

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ СУБСТРАТОВ В АКТИВНЫХ ЦЕНТРАХ ФЕРМЕНТОВ

Хренова М.Г.

ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2; МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Ленинские Горы, 1

В литературе накоплен колоссальный экспериментальный материал по субстратной специфичности протеаз различного типа, включая сериновые, цистеиновые и цинк-зависимые протеазы. Среди них встречаются представители с широкой субстратной специфичностью и узко специфичные буквально к одному или нескольким субстратам. Причины различной субстратной специфичности, должны объясняться строением активного центра и современные методы биоинформатического анализа позволяют выделить аминокислотные остатки, комплементарные к фрагментам субстратов и участвующие в связывании. При этом важно, что аминокислотные остатки, формирующие активный центр и непосредственно участвующие в катализе достаточно консервативны в протеазах. Для сериновых протеаз это каталитическая триада, состоящая из остатков серина, совершающего нуклеофильную атаку на карбонильный углерод субстрата, остаток гистидина, выполняющий роль акцептора протона в ходе реакции, и остаток аминокислоты с карбоксильной группой в боковой цепи (аспартат или глутамат), образующий водородную связь с каталитическим остатком гистидина. В случае цистеиновых протеаз, вместо остатка серина нуклеофилом выступает остаток цистеина и, в ряде случаев, может отсутствовать остаток аспартата / глутамата, тогда говорят о каталитической диаде. Другим важным участникам реакции протеолиза является оксианионный центр, образующий водородные связи с атомом карбонильного кислорода субстрата. В литературе ему приписывается роль стабилизации первого переходного состояния и тетраэдрического интермедиата реакции протеолиза. В данном докладе будут представлены результаты молекулярного моделирования фермент-субстратных комплексов различных протеаз и гидролаз методом молекулярной динамики с потенциалами комбинированного метода квантовой механики / молекулярной механики для описания процесса активации субстрата в активном центре фермента и факторов, которые на этот процесс влияют.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - докторов наук (проект № МД-1390.2022.1.4).