

ВЛИЯНИЕ ОНКОГЕННЫХ МУТАЦИЙ В ТРАНСМЕМБРАННОМ ДОМЕНЕ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА ERBB НА ИХ АКТИВАЦИЮ

Научный руководитель – Серова Оксана Викторовна

Агишева Александра Романовна

Студент (бакалавр)

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РАН, Москва, Россия

E-mail: alexagisheva@gmail.com

Агишева А. Р., Серова О. В., Калининченко А. Л., Деев И. Е., Бочаров Э. В., Петренко А. Г.

Студентка

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, отдел пептидно-белковых технологий, лаборатория клеточной биологии рецепторов под руководством д.х.н. А. Г. Петренко, Россия, г. Москва

E-mail: <mailto:alexagisheva@gmail.com>

ErbB2 является рецепторной тирозинкиназой (RTK) и принадлежит к семейству рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER/ErbB) [1]. Рецепторы ErbB участвуют в росте, дифференцировке, миграции и апоптозе эпидермальных клеток, нарушения регуляции рецепторов ErbB приводят к неконтролируемому росту клеток и канцерогенезу [1-2]. Рецепторы ErbB расположены на поверхности клетки в виде функционально неактивных мономеров, которые при связывании с лигандом димеризуются. Для ErbB2 лиганда белковой природы обнаружено не было, однако он образует функционально активные гетеродимеры с другими рецепторами семейства EGFR [2]. В 0.18 % случаев аденокарциномы легких у пациентов были обнаружены мутации в трансмембранном домене ErbB2 V659E/D, из них в 13% случаев наблюдалась одновременная амплификация гена рецептора ErbB2 [1]. Структурный анализ трансмембранных доменов ErbB2 указывает, что мутации в положении V659 по высокополярным остаткам глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или аргинина могут стабилизировать гомо- и гетеродимеризацию ErbB2 в активной конформации. Целью данной работы является исследование влияния онкогенных мутаций в трансмембранном домене рецепторов семейства ErbB на их активацию.

Нами были получены плазмиды, кодирующие рецептор ErbB2 с заменой V659E и рецептор EGFR с заменой G652R. На С-конце рецептора ErbB2 был присоединен белок GFP, что позволило нам различать на Вестерн-блоте два рецептора по массе. Для проверки активации гомо- и гетеродимеров мы трансфицировали клеточную линию HEK293 полученными плазмидными конструкциями. Далее клетки обрабатывали лигандом EGF, лизировали в буфере для нанесения на электрофорез и анализировали Вестерн-блотом с антителами к фосфо-Туг. В отсутствие лиганда EGF мы не наблюдали активацию гомо- и гетеродимеров рецепторов EGFR и ErbB2-GFP. Замена V659E в трансмембранном домене рецептора ErbB2 приводила к активации как гомодимера мутантного рецептора, так и гетеродимера ErbB2-V659E-GFP/EGFR в отсутствие лиганда. Дополнительная мутация G652R в рецепторе EGFR также приводила к сильному автофосфорилированию гетеродимеров ErbB2-V659E-GFP/EGFR-G652R в отсутствие лиганда. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что онкогенные мутации в положениях V659E в рецепторе ErbB2

и G652R в рецепторе EGFR могут стабилизировать гомо- и гетеродимеризацию рецепторов в активной конформации, что может приводить к нарушению нормальной передачи внутриклеточных сигналов в раковых клетках.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, гранты № 19-04-01042, 19-04-0081

Источники и литература

- 1) S. H. I. Ou et al., “HER2 Transmembrane Domain (TMD) Mutations (V659/G660) That Stabilize Homo- and Heterodimerization Are Rare Oncogenic Drivers in Lung Adenocarcinoma That Respond to Afatinib,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 12, no. 3, pp. 446–457, 2017, doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2224.
- 2) O. L. Polanovski, E. N. Lebedenko, and S. M. Deyev, “ERBB oncogene proteins as targets for monoclonal antibodies,” *Biochem.*, vol. 77, no. 3, pp. 227–245, 2012, doi: 10.1134/S0006297912030029.