

# ДИССОЦИАТИВНЫЙ И АССОЦИАТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗРЫВА Р-О СВЯЗИ НУКЛЕОЗИДФОСФАТОВ ФЕРМЕНТАМИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА РЕАКЦИИ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Кулакова А.М.<sup>1</sup>, Мулашкина Т.И.<sup>1</sup>, Хренова М.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Химический факультет, кафедра физической химии,  
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,  
Тел.: (495)939-48-40, E-mail: kulakova@lcc.chem.msu.ru

<sup>2</sup> ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

Разрыв Р-О связи в нуклеозидфосфатах играет ключевую роль во многих биологических процессах: от формирования костей и хранения генетической информации до обеспечения энергией других энергозатратных процессов. На протяжении нескольких десятилетий обсуждается вопрос определения типа механизма разрыва Р-О связи. Существует два основных механизма: ассоциативный – одностадийный процесс синхронного присоединения нуклеофила и разрыва Р-О связи фосфора с уходящей группой; и диссоциативный – многостадийный процесс, в котором разрыв Р-О связи и нуклеофильная атака на фосфор происходят последовательно. Экспериментальные способы и надежные вычислительные методы определения типа механизма являются трудоемкой задачей. В данной работе предлагается способ определения типа механизма только на основе электронной плотности фермент-субстратного комплекса (ФСК).

Расчет электронной плотности ФСК проводился с помощью программы ChemShell, содержащей эффективный оптимизатор DL-FIND, и квантово-химического программного пакета TURBOMOLE, которые позволили описывать систему в рамках комбинированного метода квантовой механики / молекулярной механики (КМ: РВЕО-Д3/6-31G\*\*, ММ: CHARMM). Дескрипторы электронной плотности рассчитывались в программном пакете Multiwfn.

В качестве объектов выбора подходящего дескриптора использовались различные фермент-субстратные комплексы, для которых известен механизм протекания разрыва Р-О связи. Наиболее эффективным дескриптором показал себя лапласиан электронной плотности  $\nabla^2\rho(r)$  вдоль линии разрываемой Р-О связи. Отрицательные значения  $\nabla^2\rho(r)$  описывают области концентрации электронной плотности, а положительные – области деконцентрации электронной плотности. Характеристикой протекания реакции по ассоциативному механизму служит плато с  $\nabla^2\rho(r) < 0$  вдоль линии разрываемой Р-О связи, в случае протекания реакции по диссоциативному механизму лапласиан электронной плотности на плато имеет положительные значения. Подобная характеристика помогла разрешить дискуссию о гидролизе аденозинтрифосфата в активном центре миозина, который протекает по диссоциативному механизму.

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