

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ПЕРЕХОДОВ В КОМПЛЕКСЕ RAS·GAP

Кулакова А.М., Алания Е.Л., Бабчук И.В., Коц Е.Д.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, д. 4

Белки семейства RAS относятся к классу малых ГТФаз и отвечают за гидролиз гуанозинтрифосфата (GTP) до гуанозиндифосфата (GDP). Данные белки могут находиться в двух состояниях – в активном (белок связан с GTP) и в неактивном (белок связан с GDP). В активном состоянии белки участвуют в передаче клеточных сигналов роста и деления клеток. Нарушения в передаче подобных сигналов приводят к различным заболеваниям, в том числе онкологическим. Механизм реакции гидролиза GTP до GDP в белковом комплексе H-RAS с ускорителем GAP был достаточно хорошо изучен, однако последовательности процессов последующей регенерации свободного белка было уделено мало внимания. Целью данной работы являлось определение механизма диссоциации комплекса RAS·GAP·GDP·P_i (P_i – H₂PO₄⁻, фосфат-анион) после реакции ферментативного гидролиза GTP с помощью методов компьютерного моделирования.

Методом молекулярной динамики было проведено моделирование трех систем: комплекс RAS·GAP·GTP (с активной формой белка H-RAS), комплекс RAS·GAP·GDP (с неактивной формой белка H-RAS) и комплекс RAS·GAP·GDP·P_i (получен после реакции гидролиза GTP в активном центре H-RAS). При анализе траекторий молекулярной динамики при помощи модели состояний Маркова были выделены наиболее устойчивые макросостояния для каждой из трех систем. Методом динамического сетевого анализа были определены оптимальные пути передачи сигнала от областей связывания RAS и GAP до аминокислот, связывающих фосфатную группу. По результатам анализа молекулярно-динамических траекторий трех систем, образование фосфат-аниона в активном центре комплекса RAS·GAP не инициирует процесс диссоциации комплекса. Конформационный переход в неактивную форму был выявлен только в системе, в которой отсутствует неорганический фосфат.

Также в работе был проведен расчет свободной энергии выхода фосфат-аниона из комплекса RAS·GAP·GDP·P_i методом перекрещивающихся распределений. Разрыв координационной связи с ионом магния вносит наибольший вклад в изменение свободной энергии выхода фосфата в раствор.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при поддержке РФФИ (проект № 18-33-00380 мол_а).