

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ИНГИБИРОВАНИЯ БЕЛКА K-RAS-G12C ПРОТОТИПНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ ARS-853

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

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

Белки семейства Ras участвуют в передаче клеточных сигналов, отвечающих за рост и деление клеток; нарушения в их функционировании характерны для 30% случаев раковых заболеваний у человека. Среди данного семейства наиболее онкогенным считается белок K-Ras, мутации в котором приводят к его постоянному пребыванию в активной форме, что передает раковым клеткам сигнал для роста и размножения. В связи с этим актуальной задачей является поиск соединений, способных стабилизировать неактивную форму белка. Наиболее перспективным считается направление поиска соединений, аллостерически связывающихся с ферментом. Однако 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 K-Ras с онкогенной мутацией G12C селективно связывается с соединением ARS-853 в неактивной форме.

В данной работе с помощью методов молекулярного моделирования изучается взаимодействие фермента K-Ras-G12C с прототипным соединением ARS-853. Предложен механизм связывания лиганда с белком с последующим образованием ковалентного комплекса. Расчет свободной энергии связывания ARS-853 с белком проводился методом классической молекулярной динамики с применением метода зонтичной выборки с обменом ограничивающими потенциалами между копиями системы вдоль траектории, реализованном в программном пакете NAMD. Расчет профиля потенциальной 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.

Работа выполнена с использованием ресурсов суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке РФФ (проект № 14-13-00124-П).