

# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРЕВРАЩЕНИЯ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА (АТР) В ЦИКЛИЧЕСКИЙ АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТ (сАМР) В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Степанюк Р.А., Мулашкина Т.И., Хренова М.Г.<sup>1</sup>

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: RomanStepanyuk@outlook.com

<sup>1</sup> ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

Аденилатциклаза (АС) играет ключевую регуляторную роль практически во всех клетках. Известно, что продукт ферментативной реакции, катализируемой АС, циклический аденозинмонофосфат (сАМР), играет решающую роль в различных фундаментальных физиологических функциях клетки, начиная от роста и дифференцировки клеток, заканчивая регуляцией транскрипции и апоптозом. В аденилатциклазе млекопитающих (mAC) каталитического ядро образуется за счет связывания друг с другом каталитических доменов (C1a и C2a). Образованный таким образом активный сайт включает в себя аминокислотные остатки, расположенные в непосредственной близости к АТР (Asp396, Ile397, Asp440, Cys441, Arg484, Ser1028, Arg1029, Lys1065) и два катиона  $Mg^{2+}$  или  $Mn^{2+}$ .

В данной работе для фермент-субстратного комплекса mAC-АТР проведены расчеты методом молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами. Методом квантовой механики описывались активный центр mAC и 12 молекул воды. В расчетах квантовой части использовали неограниченный метод теории функционала плотности: функционал PBE0 с дисперсионной поправкой D3 и базис 6-31G\*\*. Для описания молекулярно-механической части использовалось силовое поле CHARMM. Для изучения механизма реакции превращения аденозинтрифосфата (АТР) в циклический аденозинмонофосфат (сАМР) в активном центре аденилатциклазы mAC использовались подходы молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами (КМ/ММ-МД) с добавлением смещающего потенциала методом umbrella sampling. Данные, полученные в ходе КМ/ММ-МД umbrella sampling моделирования обрабатывали методами анализа взвешенных гистограмм (WHAM) и зонтичного интегрирования (UI).

Таким образом, на основании результатов КМ/ММ-МД проведен анализ геометрических характеристик фермент-субстратного комплекса и обнаружены возможные пути переноса протона с АТР. На основании результатов КМ/ММ-МД umbrella sampling моделирования получен профиль энергии Гиббса и установлен механизм реакции превращения АТР в сАМР в активном центре mAC.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.