

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКА KRAS^{G12C} С СОЕДИНЕНИЯМИ ARS-853 И ARS-1620

Кулакова А.М., Хренова М.Г.¹, Немухин А.В.²

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет, кафедра физической химии,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
Тел.: (495)939-48-40, E-mail: kulakova@lcc.chem.msu.ru

¹ ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

² ИБХФ РАН им. Н.М. Эмануэля, Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

Мутации в белках семейства RAS характерны для 30% случаев раковых заболеваний у человека, поскольку способствуют постоянному пребыванию белка в активной форме и передаче клеточных сигналов, отвечающих за рост и деление клеток. В связи с этим актуальной задачей является поиск соединений, способных стабилизировать неактивную форму белка. Белки семейства RAS имеют достаточно гладкую поверхность и не содержат энергетически выгодных центров связывания, поэтому на сегодняшний день не существует терапевтических препаратов, способных переводить их в неактивную форму. В недавних исследованиях показано, что белок KRAS с онкогенной мутацией G12C селективно связывается с соединениями ARS-853 и ARS-1620 в неактивной форме.

В данной работе с помощью методов молекулярного моделирования изучается взаимодействие фермента KRAS^{G12C} с соединениями ARS-853 и ARS-1620. Схожесть строения ARS-853 и ARS-1620 обеспечивает схожий механизм взаимодействия соединения с белком: нековалентное связывание с последующим образованием ковалентного комплекса. Расчет свободной энергии нековалентного связывания проводился методом перекрещивающихся распределений, реализованном в программном пакете NAMD. Расчет профиля свободной энергии реакции присоединения Cys12 к активированной двойной связи ARS-853 проводился с использованием комбинированного метода квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ). Квантово-механическая подсистема описывалась в приближении теории функционала электронной плотности в варианте PBE0-D3/cc-pvdz, для описания атомов молекулярно-механической подсистемы использовалось силовое поле Amber. Вычисления проводились с использованием программного пакета NWChem.

Оценка константы скорости связывания ARS-853 и KRAS^{G12C} на основе предыдущих расчетов проводилась в программном пакете KINET, и составила $202 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, что хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Работа выполнена с использованием ресурсов суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке РФФИ (проект № 18-29-13006 мк).