НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 577.25

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА ФЕРМЕНТ-СУБСТРАТНОГО КОМПЛЕКСА N-АЦЕТИЛАСПАРТИЛГЛУТАМАТ СИНТАЗЫ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Игорь Вадимович Поляков^{1, 2}, Александра Вячеславовна Кривицкая^{2, 3}, Мария Григорьевна Хренова¹⁻³

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

² Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия ³ ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Игорь Вадимович Поляков, polyakoviv@gmail.com

Аннотация. N-ацетиласпартилглутамат – наиболее распространенный дипептид в клетках мозга, который синтезируется с помощью фермента N-ацетиласпартилглутамат синтазы. В работе использованы методы биоинформатики для предсказания структуры белка по первичной последовательности кодирующего гена, классической молекулярной динамики для получения стабильного в рамках траектории комплекса белка с лигандами N-ацетиласпартатом и глутаматом, а также методов машинного обучения для анализа, описания и отбора потенциальных реакционных и нереакционных конформаций модельной системы, описывающей фермент-субстратный комплекс. Для ряда отобранных конформаций были получены молекулярнодинамические траектории в рамках метода комбинированной квантовой и классической молекулярной механики, охарактеризован активный центр белок-лигандного комплекса и потенциальный механизм реакции.

Ключевые слова: ферментативный катализ, молекулярное моделирование, КМ/ММ, N-ацетиласпартилглутамат синтаза

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-4-284-291

Благодарности. Авторы благодарны за возможность использования ресурсов центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислениями МГУ имени М.В. Ломоносова.

Финансирование. Работа А.В. Кривицкой выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00011).

Для цитирования: Поляков И.В., Кривицкая А.В., Хренова М.Г. Структура и динамика фермент-субстратного комплекса N-ацетиласпартилглутамат синтазы по данным компьютерного моделирования // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 4. С. 284–291.

[©] Поляков И.В., Кривицкая А.В., Хренова М.Г., 2024

ORIGINAL ARTICLE

STRUCTURE AND DYNAMICS OF THE ENZYME-SUBSTRATE COMPLEX OF N-ACETYLASPARTYLGLUTAMATE SYNTHASE ACCORDING TO COMPUTER SIMULATION DATA

Igor V. Polyakov I.V.^{1, 2}, Alexandra V. Krivitskaya^{2, 3}, Maria G. Khrenova¹⁻³

¹ Chemistry Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia ² N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Fundamental Research Centre of Biotechnology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Igor V. Polyakov, polyakoviv@gmail.com

Abstract. N-acetylaspartilglutamate is the most common dipeptide in brain cells, which is synthesized using the enzyme N-acetylaspartilglutamate synthase. Herein we utilize bioinformatics methods to predict the protein structure from the primary sequence of the coding gene, classical molecular dynamics to obtain a stable protein complex with N-acetylaspartate and glutamate ligands within the trajectory, as well as machine learning methods to analyze, describe and select potential reactive and non-reactive conformations of the model system describing the enzyme-substrate complex. Molecular dynamics simulations with combined quantum mechanics / molecular mechanics potentials were performed for a set of selected conformations and the potential reaction mechanism were characterized.

Keywords: enzymatic catalysis, molecular modeling, QM/MM, N-acetylaspartilglutamate synthase

Acknowledgements. The authors are grateful for the opportunity to use the resources of the Center for collective use of ultra-high-performance computing at Lomonosov Moscow State University.

Financial Support. The work of A.V. Krivitskaya was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-13-00011).

For citation: Polyakov I.V., Krivitskaya A.V., Khrenova M.G. Structure and Dynamics of the Enzyme-Substrate Complex of N-Acetylaspartylglutamate Synthase According to Computer Simulation Data // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 4. S. 284–291.

N-ацетиласпартилглутамат (NAAG) - пептидный нейротрансмиттер, который уступает лишь глутамату и у-аминомасляной кислоте по своей распространенности в нервной системе позвоночных [1], при этом NAAG является наиболее распространенным дипептидом мозга. Известно, что NAAG может связываться с N-метил-D-аспартатрецепторами (NMDAR) [2]. Наиболее хорошо изучена способность NAAG к активации метаботропного глутаматного рецептора mGluR3 [3], что уменьшает высвобождение глутамата в синаптическую щель. Деградация NAAG осуществляется посредством мембранного металлофермента глутаматкарбоксипептидазы (GCPII/GCPIII) с образованием NAA и глутамата. Этот процесс хорошо изучен как экспериментально [4], так и в рамках теоретического моделирования [5], в том числе и в нашей лаборатории [6]. Дипептид играет важную роль в нормальной нейробиологии и, возможно, в шизофренических расстройствах в рамках глутаматной гипотезы [7]. При этом биосинтез NAAG из NAA и глутамата мало исследован, хотя около пятнадцати лет назад был установлен ген соответствующей синтазы (NAAGS) [8, 9], кодирующая последовательность которого для человека доступна в базе данных UNIPROT под номером Q8IXN7. Достоверно известно, что для получения NAAG необходимы не только глутамат и NAA, но и аденозинтрифосфат (ATP) [8], предполагаемая схема реакции представлена на рис. 1.

Одним из наиболее распространенных методов расчета механизмов ферментативных реакций



Рис. 1. Схема реакции синтеза NAAG, где Р – фосфатная группа, В[–] – основание, забирающее протон Glu перед его атакой на NAA-PO₃

является приближение комбинированной квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ), и в рамках нашей лаборатории КМ/ММ в различных реализациях применяется уже около 20 лет [10]. Безусловно, необходима стартовая структура для построения модели КМ/ММ, которая включает в себя белок или белковый комплекс, а также лиганды. Обычно используются структуры из банка данных белковых структур PDB [11], при этом в подобных структурах аналоги нативных лигандов либо присутствуют, либо отсутствуют, поэтому необходим дополнительный шаг в виде докинга и/или классической молекулярной динамики для уточнения структуры модели до непосредственного проведения КМ/ММ-расчета [12]. Благодаря развитию графических ускорителей и эффективного программного обеспечения, в настоящий момент доступны масштабные расчеты методом молекулярной динамики с классическими силовыми полями [13], где достаточно рутинно можно рассматривать системы размером от ста тысяч атомов на траектории в сотни наносекунд. Однако даже такой производительности может быть недостаточно, если необходимо отследить редкий переход между значительно различающимися конформациями белковых комплексов, поэтому возможно использование методов ускоренной динамики [14].

В настоящий момент нет экспериментально определенной трехмерной структуры белка NAAGS, а известные данные кинетических экспериментов ограничены [8]. Однако ранее нами был продемонстрирован путь построения полноатомной структуры белок-лигандного комплекса по первичной последовательности для другого фермента мозга – NAA-синтазы [15]; по этой модели позднее был рассчитан полный механизм ферментативной реакции [16]. Безусловно, такого рода расчеты стали доступны лишь благодаря накоплению огромного количества результатов геномного секвенирования и постоянно пополняющемуся банку данных белковых структур, а также прогрессу в области компьютерного моделирования белковых структур по гомологии. В частности, в соответствующих соревнованиях CASP14 [17] значительный прогресс был достигнут благодаря нейросетевым моделям. Довольно быстро был реализован удобный инструментарий ColabFold [18], который позволяет использовать AlphaFold2 и RoseTTAFold без необходимости иметь собственные значительные вычислительные мощности, при этом не требуется установки и настройки различных программ и интерфейсов между ними, поскольку ColabFold работает в облаке, и все уже интегрировано, что значительно снижает порог входа в предсказание белковых структур для исследователей из смежных или вообще других областей.

Даже хорошего предсказания положения основной цепи белка недостаточно для построения трехмерной полноатомной модели при КМ/ММ-моделировании, поскольку необходимо точное положение как всех боковых цепей остатков активного центра, так и самих лигандов [15]. В настоящей работе мы стремимся к подробному описанию и анализу структуры и динамики трехмерной полноатомной модели комплекса белка N-ацетиласпартилглутамат синтазы с нативными лигандами.

Методы расчета

Единственной доступной информацией для построение трехмерной модели была первичная последовательность из базы данных UNIPROT Q8IXN7 [8], кодирующая человеческую NAAGS. Молекулярную модель построили с помощью ColabFold, используя MMseqs2 и AlphaFold2 [18]. Метрика уверенности в предсказаниях модели (pLDDT) оказалась близка к максимуму (100) для подавляющей части трехмерной белковой структуры, составляющей 13 бета-листов и ряд альфа-спиралей. Однако pLDDT оказалась в диапазоне от 58 до 89 для положения аминокислотных остатков подвижных регионов (петель), закрывающих активный центр (остатки 217– 231, 156–164, 75–82). Такие низкие значения свидетельствуют о низком уровне надежности определения структуры этих регионов, а значит требуют уточнения с помощью дополнительных расчетов методами Монте-Карло и/или молекулярной динамики. Протонирование боковых цепей аминокислотных остатков было следующим: гистидины – нейтральные, аспартаты и глутаматы – депротонированые, аргинины и лизины – протонированные. Далее мы использовали Dowser++ [19] для добавления молекул воды во внутренние полости белка. Стартовое положение лигандов аденозиндифосфата, двух ионов Mg²⁺, N-ацетиласпартилфосфорилата (NAA-PO₂) было определено по аналогии со структурами из банка данных PDB: 1GSA и 2DLN. Для определения положения глутамата не было прямых структурных аналогий, поэтому было приготовлено несколько стартовых структур с разными положениями глутамата, соответствующими идее атаки на фосфорилированный карбоксильный атом углерода NAA-PO₃. Часть ранее добавленных молекул воды была удалена в случаях конфликта с положением лигандов. Сольватационная оболочка и противоионы, гарантирующие общую электронейтральность системы, были добавлены с помощью программы VMD [20].

Для расчетов классических молекулярно-динамических траекторий применяли программный пакет NAMD [13], используя силовое поле CHARMM36 [21]. Для симуляции NPT-ансамбля использовали метод Нозе – Гувера и Ланжевеновую динамику (*T* = 310 K, *P* = 1 атм). Был использован шаг интегрирования 2 фс благодаря заморозке всех связей тяжелых атомов с атомами водорода (алгоритм SHAKE/SETTLE). В результате отбора из ряда начальных классических траекторий была получена структура с конфигурацией активного центра, которая оставалась стабильной в течение не менее 500 нс траектории, тогда как в других случаях из активного центра уходил глутамат. Для дальнейшего уточнения конфигурации белок-лигандного комплекса был использован подход ускоренной молекулярной динамики GAMD, также реализованный в NAMD [22], который позволяет гораздо быстрее исследовать конфигурационное пространство системы за счет добавления дополнительного потенциала. Было получено суммарно более 2500 нс траекторий со всеми лигандами в активном центре, а также суммарно более 2000 нс траекторий без глутамата в активном центре. Рассмотрение двух типов траекторий (с глутаматом и без глутамата) позволяет сравнить различные конфигурации активных центров, а также отдельно рассмотреть реакцию переноса фосфатной группы с АТР на NAA без глутамата и его окружения в активном центре, что значительно экономит вычислительные ресурсы.

Обычно первичный анализ результатов осуществляется с помощью загрузки и визуальной инспекции полученных траекторий, что позволяет оценить положение лигандов в активном центре, основной цепи структурных элементов белка активного центра, а также соответствующих боковых цепей. В случае длинных траекторий и



Рис. 2. Квантовая часть КМ/ММ молекулярно-динамического расчета. Отмечены атомы О, P^{G} (NAA-PO3) и О 3B (ADP)

большого разнообразия конфигураций активного центра требуется более комплексный подход, чем выделение одного ключевого параметра, например расстояния атаки C-N или O-P, чтобы описать строение активного центра в целях последующего отбора стартовой структуры для дальнейших расчетов траекторий методом КМ/ ММ. В таком случае применение кластерного анализа, решающего задачу машинного обучения без учителя, позволяет анализировать результаты расчетов молекулярных траекторий, при этом основной проблемой является эффективная реализация уже хорошо известных алгоритмов (например, DBSCAN [23]), которая позволяет эффективно рассчитывать признаки из действительно масштабных молекулярных траекторий [24]. Для анализа полученных классических траекторий мы использовали пакет VMD и библиотеки MDAnalysis [25] для Python. Кластерный анализ в VMD реализован в упрощенном варианте [26] алгоритма QT [27], тогда как в MDAnalysis можно рассчитать любые характеристики вдоль траектории, получив матрицу признаков, затем, обработать ее с помощью любой современной библиотеки машинного обучения для Python, например scikit-learn [28].

Отобранное путем кластерного анализа окно классической траектории было использовано для запуска КМ/ММ-траектории с помощью NAMD, TeraChem [29] и соответствующей программы-интерфейса между ними [30]. Квантовая часть расчета включала часть аденозиндифосфата (ADP), NAA-PO₃, катионы магния, боковые цепи остатков Arg160/201/215, Lys111, Asp260, Glu273, Asn275 и 7 молекул воды ближайшего окружения (рис. 2). Квантовая задача на каждом шаге траектории решалась для нейтрального синглета в рамках метода Хартри – Фока для закрытых оболочек с базисным набором 6-31G (129 атомов, 460 оболочек, 726 базисных функций).

Для расчета траекторий с ограничивающими потенциалами вдоль координаты реакции мы использовали модуль так называемых коллективных переменных (colvars) [31], окна выбирались через каждые 0,2–0,4 Å заданной координаты, ограничивающий потенциал составлял 20–50 ккал/(моль·Å²), а длина траектории окон составляли не менее 10–15 пикосекунд каждая. Далее мы использовали методы зонтичной выборки и термодинамического интегрирования для получения реакционного профиля свободной энергии из полученных распределений координаты по всем траекториям [32].

Результаты и выводы

В случае первого набора траекторий (все лиганды в активном центре) анализ среднеквадратичного отклонения (RMSD) атомов основной цепи белка (рис. 3, А), а также выбранных атомов активного центра (рис. 3, Б) показывает, что суммарно по всем траекториям наблюдается несколько конформаций. Очевидно, что различия в относительном положении и конформациях лигандов будут существенно влиять на энергетический барьер второй стадии реакции. Это хорошо видно по расстоянию атаки атома азота глутамата на карбоксильный



Рис. 3. RMSD для основной цепи белка (А) и атомов активного центра (Б). Траектории выравнены по основной цепи, расчет RMSD проводили относительно средней структуры. Атомы активного центра определены как тяжелые атомы лигандов NAA-PO₃, Glu, а также тяжелые атомы всех остатков белка, которые находились не дальше 4,5 Å от этих атомов. Каждый кадр соответствует 50 пс траектории



Рис. 4. Распределение расстояний атаки атома азота Glu на карбоксильный атом углерода NAA-PO₃



Рис. 5. Тяжелые атомы лигандов Glu и NAA-PO₃, более высокая интенсивность окраски указывает на высокие значения RMSF – большую подвижность атомов в ходе траектории

атом углерода NAA-PO₃, распределение явно характеризуется наборами конформаций с более короткими расстояниями атаки (около 3,1 Å, рис. 4, черный) и более длинными (более 3,6 Å, рис. 4, серый).

Расчет среднеквадратичных флуктуаций (RMSF) тяжелых атомов NAA-PO₃ и Glu по траектории показал, что наиболее подвижными являются ближайшие друг к другу карбоксильные группы лигандов (рис. 5).

Анализ RMSF остатков активного центра показал, что наибольшие флуктуации вдоль траектории реализуются для Thr76–Pro77, Ser227 и остатков 275–279. Thr76–Pro77 входят в составе петли 74–80, образующей контакт с другой петлей 156–164, которая накрывает активный центр. Ser227 входит в состав петли 217–230, которая образует контакт с вышеобозначенными остат-ками 156–164. Основная и боковые цепи петли 275–279 находятся в близком контакте с NAA-PO₃ и Glu. Остатками с наименьшими значени-ями RMSF являются Asp260 и Glu273, которые координируют катионы магния, а также Arg201, который координирует NAA-PO₃ и Asp260.



Рис. 6. Наложение Glu и NAA-PO₃ опорных структур кластеров, полученных по анализу выделенного активного центра

Кластерный анализ по положению тяжелых атомов выделенного активного центра с радиусом обрезания кластеризации 1,2 Å по RMSD выявил, что основная конфигурация наблюдается в 58% кадров траектории. Вторая, третья, четвертая, пятая конфигурации и неклассифицированный остаток наблюдаются соответственно в 24, 8, 3, 2 и 5% кадров траектории. Наложение NAA-PO₃ и Glu из опорных структур полученных кластеров представлено на рис. 6. Помимо различий конформаций глутамата и NAA-PO₃, показанных на рис. 6, наиболее значимые различия между кластерами наблюдались для остатков Val278, Asn275, Thr76, Arg160, Ser227, Arg201.

Для описания механизма стадии фосфорилирования NAA был использован второй набор траекторий без глутамата в активном центре. Основным отличием второго набора траекторий от первого является динамика петель 156–164 и 217–230, которые как своеобразные ворота могут «закрываться», создавая контакт и прикрывая активный центр, и «открываться», когда контакт петель нарушается. В таких наборах конформаций активный центр полностью открыт для входа и выхода лигандов, а флуктуации петель становятся гораздо более значительными.

В результате анализа траекторий была выделена опорная структура наибольшего кластера (соответствующего «закрытым» воротам),

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Becker I. et al. // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. P. 29156 (DOI:10.1074/jbc.M110.111765). которую мы выбрали как стартовую точку КМ/ ММ-расчетов. Сечение поверхности свободной энергии построили, используя координату, отражающую разность расстояний $O(NAA)-P^G(ATP)$ и $P^G(ATP)-O^{3B}(ATP)$, когда одна связь кислорода с фосфором в ходе реакции рвется, а другая образуется. Полученные продукты NAA-PO₃ и ADP оказались более чем на 20 ккал/моль стабильнее, чем реагенты (NAA и ATP), энергетический барьер превращения составил менее 3 ккал/моль. Такая энергетика реакции, пусть и рассчитанная в довольно грубом приближении RHF/6-31G, указывает на то, что стадия фосфорилирования N-ацетиласпартата не является лимитирующей в ферментативном синтезе NAAG.

В настоящей работе мы провели моделирование структуры и динамики белкового комплекса NAAGS с лигандами, восстановив по первичной последовательности пространственную структуру белка. Обработанные масштабные результаты молекулярного моделирования показали наиболее подвижные части и остатки активного центра белок-лигандного комплекса. Используя выделенную доминирующую конфигурацию, был рассчитан профиль свободной энергии стадии переноса концевой фосфатной группы с ATP на N-ацетиласпартат, что позволило однозначно исключить эту стадию как лимитирующую скорость.

Bím D. et al. // J. Phys. Chem. B. 2022. Vol. 126.
 P. 132 (DOI:10.1021/acs.jpcb.1c09240).

- Burley S.K. et al. // Nucleic Acids Res. 2019. Vol. 47. P. D520 (DOI:10.1093/nar/gky94).
- Collard F. et al. // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. P. 29826 (DOI:10.1074/jbc.M110.152629).
- Dama J.F. et al. // J. Chem. Theory Comput. 2015. Vol. 11. P. 5638 (DOI:10.1021/acs.jctc.5b00907).
- Fiorin G. et al. // Mol. Phys. 2013. Vol. 111. P. 3345 (DOI: 10.1080/00268976.2013.813594).
- González-Alemán R. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. P. 467 (DOI:10.1021/acs.jcim.9b00558).
- Gowers R. et al. // U.S. Department of Energy. 2016. P. 98 (DOI:10.25080/Majora-629e541a-00e).
- 9. Guarda A.S. et al. // Mol. Brain Res. 1988. Vol. 3. P. 223 (DOI:10.1016/0169-328X(88)90045-9).
- Heyer L.J. et al. // Genome Res. 1999. Vol. 9. P. 1106 (DOI:10.1101/gr.9.11.1106).
- 11. Huang J. et al. // Nat. Methods. 2016. Vol. 14. P. 71 (DOI:10.1038/nmeth.4067).
- Humphrey W. et al. // J. Mol. Graph. 1996. Vol. 14. P. 33 (DOI:10.1016/0263-7855(96)00018-5).
- 13. Hunkler S. et al. // J. Chem. Phys. 2023. Vol. 158.
 P. 144109 (DOI:10.1063/5.0142797).
- 14. Kästner J., Thiel W. // J. Chem. Phys. 2005. Vol. 123.
 P. 144104 (DOI:10.1063/1.2052648).
- Khacho P. et al. // Neurobio. Dis. 2015. Vol. 82. P. 580 (DOI:10.1016/j.nbd.2015.08.017).
- Klusák V. et al. // Biochemistry. 2009. Vol. 48. P. 4126 (DOI:10.1021/bi900220s).
- Krivitskaya A.V. et al. // Molecules. 2021. Vol. 26.
 P. 6280 (DOI:10.3390/molecules26206280).
- Kryshtafovych A. et al. // Proteins. 2021. Vol. 89.
 P. 1607 (DOI:10.1002/prot.26237).

- Ester M. et al. // KDD. 1996. Vol. 96. P. 226 (DOI:10.5555/3001460.3001507).
- 20. Mirdita M. et al. // Nat. Methods. 2022. Vol. 19. P. 679 (DOI: 10.1038/s41592-022-01488-1).
- 21. Morozenko A. et al. // Proteins. 2016. Vol. 84. P. 1347 (DOI:10.1002/prot.25081).
- Neale J.H. et al. // Prog. Neurobiol. 2020. Vol.184.P.101722 (DOI:10.1016/j.pneurobio.2019.101722).
- 23. Pang Y.T. et al. // J. Chem. Theory Comput. 2017. Vol. 13. P. 9 (DOI:10.1021/acs.jctc. 6b00931).
- Pedregosa F. et al. // Environ. Health Perspect. 2012. Vol. 12.P. 2825 (DOI:10.48550/arX-iv.1201.0490).
- 25. Phillips J.C. et al. // J. Chem. Phys. 2020. Vol. 153. (DOI:10.1063/5.0014475).
- 26. Хренова М.Г. и др. // Вестн. Моск. Ун-та. Химия 2024. Т. 65 С. 87 (DOI:10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-2-87-95).
- Polyakov I.V. et al. // Mendeleev Commun. 2022.
 Vol. 32. P. 739 (DOI:10.1016/j.mencom.2022.11.010).
- Polyakov I.V., et al. // ACS Chem. Neurosci. 2020.
 Vol. 11. P. 2296 (DOI:10.1021/acschemneuro.0c00250).
- 29. Seritan S. et al. // Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. 2021. Vol. 11. P. 1 (DOI:10.1002/ wcms.1494).
- Sousa S.F. et al. // Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. Vol. 7. (DOI:10.1002/wcms.1281).
- Uno Y., Coyle J. T. // Psychiatry Clin. Neurosci. 2019. Vol. 73. P. 204 (DOI:10.1111/pcn.12823).
- 32. Хренова М.Г. и др. // Химическая физика 2022. Т. 41. С. 65 (DOI:10.31857/S0207401X22060061).

Информация об авторах

Игорь Вадимович Поляков – ст. науч. сотр. кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (polyakoviv@gmail.com);

Александра Вячеславовна Кривицкая – мл. науч. сотр. ФИЦ Биотехнологии РАН, мл. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (alkrivickaya@gmail.com);

Мария Григорьевна Хренова – профессор кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, вед. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, вед. науч. сотр. ФИЦ Биотехнологии РАН (khrenovamg@my.msu.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 10.03.2024; одобрена после рецензирования 16.03.2024; принята к публикации 25.03.2024.