных белков с молекулой гентифиниба были получены конформации белка-лиганда с наиболее отрицательными значениями изменения свободной энергии Гиббса (табл. 1).

**Таблица 1.** 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 различными вариантами EGFR (рис. 1).



**Рис. 1** – Диаграмма максимального изменения свободной энергии Гиббса при связывании различных 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 было 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.** По результатам проведенного исследования сделаны следующие выводы:

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

#### **Список литературы:**

1. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer / V. Relli [et al.] // Trends Mol Med. – 2019. – Vol. 25, № 7. – P. 585–594.
2. Epidemiology of lung cancer / K. C. Thandra [et al.] // Contemp Oncol (Pozn). – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 45–52.
3. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence / C. Gridelli [et al.] // Lung Cancer. – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 249–257.
4. 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.
5. 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.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**«СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА  
XXI ВЕКА»**

*XXIII Международная научно-практическая конференция  
студентов и молодых ученых*

**26-27 октября 2023 г.**

**Витебск, 2023**