

Получение противоопухолевого гибридного белка, специфичного к рецепторам DR5 и FGFR1

Научный руководитель – Яголович Анна Валерьевна

Юань Цзыцзянь

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия

E-mail: zijian0820@163.com

Юань Цзыцзянь¹, Исакова Алина Алексеевна^{1,2}, Куковьякина Екатерина Владимировна², Гаспарян Марине Эдуардовна², Долгих Дмитрий Александрович^{1,2}, Яголович Анна Валерьевна^{1,2}

¹ Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² ГНЦ Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия

Цитокин TRAIL является компонентом противоопухолевого иммунного ответа, способным селективно элиминировать опухолевые клетки путем апоптоза путем активации рецепторов смерти, в первую очередь рецептора DR5. При этом, активация рецептора фактора роста фибробластов FGFR1 [1], напротив, играет важную роль как в стимуляции пролиферации опухолевых клеток, так и в формировании сосудистого микроокружения в солидных опухолях. Целью работы было получение и исследование биспецифической гибридной белковой конструкции на основе DR5-селективного варианта цитокина TRAIL DR5-B [2] с антагонистическим пептидом, блокирующим сигнальный путь рецептора FGFR1. Плазмидный вектор, кодирующий гибридный белок, был трансформирован в клетки *E.coli* штамма SHuffle B и рекомбинантный белок был экспрессирован путем индукции с промотора T7 с помощью ИПТГ. Очистка проводилась методами металл-аффинной и ионообменной хроматографии, чистота препарата составила 98%. Была показана высокая аффинность биспецифического гибридного белка к рецепторам-мишеням DR5 и FGFR1 методом иммуноферментного анализа. Методом МТТ было показано, что гибридный биспецифичный белок эффективнее снижает жизнеспособность опухолевых клеток различного происхождения *in vitro* по сравнению с рекомбинантным белком DR5-B. Таким образом, таргетный белок, способный одновременно активировать рецептор смерти DR5 и подавлять передачу сигнала рецептора FGFR1, является перспективным препаратом для исследования противоопухолевой активности *in vivo* на ксенотрансплантатных мышиных моделях солидных опухолей человека.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 24-14-00250, <http://rscf.ru/project/24-14-00250/>.

1. Helsten T. et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing // Clinical Cancer Research. 2016. Vol. 22, № 1. P. 259–267.

2. Gasparian M.E. et al. Generation of new TRAIL mutants DR5-A and DR5-B with improved selectivity to death receptor 5 // Apoptosis. 2009. Vol. 14, № 6. P. 778–787.