

## РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Коц Е.Д., Хренова М.Г., Луцкекина С.В.<sup>1</sup>, Григоренко Б.Л., Немухин А.В.,  
Варфоломеев С.Д.<sup>1</sup>

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет

<sup>1</sup>Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН

Для большого класса белковых систем скорость-лимитирующей стадией является не протекание химического превращения в активном сайте, а конформационные переходы, происходящие при связывании субстрата или выходе продуктов в раствор. Молекулярное моделирование этих процессов требует построения динамических траекторий длиной более 1 мкс, что на данный момент может быть реализовано лишь методами силовых полей. В данной работе методы молекулярной динамики были применены для изучения гидролиза метаболита н-ацетиласпартата (НАА) ферментом аспартоацилазой (АспА), дисфункция которой сопутствует таким неврологическим заболеваниям, как болезнь Альцгеймера, шизофрения и рассеянный склероз.

Для построения полного каталитического цикла цинк-зависимого фермента АспА были проведены квантово-механические расчёты химических стадий гидролиза. Расчёт профилей свободной энергии для стадий образования белок-субстратного комплекса и выхода продуктов в раствор был осуществлён методом HREMD (Hamiltonian Replica-Exchange Molecular Dynamics).

Полученный энергетический профиль полного цикла гидролиза НАА позволяет предположить, что скорость лимитирующая стадия процесса не образование тетраэдрического интермедиата в активном сайте АспА, а выход продуктов в раствор. Значение  $k_{cat}$ , вычисленное по модели энергетического цикла, составило 6 с<sup>-1</sup>, что согласуется с литературными данными (12.7 с<sup>-1</sup>).

По результатам проделанной работы опубликована рукопись *Modeling the complete catalytic cycle of Aspartoacylase* / E. Kots., M. Khrenova, et al. // *Journal of Physical Chemistry B.* – 2016. – Vol. 120, no. 18. – P. 4221 - 4231.

По данным кинетических экспериментов, при повышенных концентрациях НАА проявляет способность к самоингибированию. Различными методами молекулярного моделирования было локализовано возможное положение побочного связывания НАА с АспА и описан механизм аллостерической регуляции фермента с применением методов сетевого анализа молекулярно-динамических траекторий. На основе полученных данных были построены пути передачи аллостерического сигнала от побочного сайта связывания на поверхности белка до активного сайта фермента.