

Моделирование реакции гидролиза ацетилхолина в активном центре ацетилхолинэстеразы методом КМ/ММ¹

Луцкина Софья Владимировна, Боченкова А.В., Немухин А.В.

Аспирант

Институт биохимической физики РАН, Москва, Россия

E-mail: burunduk@gmail.com

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) – фермент, принадлежащий к классу сериновых гидролаз, являющийся ключевым компонентом холинэргических синапсов мозга и нервно-мышечного соединения. Основная биологическая роль фермента – обрыв передачи нервного импульса при помощи быстрого гидролиза в синаптической щели нейромедиатора ацетилхолина с образованием холина и уксусной кислоты. Нарушения в работе АХЭ приводят к таким тяжелым заболеваниям, как болезнь Альцгеймера; различные боевые отравляющие вещества имеют своей целью ингибирование АХЭ – этим обусловлен сильный научный интерес к этому ферменту [1].

Развитие комбинированных методов квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ), впервые представленных около 20 лет назад, существенно расширило рамки применимости вычислительных методов для решения сложных задач биохимии. Сочетая в себе точность квантово-химических расчетов с широкими возможностями молекулярно-механического моделирования, эти методы позволили исследовать многие биохимические процессы на молекулярном уровне, в частности, детализировать механизмы ферментативных реакций с учетом реального белкового окружения.

В данной работе исследовалась реакция гидролиза ацетилхолина в активном центре ацетилхолинэстеразы методом КМ/ММ. Расчеты на квантовом уровне проводились методом функционала электронной плотности с использованием функционала PBE0 в базисе 6-31G*. Для описания молекулярно-механических взаимодействий использовалось поле AMBER 99. В рамках этой работы моделирование механизма гидролиза включало в себя создание модели и поиск стартовой геометрии фермент-субстратного комплекса, локализацию стационарных точек вдоль пути реакции на поверхности потенциальной энергии системы, а также оценку энергетических барьеров стадий ацилирования и деацилирования. Анализ полученного энергетического профиля реакции показал, что стадия гидролиза ацилферментного комплекса является лимитирующей. Рассчитанные энергетические барьеры для стадий ацилирования и деацилирования составляют 3.8 и 8.4 ккал/моль, соответственно. Для ключевых аминокислот, в том числе не входящих в каталитическую триаду, изучена их роль в процессе гидролиза.

Литература

1. Варфоломеев С.Д. и др. (2004) Семейство биосенсорных анализаторов для оценки «эстеразного статуса» организма // Химическая и биологическая безопасность. № 1–2 (13–14), стр. 21-31.

¹ Тезисы доклады основаны на материалах исследований, проведенных в рамках гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 07-03-00059)