МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА ГУАНОЗИНТРИ-ФОСФАТА БЕЛКОВЫМ КОМПЛЕКСОМ RAS-GAP ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫМ МЕТОДОМ КВАНТОВОЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕХАНИКИ

Немухин А.В., Григоренко Б.Л.
Химический факультет МГУ им.М.В.Ломоносова, г.Москва

Немухин А.В.
Григоренко Б.Л.
Химический факультет
МГУ им. М.В.Ломоносова

С использованием оригинальной версии комбинированного метода квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) [1,2] исследован механизм реакции гидролиза гуанозинтрифосфата (GTP), катализируемой белковым комплексом RAS-GAP ($p21^{ras}$ – $p120^{GAP}$). Цикл связывания/гидролиза GTP ответственен за передачу сигналов на рост клеток, и сбой в процессе гидролиза при мутациях $p21^{ras}$ имеет следствием развитие раковых опухолей. Несмотря на многолетние усилия множества исследовательских групп механизм ферментативной реакции GTP + H_2O оставался предметом дискуссий. В данной работе построена молекулярная модель активного центра ферментативного комплекса на основе рентгеновской структуры RAS-GAP с аналогом GTP (код 1WQ1 в Банке данных белковых структур). Химические превращения в центральной зоне, включающей 43 атома, с учетом влияния белкового окружения рассматриваются немэпирическими методами квантовой химии, а взаимодействия в окружающей подсистеме (более 1600 атомов) определяются с помощью молекулярной механики. По результатам расчетов сделан вывод, что энергетические барьеры ассоциативного механизма реакции гидролиза по схеме субстрат-ассистирующего катализа слишком велики (30-40 ккал/моль), и подобный механизм невозможен [3]. Показано, что при другом механизме с прямым участием Gln61 в переносе протонов и переходе Gln61 в таутомерную форму рассчитанные активационные барьеры не превышают 10 ккал/моль. Результаты моделирования позволяют выяснить роль ключевых остатков Gln61 и Arg789, а также роль мутаций $p21^{ras}$ в функционировании комплекса RAS-GAP.

Литература

1. *Grigorenko B.L., Nemukhin A.V, Topol I.A., Burt S.K.* //Journal of Physical Chemistry B. 2002. V.106. P. 10663.
2. *Nemukhin A.V, Grigorenko B.L., Topol I.A., Burt S.K.* //Journal of Computational Chemistry. 2003. V.24. P. 1410.
3. *Topol I.A., Cachau R.E., Nemukhin A.V., Grigorenko B.L., Burt S.K.* //Biochimica et Biophysica Acta: Proteins and Proteomics. 2004. (in press).