

## Влияние связывания катионов в ацетилхолинэстеразе на строение активного центра

Научный руководитель – Злобин Александр Сергеевич

*Качкин Филипп Юрьевич*

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: ph.kachkin@gmail.com*

Ацетилхолинэстераза (АцХЭ) — фермент, осуществляющий гидролиз ацетилхолина до ацетата и холина. Изменение активности этого белка позволяет контролировать количество медиатора в синаптической щели, что может быть одним из способов борьбы с заболеваниями, затрагивающими холинергическую систему, включая болезнь Альцгеймера, миастению Гравис и другие. Таким образом, изучение способов и механизмов влияния на работу белка имеет важность для поиска методов лечения множества нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, исследование несет фундаментальную значимость для более детального понимания механизма работы фермента.

АцХЭ имеет на своей поверхности кластер расположенных рядом остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот, что намекает на возможность связывания ими катионов металлов. Некоторое время назад с помощью РСА было получено подтверждение того, что ион кальция может связываться с этим участком [1]. Находясь довольно близко к активному центру фермента (примерно 15 ангстрем), катион может влиять на происходящие там процессы через электростатику. Интересно увидеть изменения в работе АцХЭ, связанные с присутствием кальция. В частности, в этом исследовании мы начнем с рассмотрения влияния наличия катиона на тонкое строение активного центра фермента.

Недавно было обнаружено, что в активном центре холинэстераз имеется система из двух сопряженных низкобарьерных водородных связей, вдоль которой могут мигрировать два протона [2]. Мы решили проверить, какое влияние оказывает дополнительный заряд от, расположенного вблизи активного центра, кальция на баланс положений мигрирующих протонов в михаэлевском комплексе АцХЭ. Была исследована реакция переноса протонов в присутствии и в отсутствии кальция. Сравнение профилей энергии, полученных в ходе КМ/ММ моделирования миграции протонов, показало незначительное различие между двумя вариантами, из чего можно сделать вывод о незначительном влиянии наличия кальция на михаэлевский комплекс АцХЭ. В будущем также предстоит узнать, влияет ли присутствие связанного катиона на ход реакции гидролиза, и если да, то каким образом.

### Источники и литература

- 1) Silman, I, Shnyrov, VL, Ashani, Y, et al. Torpedo californica acetylcholinesterase is stabilized by binding of a divalent metal ion to a novel and versatile 4D motif. *Protein Science*. 2021; 30: 966– 981. <https://doi.org/10.1002/pro.4061>
- 2) Protonation state of organophosphate-inhibited butyrylcholinesterase: a QM/MM metadynamics study Alexander Zlobin, Andrey Golovin (Lomonosov Moscow State University). <https://www.cecam.org/workshop-details/1117>