**Молекулярное моделирование реакции гидролиза АТФ в активном центре миозина**

***Мирошниченко К.Д.1, Мулашкина Т.И.1,2***

*Студент, 3 год обучения*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
 химический факультет, Москва, Россия*

*2Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия*

*E-mail: kirmir145@gmail.com*

Молекула аденозинтрифосфата (АТФ) является важным компонентом клеточного метаболизма и хранения энергии. В метаболических процессах АТФ может превращаться в аденозиндифосфат (АДФ) или аденозинмонофосфат (АМФ), что катализируется различными специфическими ферментами. Миозин — моторный белок, играющий ключевую роль в преобразовании химической энергии гидролиза АТФ в механическую энергию мышечного сокращения. Таким образом гидролиз АТФ является весьма важной реакцией, происходящей в нашем организме.

Известно, что ферментативные реакции, сопровождающие разрывом Р-О связи в нуклеозидфосфатах могут происходить ступенчато через образование интермедиата или согласовано. Кроме того, в зависимости от степени образования связи между фосфором и нуклеофилом и степенью разрыва Р-О связи различают дисоциативный и ассоциативный механизм. При диссоциативном механизме сначала происходит разрыв Р-О связи, а затем присоединение нуклеофила, тогда как при ассоциативном механизме нуклеофильная атака предшествует разрыву Р-О связи.

В данной работе был проведен анализ фермент-субстратного комплекса. Для этого проведено молекулярно-динамическое моделирование с потенциалами комбинированного метода квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ) для фермент-субстратного комплекса. Из полученной молекулярно-динамической траектории были построены распределения длин для разрываемой связи (P-OATP) и образующейся связью между фосфором и нуклеофильной молекулой воды (P-OWat). Кроме того, была выбрана геометрия фермент-субстратного комплекса с длинами P-OATP и P-OWat, отвечающим максимумам на распределениях длин связей для расчета электронной плотности и профиля энергии Гиббса. С помощью молекулярно-динамического моделирования с КМ/ММ потенциалами с добавлением смещающего потенциала методом зонтичной выборки был получен профиль энергии Гиббса и установлен механизм реакции. Во всех расчетах квантовая подсистема включала в себя боковые цепи Ser181, Thr186, Ser236, Ser237, Arg238, Glu459, фосфатный хвост АТФ, катион магния и четыре молекулы воды. Таким образом, в квантовую часть входило 74 атома, заряд составил -2. Квантовая подсистема описывалась методом теории функционала плотности: функционал PBE0 с дисперсионной поправкой D3 и базис 6-31G\*\*. Для описания ММ-подсистемы использовали силовое поле CHARMM. В качестве координаты реакции была выбрана разность между расстояниями разрывающейся связи (P-OATP) и нуклеофильной атаки (P-OWat): Δ = d(P-OATP) – d(P-OWat).

Анализ молекулярно-динамических с КМ/ММ потенциалами для фермент-субстратного комплекса, а именно геометрических параметров и лапласиана электронной плотности, определенного вдоль линии разрываемой связи, показал, что реакция гидролиза АТФ в активном центре миозина относится к диссоциативному типу. Данный результат был подтвержден расчетом профиля энергии Гиббса.

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