

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ПЕРЕХОДОВ K-RAS(G12D) И K-RAS(G12C) В КОМПЛЕКСЕ С YK-8S – НОВЫМ КОВАЛЕНТНЫМ ИНГИБИТОРОМ ОНКОГЕННЫХ ФОРМ K-RAS

Вдовина М.В., Хренова М.Г.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
ma05ria@mail.ru

K-Ras относится к семейству малых G-белков RAS и является одним из наиболее часто мутирующих в опухолях [1]. Молекула YK-8S одновременно ковалентно модифицирует K-Ras(G12D) и K-Ras(G12C) с эффективностью 76 % и 100 % соответственно при сохранении активности белка дикого типа. В обоих случаях образуется строго один ковалентный аддукт, что свидетельствует о высокой специфичности связывания [1].

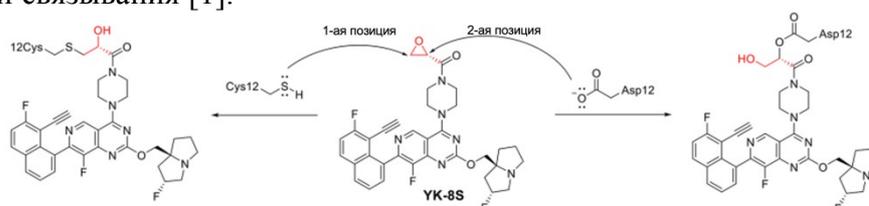


Рис. 1. Одновременное нацеливание на K-Ras(G12D) и K-Ras(G12C) с использованием настраиваемых оксирановых электрофилов [1]

Для изучения причин образования строго одного ковалентного аддукта для различных мутантов K-Ras проведена молекулярная динамика (МД). В результате геометрического и кластаризационного анализа конформационных переходов в МД траектории отобраны кадры, в которых возможна атака по обоим атомам углерода. Эти состояния использованы как стартовые для расчётов МД траекторий с комбинированными потенциалами квантовой механики/молекулярной механики(КМ/ММ).

Для системы K-Ras(G12D)–YK-8S устойчивую реакционно-способную геометрию сохраняют только кадры, соответствующие атаке по 2-ому атому углерода оксиранового кольца, что обусловлено формированием водородных связей между аминокислотными остатками 11–13, YK-8S и гуанозиндифосфатом (ГДФ). В системе K-Ras(G12C)–YK-8S МД- и КМ/ММ-расчёты указывают на возможность реакции по обоим атомам углерода оксирана, однако анализ индексов Фукуи и геометрических параметров показывает преимущество пути по 1-ой позиции: ориентация тиольной группы в раствор облегчает нуклеофильную атаку и отщепление протона. Напротив, атака цистеина по 2-ой позиции и перенос протона затруднены наличием водородных связей с YK-8S и водой, координирующей Mg^{2+} и β -фосфат ГДФ. Для подтверждения вывода требуется расчёт энергетических профилей реакции.

Литература

1. Z. Yu, et al. Simultaneous covalent modification of K-Ras(G12D) and K-Ras(G12C) with tunable oxirane electrophiles // *J. Med. Chem.* V.66 (2023) P.11024–11037.