

Матричная модель количественной оценки патогенности миссенс-мутаций онкобелка KRAS4B на основе ансамблевого структурного анализа**Научный руководитель – Поляничко Александр Михайлович****Лантев Фёдор Павлович***Студент (бакалавр)*

Санкт-Петербургский государственный университет, Физический факультет,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: 02theodor2005@gmail.com

Онкобелок KRAS — наиболее часто мутирующий компонент RAS-каскада: активирующие мутации встречаются в ~25% солидных опухолей [3], при этом клинически значимые варианты (G12D, G12V, G12C, Q61H, Q61L) существенно различаются по агрессивности и ответу на терапию. Существующие предикторы патогенности (AlphaMissense [2] и др.) дают скалярный балл без структурно-механистической интерпретации: для всех пяти вариантов AlphaMissense даёт практически одинаковый балл (0,995–0,998).

Цель работы — разработка вычислительного метода количественной оценки и механистической интерпретации патогенности мутаций KRAS4B. Предложена платформа, разлагающая патогенность на три функциональных вектора: нарушение гидролиза ГТФ (GAP), усиление эффекторного связывания (RAF) и устойчивость к деградации (PI3K). Сгенерирован ансамбль из 630 моделей комплексов KRAS4B с p120GAP, RAF1 и PI3K γ (AlphaFold3 [1]; 35 моделей на вариант, 6 вариантов \times 3 контекста). Автоматизированный конвейер (FoldX, PLIP, FreeSASA) вычисляет 14 биофизических метрик: межмолекулярные расстояния, каталитическую дистанцию T35–Q61, $\Delta\Delta G$ стабильности и связывания, BSA, водородные связи, электростатику и доступность сайтов убиквитинирования. Метрики формируют матрицу $S_m \in \mathbb{R}^{3 \times 4}$ (контексты \times категории метрик). Индекс патогенности (PI) — норма Фробениуса взвешенной разностной матрицы относительно дикого типа; качество структур фильтруется через pLDDT.

Bootstrap-ресемплинг (N=1000) выявил иерархию: G12D (PI=17,4 \pm 0,9; 95% ДИ [15,7; 19,4]) статистически значительно превышает все остальные варианты. Матричная декомпозиция раскрыла качественно различные механизмы: для G12D доминирует электростатический барьер на интерфейсе с GAP (инверсия заряда Gly \rightarrow Asp); для Q61H — нарушение каталитического треугольника T35–Q61 с усиленным связыванием RAF1; для Q61L — разрушение координации каталитической воды. Иерархия согласуется с клиническими данными выживаемости при PDAC [4] (G12D: HR=1,7, p<0,001).

Подход позволяет перейти от бинарной классификации к количественному механистическому профилированию мутаций KRAS4B. Дальнейшее развитие предполагает верификацию методами молекулярной динамики и расширение панели мутантов.

Источники и литература

- 1) Abramson J. et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3 // Nature. 2024. V. 630. No. 8016. P. 493–500.
- 2) Cheng J. et al. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense // Science. 2023. V. 381. No. 6664. eadg7492.
- 3) Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease // Cell. 2017. V. 170. No. 1. P. 17–33.
- 4) Yousef A. et al. Impact of KRAS mutations and co-mutations on clinical outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma // npj Precis. Onc. 2024. V. 8. P. 27.