

## Гибридное КМ/ММ моделирование механизма каспаз

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*

Каспазы (англ. caspase, cysteine-dependent aspartate specific proteases) - класс протеолитических ферментов, имеющих высокую специфичность к расщеплению пептидных связей субстрата сразу после остатка аспарагиновой кислоты. В организме человека были найдены как минимум 11 типов каспаз, которые можно разделить на 3 группы в зависимости от их функции. Первая участвует в воспалительных процессах (активаторы цитокинов). Вторая и третья группы регулируют апоптоз, запрограммированную клеточную смерть [1].

Несмотря на огромную значимость ферментов в жизнедеятельности организма, их механизм продолжает оставаться довольно неясным. Во многих источниках можно встретить, как каспазам приписывают механизм других более изученных папаин-подобных цистеиновых протеаз. Тем не менее, анализ доступных данных о структуре каспаз отмечает вероятность такого механизма. С целью прояснения данного противоречия проводились работы по молекулярному моделированию первой и второй стадий реакции протеолиза в каспазах. Всего таких работ было проведено две, и представленные данные противоречат друг другу, в первую очередь в мнении о начальном протонировании остатков каталитической диады [2,3]. Точное определение механизма каспаз способно не только внести вклад в фундаментальную энзимологию протеолитических ферментов, но и послужить подспорьем для создания новых эффективных ковалентных ингибиторов каспаз.

В настоящем исследовании мы проводим детальное исследование механизма работы каспазы-3. Структуры комплекса фермент-субстрат были получены с помощью AlphaFold2-multimer. Была изучена способность активного центра обеспечивать корректную предреакционную геометрию комплекса с субстратным пептидом при разных вариантах протонирования каталитической диады. Было определено, что корректное строение активного центра предполагает пребывание цистеина в виде аниона, а гистидина в виде катиона. Дальнейшее КМ/ММ моделирование позволило пронаблюдать весь процесс реакции и оценить величину барьеров, которые оказались сопоставимы с экспериментально измеренными значениями.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова [4].

### Источники и литература

- 1) Helen M. Beere, Douglas R. Green. Immunologic Repercussions of Cell Death
- 2) M. Sulpizi, A. Laio, J. VandeVondele, A. Cattaneo, U. Rothlisberger, P. Carloni. Reaction mechanism of caspases: Insights from QM/MM Car-Parrinello simulations
- 3) Gian Pietro Miscione, Matteo Calvaresi, Andrea Bottoni. Computational Evidence for the Catalytic Mechanism of Caspase-7. A DFT Investigation

- 4) Voevodin, V. V., Antonov, A. S., Nikitenko, D. A., Shvets, P. A., Sobolev, S. I., Sidorov, I. Y., Stefanov, K. S., Voevodin, V. V., & Zhumatiy, S. A. (2019). Supercomputer Lomonosov-2: Large Scale, Deep Monitoring and Fine Analytics for the User Community. *Supercomputing Frontiers and Innovations*, 6(2), 4–11