**Изучение механизма превращения аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат в активном центре аденилатциклазы**

***Степанюк Р.А.***

*Аспирант, 1 год обучения*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: RomanStepanyuk@outlook.com*

Аденилатциклаза (AC) играет ключевую регуляторную роль в различных клетках организма. Известно, что продукт ферментативной реакции, катализируемой AC, циклический аденозинмонофосфат (cAMP), играет решающую роль в фундаментальных физиологических функциях клетки таких как рост и дифференцировка клеток, регуляция транскрипции, апоптоз. В аденилатциклазе млекопитающих (mAC) каталитический домен образуется за счет связывания друг с другом доменов С1a и С2a. Образованный таким образом активный сайт включает в себя аминокислотные остатки, расположенные в непосредственной близости к аденозинтрифосфату (ATP) (Asp396, Ile397, Asp440, Cys441, Arg484, Ser1028, Arg1029, Lys1065) и два катиона Mg2+ или Mn2+. При этом имеются данные кинетических исследований об особой важности аминокислотных остатков Asp396 и Asp440 для связывания mAC с ATP.

В данной работе для фермент-субстратного комплекса mAC-ATP проведены расчеты методом молекулярной динамики с квантово-механическими/молекулярно-механическими потенциалами (КМ/ММ-МД). Методом квантовой механики описывались активный центр mAC и 12 молекул воды. В расчетах квантовой части использовали ограниченный 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 (ATP) в циклический аденозинмонофосфат (сAMP) в активном центре аденилатциклазы mAC использовались подходы КМ/ММ-МД с добавлением смещающего потенциала методом зонтичной выборки. Полученные данные 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 моделирования с добавлением смещающего потенциала методом зонтичной выборки получен профиль энергии Гиббса и установлен механизм реакции превращения ATP в сAMP в активном центре mAC.

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