

**Молекулярное моделирование каталитического механизма
фосфоглицератмутазы**

Научный руководитель – Злобин Александр Сергеевич

Рачкова Анастасия Александровна

Студент (специалист)

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

E-mail: an.rachkova2002@gmail.com

Фосфоглицератмутаза - фермент важнейшего метаболического пути, гликолиза, осуществляющий обратимое превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат. Точное определение механизма, по которому фосфоглицератмутаза катализирует свою реакцию, необходимо для полного понимания особенностей функционирования данного фермента. В частности это нужно для того, чтобы получить возможность рационализировать эффекты замен на его функцию методами молекулярного моделирования, а также определить ключевые отличия в структурно-функциональных взаимосвязях вариантов этого фермента в разных организмах для прицельной разработки специфических ингибиторов.

Природный субстрат фосфоглицератмутазы - D-изомер 3-фосфоглицерата. Фермент может передавать фосфорильную группу на L-изомер, правда реакция протекает намного медленнее [1].

Ранее путем анализа первой кристаллографической расшифровки структуры фермента был предложен механизм, вошедший во многие классические учебники. Эта гипотеза предполагала, что для каталитической реакции наиболее важны аминокислотные остатки гистидина 179 и гистидина 8. Перед началом реакции гистидин 8 фосфорилирован, гистидин 179 депротонирован. В ходе реакции гистидин 179 служит акцептором протона с 2' гидроксильной группы 3-фосфоглицерата, а гистидин 8 - донором фосфорильного остатка для интермедиата реакции - 2,3-бисфосфоглицерата.

Однако, качество расшифровки, на которой базируется данный механизм, является по современным стандартам неприемлемым для любых интерпретаций, избыточно перекрывает ван-дер-ваальсовыми оболочками атомов и остатков, маргинальных по многим показателям качества. С момента ее публикации было определено несколько новых расшифровок с заметно возросшим качеством и иной структурой активного центра, однако, эти данные никак не повлияли на “канонический” механизм. Таким образом, целью данной работы был выбран пересмотр этого механизма с использованием всего массива данных структурной биологии и демонстрация более вероятного механизма методами молекулярной динамики.

Мы показали, что, действительно, реализация “канонического” механизма невозможна. На основании кристаллографических структур было выдвинуто предположение о том, что роль акцептора протона с субстрата играет не гистидин 179, а глутамат 84. Гибридное квантово-механическое/молекулярно-механическое моделирование подтвердило данную гипотезу. Расчетная величина барьеров оказалась близкой к экспериментальным значениям.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова. [2]

Источники и литература

- 1) Lewis I. Pizer, Clinton E. Ballou. Specificity of Phosphoglyceric Acid Mutase. // Journal of Biological Chemistry. 1959. V. 234. P. 1138-1142.
- 2) Supercomputer Lomonosov-2: Large Scale, Deep Monitoring and Fine Analytics for theUser Community // Supercomputing Frontiers and Innovations. 2019. Vol. 6, No 2