

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИДРОЛИЗА ГУАНОЗИТРИФОСФАТА БЕЛКОВЫМ КОМПЛЕКСОМ RAS-GAP

Поляков И.В.¹, Хренова М.Г.¹

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва,
Ленинские горы, дом 1, строение 3
¹ИБХФ имени Н.М. Эмануэля РАН, Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

Малые ГТФазы – ферменты, проводящие химическую реакцию гидролиза связи Р–О в гуанозинтрифосфате (ГТФ) с образованием гуанозиндифосфата (ГДФ) и неорганического фосфата. Среди них важную роль играет малая ГТФаза, кодируемая онкогеном RAS, участвующая в клеточных процессах, в том числе в делении и пролиферации клеток [1]. Белок RAS содержится во всех клетках и может находиться в неактивной форме, связанной с ГДФ, и активной, связанной с ГТФ. Только в активной форме RAS может передавать сигнал белкам-эффекторам, и для нормальной работы клетки важны белки-ускорители GAP, которые связываются с комплексом RAS-ГТФ и ускоряют реакцию гидролиза приблизительно на 4 порядка [1].

Моделирование белков RAS и их белковых комплексов RAS-GAP с помощью методов комбинированной квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) [2] изучается на протяжении последних ~20 лет, начиная с простых моделей, которые позволили качественно объяснить роль аминокислотных остатков в процессе гидролиза ГТФ в HRAS; включая недавние достаточно спорные результаты, опубликованные в авторитетном издании JACS [3]. Интерес к моделированию белковых комплексов RAS-GAP сохраняется, что обусловлено активными исследованиями по поиску новых ингибиторов мутантных форм RAS.

В данной работе мы рассматриваем белковый комплекс RAS-GAP на основе кристаллографической структуры 1WQ1. Расчет реакционного профиля свободной энергии (через потенциал средней силы) производился с помощью термодинамического интегрирования, расчет распределений координаты реакции – с помощью модуля colvar, а сами КМ/ММ молекулярно-динамические траектории были получены с помощью TeraChem//NAMD в приближении wB97XD3/6-31G**//CHARMM36. Барьеры полученного профиля не превышают 12 ккал/моль.

Работа выполнена в рамках проекта РНФ 19-73-20032 с использованием вычислительных ресурсов ЦКП НИВЦ МГУ имени М.В.Ломоносова («Ломоносов-2»).

Литература

1. Kolch W., Berta D., Rosta E. Dynamic regulation of RAS and RAS signaling // *Biochem J.* **480**, 1, 2023. 1-23.
2. Khrenova M.G. et al. Computer Modeling of the Mechanisms of Enzymatic Reactions: Lessons from 20 Years of Practice // *Moscow Univ. Chem. Bull.* **79**, 2024, 86–92.
3. Berta D. et al. Mechanism-Based Redesign of GAP to Activate Oncogenic Ras // *J. Am. Chem. Soc.* **145**, 37, 2023, 20302-20310.