

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АКТИВАЦИИ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ДОМЕНА ГЛУТАМИНАЗЫ ПОЧЕЧНОГО ТИПА ЧЕЛОВЕКА

Метелешко Ю.И., Леонова М.С., Хренова М.Г.¹

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: meteleshko.yulia@gmail.com

¹ФИЦ Биотехнологии РАН, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

Глутамат является самым распространенным возбуждающим нейромедиатором нервной системы млекопитающих. В нейронах головного мозга он в основном синтезируется ферментом глутаминазой, катализирующим гидролиз глутамина до глутамата и катиона аммония. У человека существует 4 изофермента глутаминазы, кодируемые генами GLS (глутаминазы KGA и GAC) и GLS2 (LGA и GAB).

Глутаминаза является тканеспецифичным ферментом. В митохондриях глутаматергических нейронов находится глутаминаза GLS (KGA), в ядрах нейронов – глутаминаза GLS2. Точный вклад каждой из форм в общее количество нейромедиатора глутамата неизвестен, однако основной вклад вносит именно KGA.

Для того, чтобы глутаминаза была каталитически активной, необходимо формирование тетрамеров (которые дальше собираются в олигомеры). Поэтому в данной работе были получены молекулярно-динамические траектории для тетрамеров глутаминазы почечного типа (KGA), содержащих субстрат глутамин в активном сайте. Траектории были рассчитаны для систем, содержащих только каталитический домен глутаминазы, и для систем, содержащих каталитический домен и N-концевую часть, наличие которой необходимо для каталитической активности. Известно, что для активации глутаминазы необходимо добавление анионного активатора – обычно неорганического фосфата, поэтому также были получены траектории, в которых активационная петля каждого мономера была связана с фосфат ионом.

В траекториях было показано, что в отсутствие фосфат иона активационная петля является подвижной и находится преимущественно в открытой конформации. При связывании неорганического фосфата с активационной петлей ее положение стабилизируется в закрытой конформации, необходимой для протекания реакции, в которой Phe318 направлен к активному сайту. Также было показано, что N-концевые домены в отсутствие C-концевой части, представленной тремя повторами анкиринов, являются очень подвижными, что может играть важную роль при дальнейшей олигомеризации фермента.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 23-13-00011).