

УДК 577.322

## Розробка інгібіторів протеїнкінази FGFR1 за допомогою фармакофорного моделювання

С.А. Старосила\*, Г.П. Волинець, М.В. Протопопов, В.Г. Бджола,  
С.В. Дзядевич, О.В. Боровиков, Л.В. Плетньова, С.М. Ярмолук

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна*

**Резюме.** Протеїнкіназа FGFR1 відіграє важливу роль у регуляції процесів проліферації, ангиогенезу, міграції та підтримання життєздатності клітин. Підвищена активність FGFR1 асоційована з розвитком низки захворювань людини. Ця протеїнкіназа була валідована як приваблива мішень для терапевтичного втручання при лікуванні раку. Тому розробка інгібіторів протеїнкінази FGFR1 з новими хімічними структурами є важливим завданням сучасної медичної хімії. Нами розроблено рецепторно-орієнтовану фармакофорну модель інгібіторів FGFR1 і проведено фармакофорний скринінг, в результаті якого знайдено два нових класи інгібіторів FGFR1 — похідні 3-(1-бензил-1*H*-індол-3-іл)-2-ціаноакрилової кислоти та [(фенілметиліден)-аміно]тіосечовини, а також низку інших сполук-хітів.

**Ключові слова:** протеїнкіназа FGFR1, фармакофорна модель, інгібітор.

**Вступ.** Рецептор фактора росту фібробластів 1 (FGFR1) — це трансмембранний протеїн, який належить до групи рецепторних тирозинових протеїнкіназ і залучений до регуляції росту, проліферації, диференціювання клітин, ембріонального розвитку, ангиогенезу та інших важливих фізіологічних функцій. Експериментальні дані свідчать про те, що FGFR1 є важливою терапевтичною мішенню. Зокрема, виявлено, що активність FGFR1 тісно корелює з розвитком раку легень [1–10]. Інгібування FGFR1 специфічним кіназним інгібітором або введенням домінантно-негативної конструкції FGFR1 призводить до значного зниження проліферації, клоногенності, міграції, формування сфероїдів і зупинки G1 фази життєвого циклу в деяких клітинних лініях мезотеліоми [11]. Показано, що підвищена ак-

тивність FGFR1 залучена до патогенезу плоскоклітинної карциноми язика [12], синоназального раку [13], раку шлунка [14], підшлункової залози [15, 16], колоректального раку [17, 18], карциноми нирок [19, 20], раку простати [21, 22], крові [23] і гострої мієлоїдної лейкемії [24].

Нещодавно з'явилися повідомлення, що онкогенні мутації FGFR1 виникають у пацієнтів із пілоцитною астроцитомою [25]. Існують експериментальні докази того, що надрегульована експресія FGFR1 асоційована з паратироїдною карциномою [26]. Високий рівень ампліфікації гена *FGFR1* є досить частою онкогенною зміною та незалежним прогностичним фактором у плоскоклітинній карциномі стравоходу [27]. Інтегративний геномний і транскриптомний підхід дав змогу виявити, що ампліфікація гена *FGFR1*, як і надрегуляція протеїнових продуктів, відіграють важливу роль в етіології маткової лейоміоми [28]. FGFR1 може бути залучений до розвитку ендометріозу і позиціонується як нова терапевтична мішень та прогностичний маркер для цієї хвороби [29]. Таким

\* Corresponding author.

Tel.: +38044-5260759

E-mail address: yarmolyuksm@gmail.com

чином, розробка високоефективних і селективних інгібіторів протеїнкінази FGFR1 є важливим завданням сучасної науки та фармацевтичної індустрії. Для пошуку нових інгібіторів протеїнкінази FGFR1 нами було побудовано рецепторно-орієнтовану фармакофорну модель і проведено віртуальний скринінг колекції сполук з її використанням. У результаті фармакофорного скринінгу було знайдено два активні класи інгібіторів протеїнкінази FGFR1 та низку інших сполук-хітів.

#### Матеріали і методи дослідження.

*Підготовка молекул лігандів та рецептора.* Для розробки фармакофорної моделі за основу було взято просторові структури трьох комплексів каталітичної субодиниці протеїнкінази FGFR1 з інгібіторами з бази даних «Brookhaven Protein Data Bank», що мали найкращу роздільну здатність (ID: 4WUN, 1,65 Å, IC<sub>50</sub> інгібітора = 2 nM [30]; ID: 3RHX, 2,01 Å, IC<sub>50</sub> інгібітора = 840 nM [31]; ID: 4F64, 2,05 Å, IC<sub>50</sub> інгібітора = 63 nM) [32].

У програмі «Accelrys Discovery Studio Visualizer 4.0» [33] із комплексів було видалено молекули води і зроблено їх суперпозицію. Потім інгібітори та їх рецептори зберегли в окремі файли. Ліганди — у форматі .mol2, який дає змогу з високою точністю зберегти всі зв'язки між атомами, рецептори — у форматі .pdb.

*Побудова фармакофорної моделі.* Первинні моделі для кожного комплексу були згенеровані за допомогою програми «Pharmer» [34], яка визначає взаємодії між рецептором та лігандом і на основі цього будує відповідні фармакофорні точки моделі. Pharmer дає змогу ідентифікувати такі точки: донори та акцептори водневого зв'язку — точки з на-

правленими векторами; ароматичні точки (можуть мати направлені вектори); гідрофобні, позитивно й негативно заряджені точки. Гідрофобні точки, що знаходяться на відстані менше 2 Å, кластеризуються в одну точку. Також Pharmer дає можливість застосовувати виключені об'єми, в які заборонено потрапляти лігандам при фармакофорному скринінгу.

Подальші маніпуляції з моделями проводили в програмі «Accelrys Discovery Studio Visualizer 4.0» відповідно до міжмолекулярних взаємодій, показаних програмою «Pharmer», оскільки остання не має власного візуалізатора і молекулярного редактора, окрім того, що є у веб-версії (з дуже обмеженими можливостями).

Accelrys Discovery Studio Visualizer 4.0 не підтримує формату *query*, який використовується у Pharmer. Відповідно, Pharmer не підтримує фармакофорного формату *CHM*, який використовується в Accelrys Discovery Studio Visualizer 4.0. Тому нами був розроблений конвертер між цими форматами з використанням мови програмування *Java* [35].

Ми використали спосіб візуалізації фармакофорних точок, який пропонує програма «Accelrys Discovery Studio Visualizer 4.0», лише задавали радіуси точок, встановлені у Pharmer.

*Фармакофорний скринінг.* Для фармакофорного скринінгу за допомогою пакета програм «Open Babel» [36] було згенеровано конформери для бази низькомолекулярних органічних сполук, що налічувала майже 180000 молекул. Для кожної молекули було встановлено обмеження 250 конформерів та 100 кроків оптимізації. Згенеровані конформери були конвертовані в спеціальну скринінгову базу за допомогою програми «Pharmer».

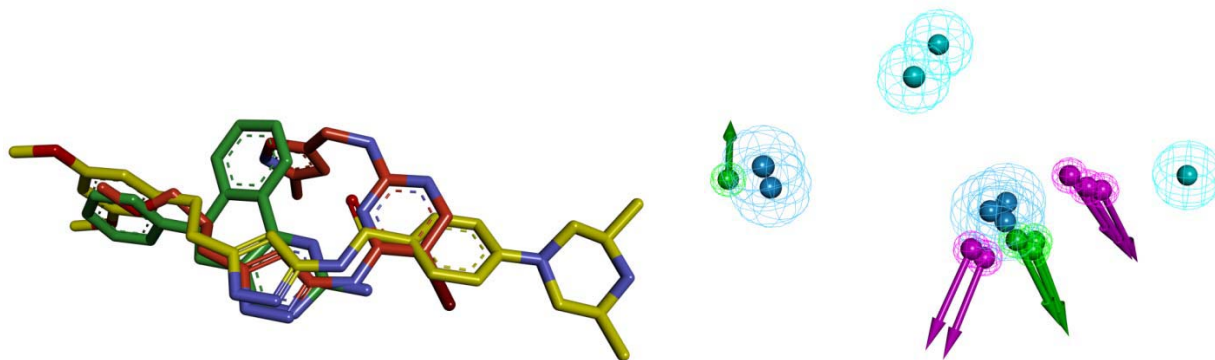


Рис. 1. Суперпозиція інгібіторів FGFR1 і рецепторно-орієнтовані фармакофорні моделі, згенеровані за допомогою програми «Pharmer»

Фармакофорний скринінг проводили за допомогою програми «Pharmer». Результати фільтрували за значеннями середньоквадратичних відхилень між фармакофорними точками досліджуваної сполуки і фармакофорної моделі (RMSD, Å). Ліганди з найменшими значеннями середньоквадратичних відхилень аналізували візуально на предмет збігу із фармакофорними точками моделі.

**Тестування *in vitro*.** Відібрані в результаті фармакофорного скринінгу сполуки тестували за їх інгібувальною активністю по відношенню до протеїнкінази FGFR1 *in vitro*. Для цього використовували кіназний домен FGFR1 людини, експресований у клітинах комах Sf21 (Millipore).

Інгібувальну активність досліджуваних сполук відносно протеїнкінази FGFR1 визначали за включенням радіоактивного фосфору  $^{32}\text{P}$  у пептидний субстрат при його фосфорилюванні кіназою в присутності  $\gamma\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}$  [37].

Загальний об'єм реакційної суміші становив 30 мкл. До 3 мкл реакційного буфера (200 мМ Tris-HCl; pH 7,5, 500 мМ KCl, 100 мМ  $\text{MgCl}_2$ ) додавали 0,5 мкл розчину пептидного субстрату RRRDDDSDDD (New England Biolabs, 135 мкМ), 15,5 мкл води та 0,05 мкл розчину протеїнкінази (0,01 відносної протеїнкіназної активності). Потім вносили 1 мкл інгібітора потрібної концентрації. Через 3 хв. запускали реакцію: до 20 мкл реакційної суміші додавали 10 мкл розчину 150 мкМ АТФ, який містив 1 мікроюрі  $\gamma\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}$ . Кінцева концентрація АТФ у реакційній суміші становила 50 мкМ. Суміш інкубували 30 хв. при 30 °С, потім реакцію зупиняли додаванням 8 мкл 5% фосфорної кислоти. Увесь об'єм проби переносили

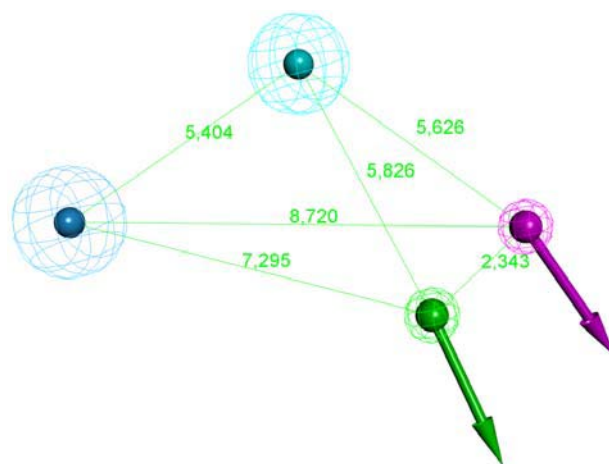


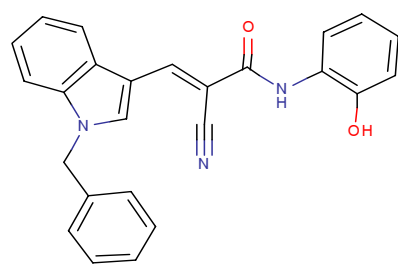
Рис. 2. Рецепторно-орієнтована фармакофорна модель інгібіторів протеїнкінази FGFR1, яку було використано для фармакофорного скринінгу

сили на фосфоцелюлозні фільтри «Whatman P81». Фільтри тричі по 5 хв. промивали 0,75% фосфорною кислотою і висушували. Їх радіоактивність визначали на сцинтиляційному лічильнику «PerkinElmer Tri-Carb 2800-TR». Пробу з 1 мкл ДМСО (кінцева концентрація 3,8%) замість інгібітора використовували як негативний контроль. Ступінь інгібування протеїнкінази визначали за співвідношенням включення  $^{32}\text{P}$  за додавання інгібітора та за його відсутності.

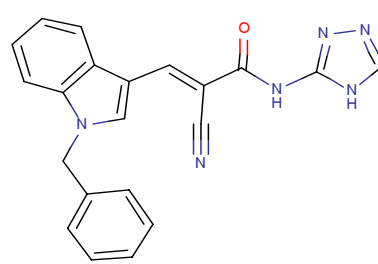
Для сполук, які при концентрації їх у реакційній суміші 33 мкМ зменшували активність протеїнкінази більш ніж на 75 % від контролю, будували титрувальні криві залежності активності ферменту від концентрації інгібітора. За цими кривими визначали значення  $\text{IC}_{50}$ .

### Результати й обговорення.

Розробка рецепторно-орієнтованої фар-



Сполука 1,  
 $\text{IC}_{50} = 1,5 \mu\text{M}$



Сполука 2,  
 $\text{IC}_{50} = 1,4 \mu\text{M}$

Рис. 3. Інгібітори FGFR1 — похідні 3-(1-бензил-1H-індол-3-іл)-2-ціаноакрилової кислоти

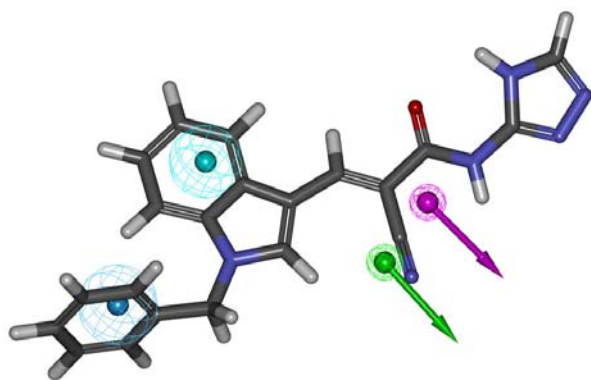


Рис. 4. Порівняння сполуки 2 із фармакофорною моделлю

макофорної моделі для протеїнкінази FGFR1. Було зроблено суперпозицію трьох обраних комплексів протеїнкінази FGFR1 з її інгібіторами. Для суперпозиції використовували параметри, вказані за замовчуванням. Комплекси порівнювали на основі стеричних та електростатичних особливостей молекул у рівному співвідношенні (по 50 %). Потім із накладених комплексів ліганди та рецептори зберігали окремо для подальшої роботи з ними за допомогою програми «Pharmer». Суперпозицію інгібіторів показано на рис. 1.

Pharmer згенерував для кожного комплексу первинні фармакофорні моделі (рис. 1). Наступним кроком було геометричне усереднення фармакофорних точок одного типу. Спочат-

ку були видалені одинарні точки — гідрофобна точка й акцептор водневого зв'язку. Також було видалено донор водневого зв'язку, сформований на основі двох первинних донорів, та ароматичну точку, розміщену біля сукупності донорів і акцептора. Це було зроблено для того, щоб не перевантажувати фармакофорну модель, оскільки в невеликій ділянці було розміщено чотири фармакофорні точки, а це значно б звужувало результати скринінгу. Радіуси для точок були встановлені стандартні для Pharmer: 1,1 Å — для ароматичної точки, 1 Å — для гідрофобної точки, 0,5 Å — для донора й акцептора водневого зв'язку.

Кінцеву фармакофорну модель зображено на рис. 2. Вона містить ароматичну точку, що відповідає гідрофобній ділянці I АТФ-зв'язувального сайту FGFR1, гідрофобну точку в гідрофобній кишені II та донор і акцептор водневого зв'язку, направлені до шарнірного району протеїнкінази FGFR1.

Фармакофорний скринінг, відбір і тестування сполук *in vitro*. Для пошуку інгібіторів протеїнкінази FGFR1 було проведено фармакофорний скринінг бібліотеки низькомолекулярних органічних сполук, що налічувала майже 180000 молекул. Для кожної сполуки було згенеровано не більше 250 конформерів. Для кожного конформера програма «Pharmer» робила фармакофорне представлення, тобто

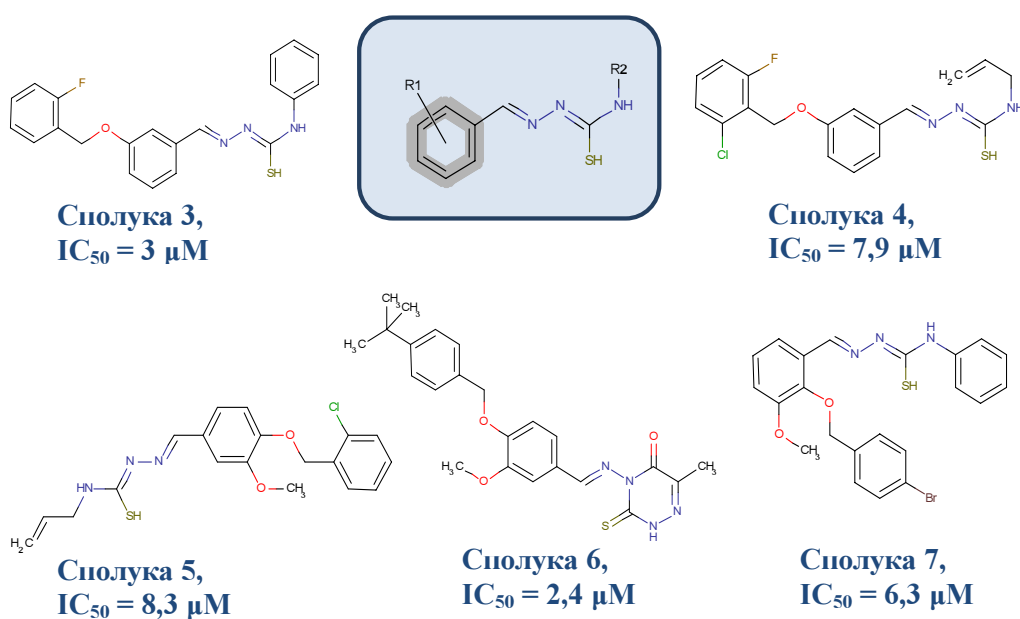


Рис. 5. Інгібітори FGFR1 — похідні [(фенілметиліден)аміно]тіосечовини

визначала всі потенційні фармакофорні точки, які прирівнюються до моделі. При цьому програма обраховувала середньоквадратичне відхилення між фармакофорними точками досліджуваної сполуки і моделі. Чим менше середньоквадратичне відхилення, тим краще й точніше сполука прирівнюється до точок фармакофорної моделі. Відповідно до значень середньоквадратичного відхилення (RMSD, Å) та візуального аналізу сполук за збігом із фармакофорною моделлю було відібрано й протестовано *in vitro* 61 сполуку.

Серед активних сполук ідентифікували два хімічні класи інгібіторів протеїнкінази FGFR1 — похідні 3-(1-бензил-1*H*-індол-3-іл)-2-ціаноакрилової кислоти (рис. 3) та [(фенілметилден)аміно]тіосечовини (рис. 5).

Як видно з рис. 3, сполуки **1** і **2** пригнічують активність протеїнкінази FGFR1 зі значеннями  $IC_{50}$  відповідно 1,5 та 1,4  $\mu\text{M}$ . Ці сполуки мають подібну активність. Таким чином, заміна орто-гідроксифенілу на триазоловий замісник не впливає на зміну інгібувальної активності

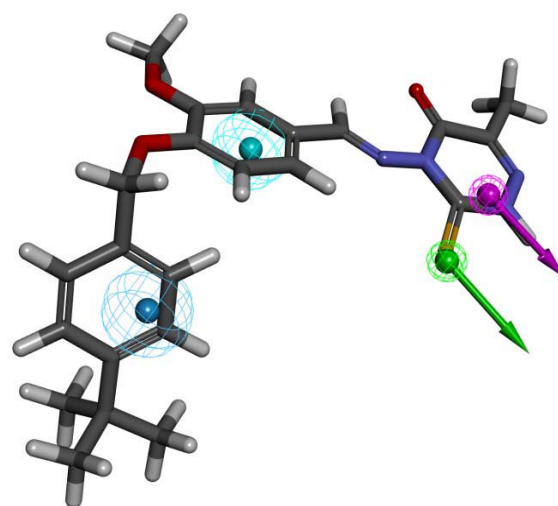
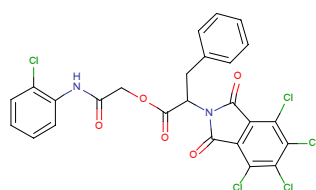
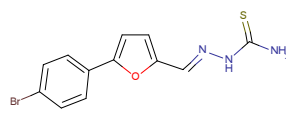


Рис. 6. Порівняння сполуки **6** із фармакофорною моделлю

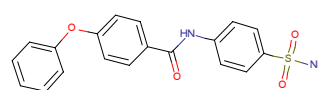
сполук. Це можна пояснити тим, що цей замісник направлений на вихід з активного центру протеїнкінази та не утворює сильних взаємодій з амінокислотними залишками АТФ-акцепторного сайту FGFR1.



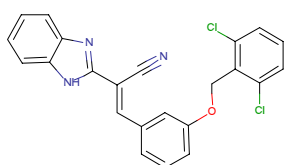
Сполука **8**,  
 $IC_{50} = 5,2 \mu\text{M}$



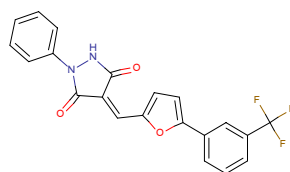
Сполука **9**,  
 $IC_{50} = 7,4 \mu\text{M}$



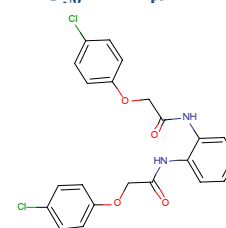
Сполука **10**,  
 $IC_{50} = 10 \mu\text{M}$



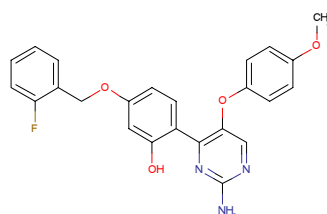
Сполука **11**,  
 $IC_{50} = 10 \mu\text{M}$



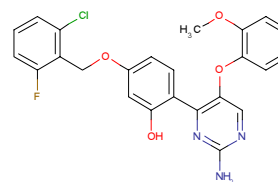
Сполука **12**,  
 $IC_{50} = 7 \mu\text{M}$



Сполука **13**,  
 $IC_{50} = 15 \mu\text{M}$



Сполука **14**,  
 $IC_{50} = 14 \mu\text{M}$



Сполука **15**,  
 $IC_{50} = 16 \mu\text{M}$

Рис. 7. Інгібітори FGFR1, знайдені за допомогою фармакофорного скринінгу



За даними комп'ютерного моделювання, 1-бензиловий замісник на індоловому фрагменті відповідає ароматичній фармакофорній точці моделі в гідрофобній кишені I. Сам індол відповідає гідрофобній точці в гідрофобній кишені II. Ціаногрупа відповідає акцептору водневого зв'язку, а аміногрупа — донору (рис. 4).

Інший хімічний клас інгібіторів FGFR1 — похідні [(фенілметиліден)аміно]тіосечовини — менш активний. Нами було досліджено п'ять сполук цього класу (рис. 5). За даними комп'ютерного моделювання, тіоновий замісник відповідає акцептору водневого зв'язку, аміногрупа — донору. Феніл фенілметиліденового фрагмента займає гідрофобну кишеню II АТФ-зв'язувального сайту протеїнкінази, якому відповідає гідрофобна точка фармакофорної моделі (рис. 6).

Замісник R1 займає гідрофобну кишеню I, якому відповідає ароматична точка фармакофорної моделі. Порівнявши сполуки **3**, **6** та **7**, можна зробити висновок, що на інгібувальну активність інгібіторів впливає не зміна гідрофобності замісника R1, а його позиція. Так, мета- чи пара-положення є кращими, ніж орто-положення.

Головним чином на інгібувальну активність похідних [(фенілметиліден)аміно]тіосечовини впливає хімічна структура замісника R2. Активність похідних цього класу краща у випад-

ку, коли він ароматичний (сполуки **3**, **6**, **7**), ніж аліфатичний (сполуки **4**, **5**).

Крім вищезазначених двох класів інгібіторів FGFR1, було знайдено ще вісім активних сполук із значеннями IC<sub>50</sub> від 5,2 до 16 μM (рис. 7).

Усі знайдені в результаті проведення фармакофорного скринінгу активні сполуки є сполуками-хітами. Їх можна використовувати в біохімічних експериментах під час вивчення ролі протеїнкінази FGFR1 на рівні мережі сигнальних шляхів клітини. Також вони можуть стати основою для подальшої оптимізації з метою розробки лідерних сполук.

**Висновки.** Розроблено рецепторно-орієнтовану фармакофорну модель протеїнкінази FGFR1 і проведено фармакофорний скринінг, в результаті якого знайдено два нові класи інгібіторів FGFR1 — похідні 3-(1-бензил-1H-індол-3-іл)-2-ціаноакрилової кислоти та [(фенілметиліден)аміно]тіосечовини, а також низку інших сполук-хітів.

Таким чином, отримана фармакофорна модель є дієвим інструментом для віртуального молекулярного скринінгу й пошуку сполук-хітів та може бути використана для розробки нових високоактивних і селективних інгібіторів протеїнкінази FGFR1.

*Надійшла в редакцію 10.03.2015 р.*

#### Discovery of novel protein kinase FGFR1 inhibitors using pharmacophore modeling

S.A. Starosyla, G.P. Volynets, M.V. Protopopov, V.G. Bdzhola, S.V. Dzyadevych, O.V. Borovykov, L.V. Pletnyova, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine  
150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

**Summary.** Protein kinase FGFR1 plays important roles in cell proliferation, angiogenesis, migration, and survival. Increased activity of FGFR1 is associated with several malignancies and disorders. FGFR1 has been proved to be attractive molecular target for therapeutic intervention in cancer, and it is high interest to design FGFR1 inhibitors with novel chemical scaffolds. We have developed receptor-based pharmacophore model of FGFR1 inhibitors and performed pharmacophore screening which allowed us to identify two novel classes of FGFR1 inhibitors — the derivatives of 3-(1-benzyl-1H-indol-3-yl)-2-cyanoacrylic acid and N-[(phenylmethylidene)amino]thiourea and several hit compounds.

**Keywords:** protein kinase FGFR1, pharmacophore model, inhibitor.

#### Перелік літератури

1. Wu J., Wei T., Tang Q., Weng B., Li W., Jiang X., Ding T., Li X., Liang G., Cai Y., Ji J. Discovery and anti-cancer evaluation of two novel non-ATP-competitive FGFR1 inhibitors in non-small-cell lung cancer // *BMC Cancer*. — 2015. — Vol. 15, No. 1. — P. 276.
2. Zhao D., Lu Y., Yang C., Zhou X., Xu Z. Activation

of FGF receptor signaling promotes invasion of non-small-cell lung cancer // *Tumour Biol*. — 2015. — Vol. 36, No. 5. — P. 3637-3642.

3. Thomas A., Lee J.H., Abdullaev Z., Park K.S., Pineda M., Saidkhodjaeva L., Miettinen M., Wang Y., Pack S.D., Giaccone G. Characterization of fibroblast

growth factor receptor 1 in small-cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* — 2014. — Vol. 9, No. 4. — P. 567-571.

4. Wang Y., Cai Y., Ji J., Liu Z., Zhao C., Zhao Y., Wei T., Shen X., Zhang X., Li X., Liang G. Discovery and identification of new non-ATP competitive FGFR1 inhibitors with therapeutic potential on non-small-cell lung cancer // *Cancer Lett.* — 2014. — Vol. 344, No. 1. — P. 82-89.

5. Lockwood W., Politi K. MYCxing it up with FGFR1 in squamous cell lung cancer // *Cancer Discov.* — 2014. — Vol. 4, No. 2. — P. 152-154.

6. Ma L., Zhang S. Advances of molecular targeted therapy in squamous cell lung cancer // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* — 2013. — Vol. 16, No. 12. — P. 671-675.

7. Preusser M., Berghoff A.S., Berger W., Ilhan-Mutlu A., Dinhof C., Widhalm G., Dieckmann K., Wohrer A., Hackl M., von Deimling A., Streubel B., Birner P. High rate of FGFR1 amplifications in brain metastases of squamous and non-squamous lung cancer // *Lung Cancer.* — 2014. — Vol. 83, No. 1. — P. 83-89.

8. Tran T.N., Selinger C.I., Kohonen-Corish M.R., McCaughan B.C., Kennedy C.W., O'Toole S.A., Cooper W.A. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) copy number is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* — 2013. — Vol. 81, No. 3. — P. 462-467.

9. Ren M., Hong M., Liu G., Wang H., Patel V., Biddinger P., Silva J., Cowell J., Hao Z. Novel FGFR inhibitor ponatinib suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells overexpressing FGFR1 // *Oncol. Rep.* — 2013. — Vol. 29, No. 6. — P. 2181-2190.

10. Schildhaus H.U., Nogova L., Wolf J., Buettner R. FGFR1 amplifications in squamous cell carcinomas of the lung: diagnostic and therapeutic implications // *Transl. Lung Cancer Res.* — 2013. — Vol. 2, No. 2. — P. 92-100.

11. Schelch K., Hoda M.A., Klikovits T., Munzker J., Ghanim B., Wagner C., Garay T., Laszlo V., Setinek U., Dome B., Filipits M., Pirker C., Heffeter P., Selzer E., Tovari J., Torok S., Kenessey I., Holzmann K., Grasl-Kraupp B., Marian B., Klepetko W., Berger W., Hegehdus B., Grusch M. Fibroblast growth factor receptor inhibition is active against mesothelioma and synergizes with radio- and chemotherapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 190, No. 7. — P. 763-772.

12. Young R.J., Lim A.M., Angel C., Collins M., Deb S., Corry J., Wiesenfeld D., Kleid S., Sigston E., Lyons B., Russell P.A., Wright G., McArthur G.A., Fox S.B., Rischin D., Solomon B. Frequency of fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification in oral tongue squamous cell carcinomas and associations with clinical features and patient outcome // *Oral. Oncol.* — 2013. — Vol. 49, No. 6. — P. 576-581.

13. Schröck A., Göke F., Wagner P., Bode M., Franzen A., Huss S., Agaimy A., Ihrler S., Kirsten R., Kristiansen G., Bootz F., Lengerke C., Perner S. Fibroblast growth factor receptor-1 as a potential therapeutic target in sinonasal cancer // *Head Neck.* — 2014. — Vol. 36, No. 9. — P. 1253-1257.

14. Xu C., Li W., Qiu P., Xia Y., Du X., Wang F., Shen L., Chen Q., Zhao Y., Jin R., Wu J., Liang G., Li X. The therapeutic potential of a novel non-ATP-competitive fibroblast growth factor receptor 1 inhibitor on gastric cancer // *Anticancer Drugs.* — 2015. — Vol. 26, No. 4. — P. 379-387.

15. Lehnen N.C., von Mässenhausen A., Kalthoff H.,

Zhou H., Glowka T., Schütte U., Höller T., Riesner K., Boehm D., Merkelbach-Bruse S., Kirfel J., Perner S., Güttgemann I. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Histopathology.* — 2013. — Vol. 63, No. 2. — P. 157-166.

16. Coleman S.J., Chioni A.M., Ghallab M., Anderson R.K., Lemoine N.R., Kocher H.M., Grose R.P. Nuclear translocation of FGFR1 and FGF2 in pancreatic stellate cells facilitates pancreatic cancer cell invasion // *EMBO Mol. Med.* — 2014. — Vol. 6, No. 4. — P. 467-481.

17. Kwak Y., Nam S.K., Seo A.N., Kim D.W., Kang S.B., Kim W.H., Lee H.S. Fibroblast growth factor receptor 1 gene copy number and mRNA expression in primary colorectal cancer and its clinicopathologic correlation // *Pathobiology.* — 2015. — Vol. 82, No. 2. — P. 76-83.

18. Göke F., Göke A., von Mässenhausen A., Franzen A., Sharma R., Kirsten R., Böhm D., Kristiansen G., Stenzinger A., Wynes M., Hirsch F.R., Weichert W., Heasley L., Buettner R., Perner S. Fibroblast growth factor receptor 1 as a putative therapy target in colorectal cancer // *Digestion.* — 2013. — Vol. 88, No. 3. — P. 172-181.

19. Tsimafeyeu I., Bratslavsky G. Fibroblast growth factor receptor 1 as a target for the therapy of renal cell carcinoma // *Oncology.* — 2015. — Vol. 88, No. 6. — P. 321-331.

20. Tsimafeyeu I., Zaveleva E., Stepanova E., Low W. OM-RCA-01, a novel humanized monoclonal antibody targeting fibroblast growth factor receptor 1, in renal cell carcinoma model // *Invest New Drugs.* — 2013. — Vol. 31, No. 6. — P. 1436-1443.

21. Wan X., Corn P.G., Yang J., Palanisamy N., Starbuck M.W., Efstathiou E., Tapia E.M., Zurita A.J., Aparicio A., Ravoori M.K., Vazquez E.S., Robinson D.R., Wu Y.M., Cao X., Iyer M.K., McKeenan W., Kundra V., Wang F., Troncoso P., Chinnaiyan A.M., Logothetis C.J., Navone N.M. Prostate cancer cell-stromal cell crosstalk via FGFR1 mediates antitumor activity of dovitinib in bone metastases // *Sci. Transl. Med.* — 2014. — Vol. 6, No. 252. — P. 252ra122.

22. Yang F., Zhang Y., Ressler S.J., Ittmann M.M., Ayala G.E., Dang T.D., Wang F., Rowley D.R. FGFR1 is essential for prostate cancer progression and metastasis // *Cancer. Res.* — 2013. — Vol. 73, No. 12. — P. 3716-3724.

23. Cheng T., Roth B., Choi W., Black P.C., Dinney C., McConkey D.J. Fibroblast growth factor receptors-1 and -3 play distinct roles in the regulation of bladder cancer growth and metastasis: implications for therapeutic targeting // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, No. 2. — P. e57284.

24. Lee H., Kim M., Lim J., Kim Y., Han K., Cho B.S., Kim H.J. Acute myeloid leukemia associated with FGFR1 abnormalities // *Int. J. Hematol.* — 2013. — Vol. 97, No. 6. — P. 808-812.

25. Becker A.P., Scapulatempo-Neto C., Carloni A.C., Paulino A., Sheren J., Aisner D.L., Musselwhite E., Clara C., Machado H.R., Oliveira R.S., Neder L., Varella-Garcia M., Reis R.M. KIAA1549: BRAF gene fusion and FGFR1 hotspot mutations are prognostic factors in pilocytic astrocytomas // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2015. — Vol. 74, No. 7. — P. 743-754.

26. Lee J.Y., Kim S.Y., Mo E.Y., Kim E.S., Han J.H., Maeng L.S., Lee A.H., Eun J.W., Nam S.W., Moon S.D. Upregulation of FGFR1 expression is associated with parathyroid carcinogenesis in HPT-JT syndrome due to

- an HRPT2 splicing mutation // *Int. J. Oncol.* — 2014. — Vol. 45, No. 2. — P. 641-650.
27. Kim H.S., Lee S.E., Bae Y.S., Kim D.J., Lee C.G., Hur J., Chung H., Park J.C., da Jung H., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C., Kim H.R., Moon Y.W., Kim J.H., Shim Y.M., Jewell S.S., Kim H., Choi Y.L., Cho B.C. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification is associated with poor survival in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6, No. 4. — P. 2562-2572.
28. Cirilo P.D., Marchi F.A., Barros Filho Mde C., Rocha R.M., Domingues M.A., Jurisica I., Pontes A., Rogatto S.R. An integrative genomic and transcriptomic analysis reveals potential targets associated with cell proliferation in uterine leiomyomas // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, No. 3. — P. e57901.
29. Zhao L., Yang H., Xuan Y., Luo Z., Lin Q., Zhao J., Ren N., Zhou S., Zhao X. Increased expression of fibroblast growth factor receptor 1 in endometriosis and its correlation with endometriosis-related dysmenorrhea and recurrence // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2015. — 184. — P. 117-124.
30. Yosaatmadja Y., Patterson A.V., Smaill J.B., Squire C.J. The 1,65 Å resolution structure of the complex of AZD4547 with the kinase domain of FGFR1 displays exquisite molecular recognition // *Acta Crystallogr. Sect. D.* — 2015. — 71. — P. 525-533.
31. Eathiraj S., Palma R., Hirschi M., Volckova E., Nakuci E., Castro J., Chen C.R., Chan T.C., France D.S., Ashwell M.A. A novel mode of protein kinase inhibition exploiting hydrophobic motifs of autoinhibited kinases: discovery of ATP-independent inhibitors of fibroblast growth factor receptor // *J. Biol. Chem.* — 2011. — 286. — P. 20677-20687.
32. Norman R.A., Schott A.K., Andrews D.M., Bredel J., Foote K.M., Garner A.P., Ogg D., Orme J.P., Pink J.H., Roberts K., Rudge D.A., Thomas A.P., Leach A.G. Protein-ligand crystal structures can guide the design of selective inhibitors of the FGFR tyrosine kinase // *J. Med. Chem.* — 2012. — 55. — P. 5003-5012.
33. Візуалізацію та редагування фармакофорної моделі проводили в Accelrys Discovery Studio Visualizer 4.0 (<http://accelrys.com/>).
34. Koes D.R., Camacho C.J. Pharmer: efficient and exact pharmacophore search // *J. Chem. Inf. Model.* — 2011. — Vol. 51, No. 6. — P. 1307-1314.
35. Конвертер форматів файлів розроблено за допомогою мови програмування «Java» (<https://www.java.com/ru/>).
36. Конформери сполук генерували за допомогою програми «Open Babel» ([http://openbabel.org/wiki/Main\\_Page](http://openbabel.org/wiki/Main_Page)).
37. Hastie C.J., McLauchlan H.J., Cohen P. Assay of protein kinases using radiolabeled ATP: a protocol // *Nature Protocols.* — 2006. — Vol. 1, No. 2. — P. 968-971.