

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ФОТОИНДУЦИРОВАННОГО УСКОРЕНИЯ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ В БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОАКТИВИРУЕМОЙ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЕ bPAC МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Кулакова А.М.¹, Хренова М.Г.^{1,2}, Немухин А.В.^{1,3}

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

² ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

³ ИБХФ РАН им. Н.М. Эмануэля, Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

Одним из способов регуляции процессов в живых системах является облучение светом. Фоторецепторные белковые домены могут регулировать скорость процессов, происходящих в присоединенных к ним каталитических доменах. Для фоторегулируемой аденилатциклазы bPAC наблюдается увеличение скорости каталитической реакции приблизительно на два порядка.

В данной работе с помощью метода классической молекулярной динамики изучен механизм передачи сигнала от фоторецепторного BLUF (blue light using flavin) домена к каталитическому домену AC (adenylyl cyclase) белка bPAC и показано, что активация BLUF домена, сопровождающаяся таутомеризацией остатка Gln49, приводит к изменению конформации остатка Arg278, находящегося в активном центре аденилатциклазы. С помощью метода динамического сетевого анализа определены оптимальные пути передачи сигнала из фоторецепторного домена в каталитический. Данные пути включали в себя аминокислотные остатки Gln49 и Arg278, а также другие известные из экспериментальных исследований аминокислотные остатки, влияющие на каталитическую активность bPAC.

В системе bPAC с заменой Tyr7Phe в BLUF домене конформаций аргинина Arg278 соответствующие темному и светлому состояниям bPAC присутствуют в равных долях, что объясняет экспериментально наблюдаемую промежуточную каталитическую активность системы bPAC-Y7F по сравнению с активированным и неактивированным состояниями bPAC дикого типа.

С помощью молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами (КМ(DFT(ω B97X-D3/6-31G**))/ММ(CHARMM)) построены профили свободной энергии реакции гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) до циклического аденозинмонофосфата (сАМР) и пирофосфата (PPi), происходящей в активном центре аденилатциклазы. В светлом состоянии bPAC соответствующая конформация Arg278 стабилизирует пентакоординированный фосфор α -фосфатной группы в переходном состоянии, тем самым снижая энергию активации.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-73-20032).