

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ СУБСТРАТОВ В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ ВИРУСА SARS-COV-2

Хренова М.Г.¹

МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1 стр. 3.
mkhrenova@lcc.chem.msu.ru

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, 33 стр. 2

В связи с появившимися новыми вызовами, связанными с всемирным распространением вируса SARS-CoV-2 в качестве объекта исследования для изучения механизма активации субстратов была выбрана основная протеаза Mpro этого вируса. Особенностью этой протеазы является ее высокая субстратная специфичность. Она расщепляет только те полипептиды, в которых в положении P1 находится аминокислотный остаток глутамина, при этом положение P2 оказывает значительное влияние на каталитическую активность. Оптимальным остатком в этом положении является лейцин, а его замена на любые другие приводит к снижению каталитической активности в 2-50 раз. Мы предположили, что различия в каталитической активности могут быть вызваны различной эффективностью активации субстрата в активном центре фермента. Как и для всех протеаз, для Mpro характерно наличие оксианионного центра, образованного основными цепями остатков Gly143 и Cys145. Нуклеофилом в данной реакции является атом серы боковой цепи остатка Cys145, который в ходе реакции сбрасывает протон на остаток His41. Для количественного описания активации субстрата были проведены расчеты методом молекулярной динамики с потенциалами комбинированного метода квантовой механики/молекулярной механики в варианте QM(DFT(PBE0-D3/6-31G**))/MM(CHARMM). Важно отметить, что такие расчёты являются крайне дорогостоящими и стали возможными только в последние несколько лет благодаря развитию программного обеспечения, проводящего расчёты методом функционала электронной плотности на графических ускорителях.

Согласно нашей модели, фермент-субстратные комплексы можно поделить на два типа – реакционные (rES) и нереакционные (nES). Из первых возможна нуклеофильная атака атома серы и последующая химическая реакция. Если система оказалась в нереакционном состоянии, то для протекания химической реакции требуется ее переход в реакционное состояние. Мы предположили, что соотношение rES и nES и определяет наблюдаемую субстратную специфичность. Эта гипотеза проверена на наборе субстратов с различными аминокислотными остатками в положении 32 и показано, что активация субстрата действительно определяет реакционную способность субстрата в активном центре Mpro.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 18-29-13006).