

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ АСПАРТОАЦИЛАЗЫ

Коц Е.Д., Хренова М.Г., Немухин А.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Химический ф-т, каф. Физической химии,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы 1, стр. 3.
E-mail: kots.katya@gmail.com

Аспартоацилаза (hAsp) – фермент класса гидролаз, расщепляющий пептидную связь N-ацетиласпарагиновой кислоты (НАА). Получившийся в результате гидролиза ацетат анион участвует в образовании липидной оболочки головного мозга¹. Точный механизм полного метаболизма НАА остаётся неизвестным, однако необходимость поддержания его концентрации в узких пределах не вызывает сомнений. Аномальное количество НАА сопутствует различным заболеваниям ЦНС, а точечные мутации в гене, кодирующем hAsp, являются причиной развития болезни Канавана – летального нейродегенеративного заболевания, характеризующегося накоплением НАА в белом веществе². Данные кинетического исследования hAsp³ позволяют предположить возможности самоактивации при низких концентрациях НАА и самоингибирования – при повышенных. Применение новейших алгоритмов молекулярного моделирования позволило обнаружить возможные сайты, связывание в которых ведет к активации или к ингибированию каталитической активности hAsp. В результате обработки протяжённых МД траекторий (до 1.5 мкс) методом корреляционного динамического анализа были выделены пути передачи аллостерического сигнала и установлен механизм ингибирования: связывание в аллостерическом сайте смещает равновесие между открытой и закрытой формами hAsp в сторону каталитически неактивной. По рассчитанным траекториям для apo- и holo- состояний были построены кинетические модели состояний Маркова. Полученные матрицы вероятностей переходов между выделенными конформациями системы были использованы для расчётов констант скоростей соответствующих переходов.

Литература

1. Bitto, E.; Bingman, C.A.; Wesenber, G.E.; McCoy, J.G.; Phillips, G.N. Structures of aspartoacylase, the brain enzyme impaired in Canavan disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 456-461.
2. Surendran, S.; Matalon, K.; Tyring, S.K.; Matalon, R. Molecular basis of Canavan disease: from human to mouse. *J. Child. Neurol.* **2003**, *18*, 604-610.
3. Le Coq, J.; An, H.-J.; Lebrilla, C.; Viola, R.E. Characterization of Human Aspartoacylase: the brain enzyme responsible for Canavan disease. *Biochem.* *45 (18)*, 5878-5884.