

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

© 2025 г. Г.Н. Муксеев*, А.Н. Тихонов*, #

*Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1/2, Москва, 119991, Россия

#E-mail: an_tikhonov@mail.ru

Поступила в редакцию 22.03.2025 г.

После доработки 01.04.2025 г.

Принята к публикации 17.04.2025 г.

С использованием метода функционала плотности проведено моделирование гидролиза аденоzinтрифосфата до аденоzinдифосфата и ортофосфата. Рассмотрены две системы: молекула аденоzinтрифосфата в водном растворе и продукты реакции (аденоzinдифосфат, ортофосфат и H^+), равномерно окруженные водой ($n_{H_2O} = 80$). Расчеты показали, что гидролиз аденоzinтрифосфата сопровождается уменьшением полной энергии системы, что согласуется с представлениями об энергодонорном характере реакции гидролиза аденоzinтрифосфата до аденоzinдифосфата и ортофосфата. В отсутствие двухвалентных катионов понижение энергии в результате гидролиза аденоzinтрифосфата составляет $\Delta E = -E_{ADP+Pi} - E_{ATP} \approx -110$ кДж/моль. Электростатические взаимодействия, обусловленные присутствием двухвалентных катионов (Mg^{2+} или Ca^{2+}), увеличивают энергию гидролиза ($E \approx 135$ кДж/моль). Полученные результаты обсуждаются в контексте энергетической роли аденоzinтрифосфата в биологических системах.

Ключевые слова: гидролиз ATP, квантово-химическое моделирование, водное окружение.

DOI: 10.31857/S0006302925020012, EDN: LAICOK

Молекула аденоzinтрифосфата (ATP) – важнейший участник энергозависимых биологических процессов [1–3]. При гидролизе ATP в результате нуклеофильной атаки молекулой воды γ -фосфатной группы ATP разрывается фосфоангидридная связь и отщепляется фосфорильная группа. Конечными продуктами этой реакции являются аденоzinдифосфат (ADP) и неорганический фосфат (ортогофосфат, P_i): $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i + H^+$ [1–3]. Молекулы ATP и ADP хорошо растворимы в воде, они обладают высоким сродством к ионам магния Mg^{2+} , которые являются обязательными участниками реакций ферментативного гидролиза ATP [1–8]. При физиологических значениях pH заряды комплексов $Mg^{2+}ATP^{4-}$ и $Mg^{2+}ADP^{3-}$ равны -2 и -1 соответственно, ортофосфат также находится в заряженной форме (HPO_4^{2-} при pH 7.0 имеет заряд, равный -2).

Стабильность молекулы ATP в водном растворе объясняется достаточно высоким энергетическим

Сокращения: ATP – аденоzinтрифосфат, ADP – аденоzinдифосфат, P_i – неорганический фосфат (ортогофосфат).

барьером на пути реакции гидролиза ATP ($E_a \sim 60$ –100 кДж/моль [9–11]). В случае ферментативного гидролиза ATP высота барьера снижается, в результате чего гидролиз ATP ускоряется. Энергия, выделяемая при ферментативном гидролизе ATP, используется для катализа различных энергозависимых процессов в клетке [3]. Свободная энергия гидролиза ATP (ΔG_{ATP}) зависит от разных факторов – концентрации реагентов, pH и ионной силы раствора. В стандартных условиях (25°C, pH 7.0) свободная энергия гидролиза ATP равна $\Delta G^\circ \approx -30.5$ кДж/моль [3]. В биологических системах при физиологических условиях энергия гидролиза ATP до ADP и P_i может быть выше; например, в эритроцитах человека $\Delta G_{ATP} \approx -52$ кДж/моль [3].

Теоретические исследования механизмов гидролиза различных трифосфатов неоднократно проводились ранее (см., например, работы [9–20]). Для этого использовали методы квантовой химии, молекулярной механики и молекулярной динамики. Теоретические исследования гидролиза ATP по-прежнему актуальны; особый интерес представляет вопрос о роли водного окружения в энергетике гидролиза ATP. В предыдущих

работах роль молекул воды (нуклеофильный реагент) в реакции гидролиза трифосфатов анализировали комбинированным способом, используя квантово-химические методы, сопряженные с методами молекулярной механики (методология QM/MM [13, 14]) или молекулярной динамики (например, методом Кара–Парринелло [21]). Результаты этих исследований не всегда однозначны и часто бывают противоречивы. Например, в работе [10], посвященной молекулярно-динамическому моделированию гидролиза АТР (число молекул воды, окружающих реагенты, составляло $n_{\text{H}_2\text{O}} = 54$) было получено, что гидролиз АТР сопровождается небольшим повышением свободной энергии, что не согласуется с экспериментальными данными. В работе [20] сообщалось о разительных противоречиях в моделировании взаимодействия АТР с ионами Mg^{2+} при использовании силовых полей Amber и CHARMM. В работах [15, 16], посвященных исследованию гидролиза акватированной ($n_{\text{H}_2\text{O}} = 178$) молекул GTP методом функционала плотности (B3LYP/6-31G**, 310 K), был получен нереально низкий энергетический барьер для реакции гидролиза АТР в водном растворе ($E_a \sim 2 \text{ кДж/моль}$). Это вызвало острую критику со стороны авторов работы [22], поскольку столь низкий барьер противоречит известным фактам о стабильности АТР и других нуклеозидтрифосфатов в водных растворах.

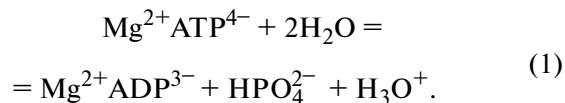
В настоящей работе мы рассмотрели энергетические аспекты реакции гидролиза АТР в водных растворах и вычислили разность полных энергий между конечным ($E_{\text{ADP+Pi}}$) и начальным (E_{ATP}) состояниями модельных систем ($\Delta E_{\text{ATP}} = E_{\text{ADP+Pi}} - E_{\text{ATP}}$), геометрии которых были оптимизированы методом функционала плотности. При этом в явном виде учитывалось сравнительно большое число молекул воды, равномерно окружающих реагенты. Были построены две модельные системы: 1) акватированная молекула АТР (число окружающих молекул воды равно $n_{\text{H}_2\text{O}} = 80$), 2) акватированные продукты реакции (ADP, Pi и H_3O^+ , $n_{\text{H}_2\text{O}} = 79$). Не касаясь вопроса о динамике структурных перестроек реагентов и водной шубы (см. обзор [23]), мы рассчитали полные энергии систем в начальном (АТР) и конечном (ADP, Pi) состояниях и показали, что гидролиз АТР сопровождается заметным уменьшением энергии системы ($\Delta E_{\text{ATP}} = E_{\text{ADP+Pi}} - E_{\text{ATP}} \sim -(110-135) \text{ кДж/моль}$)¹, что согласуется с общеизвестными представлениями об энергодонорном характере

¹ Приведенное значение ΔE_{ATP} отличается от величины «стандартной» свободной энергии гидролиза АТР, равной $\Delta G^\circ = -30.5 \text{ кДж/моль}$ [3]. См. пояснения в разделе «Приложение».

этой реакции. Показано также, что электростатические взаимодействия, связанные с образованием комплекса между АТР и двухвалентным катионом (Mg^{2+} или Ca^{2+}), увеличивают энергию гидролиза АТР (возрастание $|\Delta E_{\text{ATP}}|$) и тем самым могут способствовать гидролизу АТР.

ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ И МЕТОДЫ РАСЧЕТОВ

$\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$ в водном окружении. Уравнение реакции гидролиза АТР, которую мы моделировали с учетом зарядовых состояний реагентов при $\text{pH} > 7.5-8.0$, может быть записано в следующем виде:



В соответствии с уравнением (1), суммарный заряд комплекса $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$ равен $Z = -2$, заряд комплекса $\text{Mg}^{2+}\text{ADP}^{3-}$ равен -1 , заряд ортофорсфата (HPO_4^{2-}) равен -2 . В этом уравнении H_3O^+ обозначает ион гидроксония, образовавшийся после присоединения протона от молекулы воды ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^+$), атакующей γ -фосфат, к одной из молекул H_2O , находящихся в окружении АТР ($\text{H}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+$).

Водную оболочку вокруг молекулы АТР формировали по аналогии с тем, как это делалось ранее [24–27]. На первом шаге построения оболочки, с помощью графического редактора Avogadro [28] была сконструирована и затем с помощью программного пакета ORCA [29] оптимизирована геометрия депротонированной молекулы АТР⁴⁻ (с использованием силового поля MMFF94), соответствующая $\text{pH} 8.0$. После этого к молекуле АТР добавляли ион магния Mg^{2+} (между β - и γ -фосфатами), затем геометрию полученного комплекса снова оптимизировали. Далее к комплексу $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$ последовательно добавляли молекулы воды (не более семи штук за один итерационный шаг), используя графический редактор Avogadro [28], который позволял варьировать положение и ориентацию молекул воды. Выбирая положения для добавляемых молекул воды, мы стремились разместить их таким образом, чтобы фосфатные группы молекулы АТР были равномерно окружены водой. Завершающим этапом каждого шага итерации была оптимизация геометрии системы с использованием метода функционала плотности. В соответствии с описанным выше протоколом мы построили водные оболочки вокруг субстрата $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$ и продук-

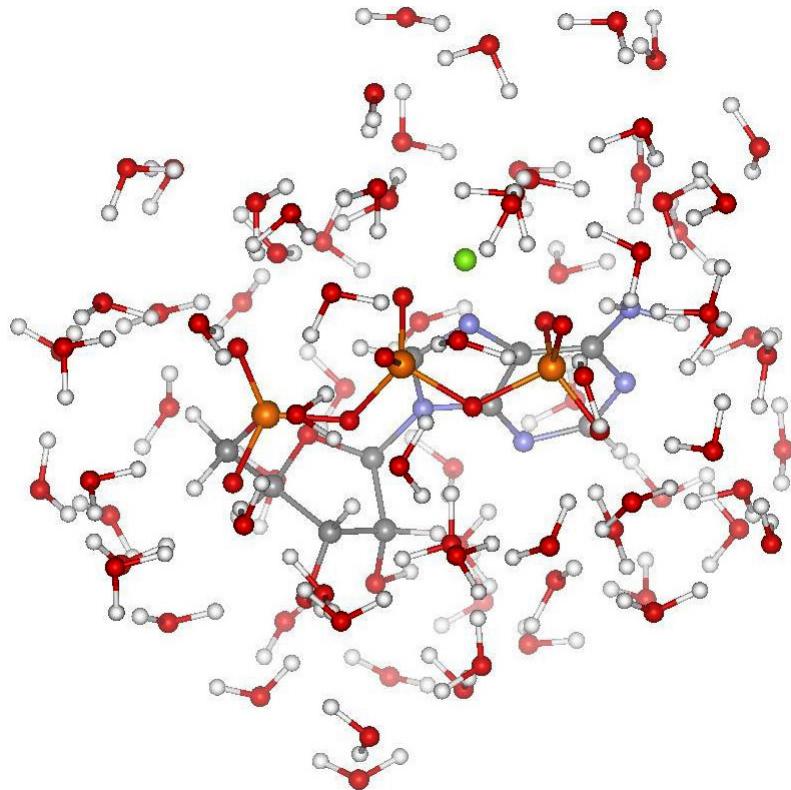


Рис. 1. Молекула АТР в комплексе с ионом магния Mg^{2+} , окруженная 80 молекулами воды, после оптимизации геометрии системы в программном пакете ORCA. Ион магния обозначен зеленым цветом, атомы кислорода — красным, атомы углерода — темно-серым, атомы азота — синим, атомы фосфора — оранжевым, а атомы водорода — светло-серым.

тов реакции ($Mg^{2+}ADP^{3-}$ и HPO_4^{2-}), содержащие по 80 и 79 молекул воды соответственно. Расчеты проводили с использованием функционала PBE [30], основного базиса def2-SVP [31] и расширенного базиса def2/J [32]. Водные оболочки вокруг субстрата и продуктов реакции, состоящие из 80 и 79 молекул воды, показаны на рис. 1 и 2.

Продукты гидролиза АТР в водном окружении. Зарядовые состояния комплекса $Mg^{2+}ADP^{3-}$ и ортофосфата HPO_4^{2-} характерны для их водных растворов при pH 7.0 [3]. На основе системы, содержащей комплекс $Mg^{2+}ATP^{4-}$, окруженный 43 молекулами воды, мы сначала строили предварительную систему, включающую в себя $Mg^{2+}ADP^{3-}$, ортофосфат и 42 молекулы воды (из расчета, что одна молекула воды была израсходована в ходе реакции гидролиза). Исследование комплексов $Mg^{2+}ADP^{3-}$ при меньшем количестве молекул воды не оправдано, поскольку такие комплексы не полностью экранированы молекулами воды, а вклад воды в энергию гидролиза АТР искажается за счет краевых эффектов. Расчеты энергии основного состояния для систем с

$Mg^{2+}ADP^{3-}$ проводили, начиная с $n_{H_2O} = 43$. Для построения такой системы сначала изменили положение γ -фосфата молекулы АТР, отодвинув его на несколько ангстремов от α - и β -фосфатов. Затем, ион магния Mg^{2+} , который располагался между β - и γ -фосфатами, сместили в положение между α - и β -фосфатами, которое соответствует положению Mg^{2+} в молекуле ADP [1–3]. Наконец, для молекулы воды, самой близкой к гидролизуемой связи, мы изменили положения ядер. Ядро водорода приблизили к β -фосфату молекулы ADP, а гидроксильную часть молекулы воды приблизили к фосфорильной группе, отщепившейся от АТР, из которой получался ортофосфат (HPO_4^{2-}). Заключительным этапом конструирования предварительной модельной системы для продуктов реакции была оптимизация геометрии всей системы. Затем, по аналогии с процедурой, проведенной для комплекса $Mg^{2+}ATP^{4-}$, мы увеличивали размер водной оболочки до 79 молекул воды вокруг $Mg^{2+}ADP^{3-}$ и HPO_4^{2-} и снова оптимизировали геометрию всей системы (рис. 2).

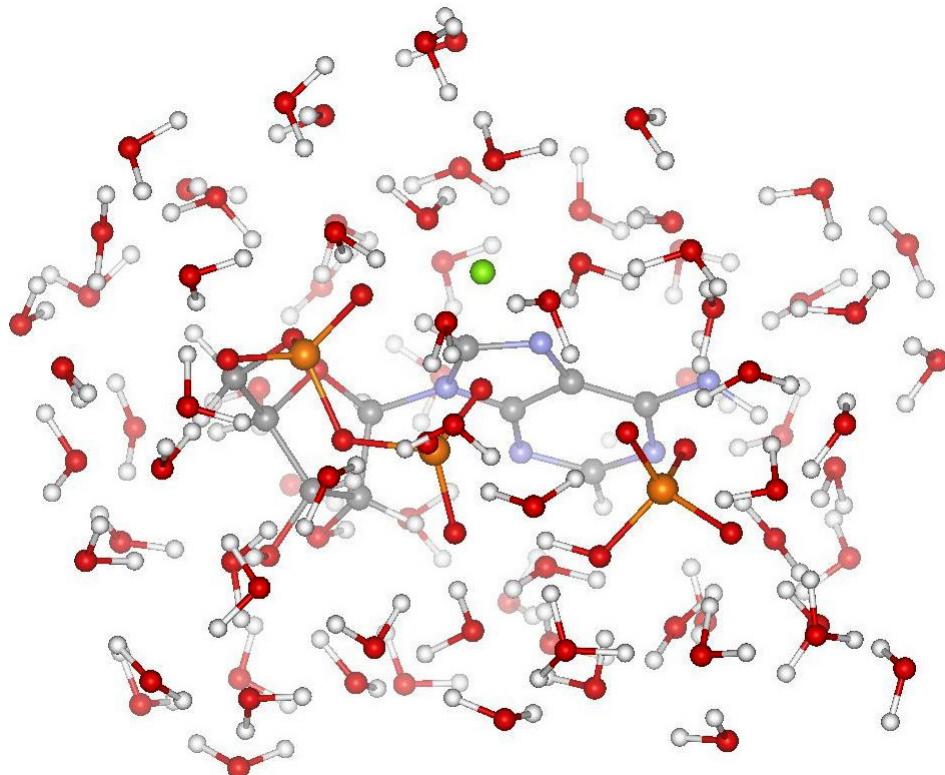


Рис. 2. Молекула ADP в комплексе с ионом магния и ортофосфат, окруженные 79 молекулами воды. Ион магния обозначен зеленым цветом, атомы кислорода – красным, атомы углерода – темно-серым, атомы азота – синим, атомы фосфора – оранжевым, а атомы водорода – светло-серым.

Модельные системы с другими ионами. Для того чтобы выяснить, как ионное окружение молекулы АТР влияет на энергию ее гидролиза, мы удалили ион Mg^{2+} из систем, содержащих акватированные комплексы $Mg^{2+}ATP^{4-}$ и $Mg^{2+}ADP^{3-}$. После этого оптимизировали геометрию полученной системы. Для получения систем, содержащих комплексы $Ca^{2+}ATP^{4-}$ или $K^{+}ATP^{4-}$, окруженные молекулами воды, ион магния в комплексах $Mg^{2+}ATP^{4-}$ и $Mg^{2+}ADP^{3-}$ заменили ионом Ca^{2+} или K^{+} соответственно.

Методика расчетов. Квантово-химические вычисления проводили методом теории функционала плотности с использованием некоммерческого программного пакета ORCA [29]. Суммарный заряд системы зависел от ионного окружения: в случае ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} суммарный заряд системы был равен -2 , в случае иона калия K^{+} заряд был равен -3 . В случае, когда ионы были изъяты из системы, суммарный заряд системы был равен -4 . Во всех расчетах мультиплетность была равна 1 (суммарный спин равен нулю). Такой выбор оправдан тем, что согласно данным, приведенным в работе [16], триплетное состояние АТР характеризуется более высокой энергией

системы. В качестве функционала плотности использовали обобщенный градиентный негибридный функционал плотности PBE [30], выбор которого был обусловлен тем, что для аналогичных систем (акватированные нитроксильные радикалы) он давал наиболее точное согласие с экспериментальными данными о константах сверхтонкого расщепления спектров ЭПР радикалов [24–27]. В настоящей работе были использованы основной базис def2-SVP [31] и расширенный базис def2/J [32].

Водородные связи. В оценках энергетических характеристик модельных систем со сравнительно небольшим числом молекул воды (не более нескольких сотен), значительную роль могут играть флуктуации энергии, обусловленные вариабельностью структуры водной оболочки и числа водородных связей. Понижение энергии, приходящееся на одну водородную связь, равно приблизительно -20 кДж/моль [33], что сравнимо со стандартной энергией гидролиза молекулы АТР ($\Delta G^{\circ} = -30.5$ кДж/моль). Для подсчета количества водородных связей нами была написана специальная программа на языке Python [34]. К водородным связям между атомами кислорода соседних молекул воды мы отнесли те связи, для

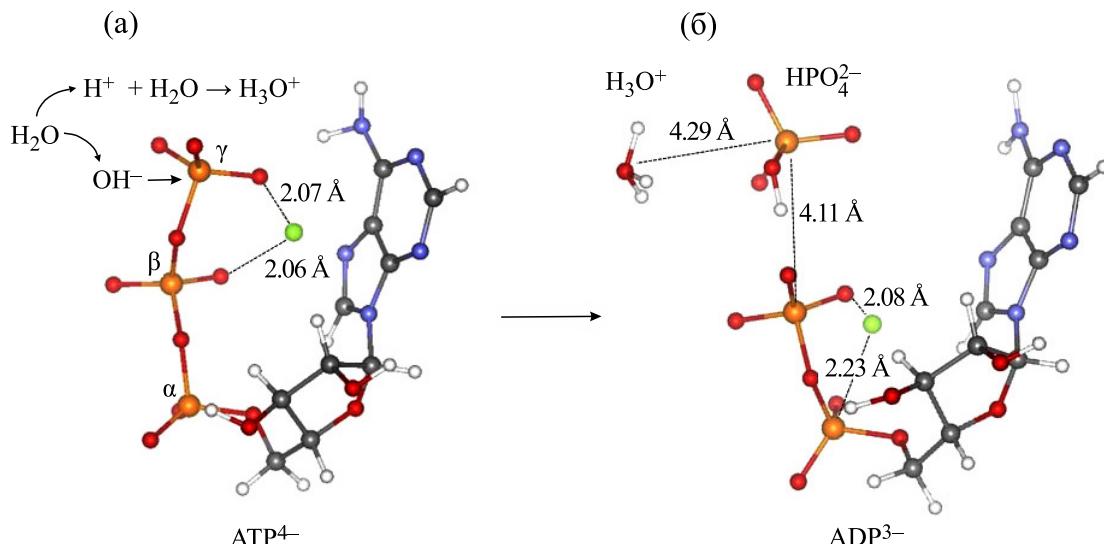


Рис. 3. Схема гидролиза АТР, инициированного нуклеофильной атакой молекулой H_2O на γ -фосфат молекулы АТР. Показаны рассчитанные структуры молекул акватированных комплексов $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$ (а) и $\text{Mg}^{2+}\text{ADP}^{3-}$ (б). Водные оболочки вокруг молекул АТР и АДР (см. рис. 1 и 2) на данном рисунке не показаны, чтобы не маскировать структуры АТР и АДР.

которых расстояние между атомами кислорода короче 2.3 Å.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ

Выше мы отмечали, что расчетные данные часто приводят к противоречивым и неоднозначным результатам при моделировании химических и биохимических процессов, связанных с гидролизом трифосфатов. Авторы обстоятельных обзоров [23, 35, 36] сообщают, что при расчетах, основанных на использовании QM/MM методов, а также на использовании квантово-механических подходов *ab initio*, авторы часто сталкиваются с трудностями вычисления энергий активации, неравновесных и динамических эффектов. Эти обстоятельства побудили нас начать моделирование реакции гидролиза АТР в водных растворах с оценкой стационарных энергетических характеристик системы, содержащей исходный субстрат (АТР) и конечные продукты реакции (АДР и P_i). Мы полагаем, что в этих стационарных состояниях флуктуации энергии вносят минимальный вклад по сравнению с эффектами флуктуаций в переходных состояниях.

Влияние водного окружения и двухвалентных катионов на геометрию молекул АТР и АДР. На рис. 1 и 2 показаны рассчитанные методом функционала плотности структуры акватированных комплексов $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$ (субстрат), $\text{Mg}^{2+}\text{ADP}^{3-}$, ортофосфата (HPO_4^{2-}) и H_3O^+ (продукты реакции), находящихся внутри оболочек, состоящих из 80 и 79 молекул воды соответственно. В обоих

случаях, как видно из этих рисунков, размеры водной шубы достаточно велики, чтобы полностью и равномерно окружить молекулами воды АТР, АДР и ортофосфат.² На рис. 3 структуры акватированных комплексов $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$, $\text{Mg}^{2+}\text{ADP}^{3-}$ и HPO_4^{2-} показаны без окружающих их молекул воды, чтобы можно было наглядно рассмотреть расположение иона Mg^{2+} относительно атомов кислорода фосфатных групп субстрата и продуктов реакции. Примечательно, что фосфатные «хвосты» молекул АТР, АДР изгибаются относительно адениновых фрагментов. Это хорошо согласуется с экспериментальными данными о строении АТР (см., например, классическую монографию [1], в которой показана модель строения комплекса $\text{Mn}^{2+}\text{ATP}^{4-}$, предложенная М. Кон и Дж. Ли на основании данных ЯМР); наши данные также согласуются со структурами, предсказанными методом молекулярной динамики [12].

Общеизвестно, что реакция гидролиза АТР происходит в результате нуклеофильной атаки молекулой воды атома фосфора γ -фосфатной группы [3] (см. схему реакции на рис. 3). После присоединения OH^- группы к фосфорильной группе PO_3^{2-} , отделившейся от АТР, в растворе появляется молекула ортофосфата ($\text{PO}_3^{2-} + \text{OH}^- \rightarrow \text{HPO}_4^{2-}$). Оптимизация геометрии системы, со-

² Согласно замечанию А.А. Тулба и В.Е. Стефанова [16], 78 молекул воды достаточно, чтобы полностью окружить водной оболочкой реагенты реакции гидролиза АТР.

Таблица 1. Энергии гидролиза ($\Delta E_{\text{ATP}} = E_{\text{ADP+Pi}} - E_{\text{ATP}}$) акватированной молекулы ATP ($n_{\text{H}_2\text{O}} = 80$),

| Ионный состав | ΔE_{ATP} (кДж/моль) | Количество водородных связей | | | | | |
|------------------|---------------------------------------|---|---------------------|--|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | | Между молекулами H_2O водной оболочки | | Между молекулами H_2O водной оболочки и фосфатными группами ATP или ADP и Pi | | Суммарное число водородных связей | |
| | | N_{ATP} | $N_{\text{ADP+Pi}}$ | N_{ATP} | $N_{\text{ADP+Pi}}$ | N_{ATP} | $N_{\text{ADP+Pi}}$ |
| Без ионов | -115 | 128 | 122 | 31 | 35 | 159 | 157 |
| K^+ | -107 | 128 | 121 | 32 | 34 | 160 | 155 |
| Mg^{2+} | -133 | 124 | 114 | 33 | 36 | 157 | 150 |
| Ca^{2+} | -137 | 123 | 114 | 32 | 36 | 155 | 150 |

Примечание. Параметры рассчитаны для модельных систем, у которых была оптимизирована геометрия при различном ионном окружении ATP и ADP. Число относительно коротких водородных связей, образующихся между молекулами H_2O в водной оболочке, между молекулой ATP (или ADP и Pi) и молекулами H_2O , а также суммарные числа водородных связей определены в соответствии с критерием $d(\text{HOH}\cdots\text{O}-) < 2.3\text{\AA}$

держащей продукты реакции, показывает, что отрицательно заряженная молекула HPO_4^{2-} удалена от комплекса $\text{Mg}^{2+}\text{ADP}^{3-}$, имеющего суммарный отрицательный заряд. Очевидно, что удаление HPO_4^{2-} (в оптимизированной системе расстояние между атомами фосфора β -фосфатной группы ADP и HPO_4^{2-} составляет $\approx 4.1\text{\AA}$) обусловлено отталкиванием отрицательно заряженных атомов кислорода фосфатных групп ADP³⁻ и HPO_4^{2-} .

Расположение ионов Mg^{2+} в наших системах согласуется с экспериментальными данными, полученными методом ядерного магнитного резонанса ядер фосфора-31 (³¹P-ЯМР-спектроскопия) [4]. Ион Mg^{2+} локализован вблизи отрицательно заряженных атомов кислорода фосфатных групп молекул ATP⁴⁻ или ADP³⁻. В случае молекулы ATP⁴⁻, расстояния от иона Mg^{2+} до ближайших атомов кислорода фосфатных групп β и γ составляют 2.06 и 2.07 \AA соответственно. После гидролиза ATP⁴⁻ ион Mg^{2+} смещается в сторону α - и β -фосфатных групп молекулы ADP³⁻. В этом случае расстояния до ближайших к Mg^{2+} атомов кислорода фосфатных групп α и β составляют 2.23 и 2.08 \AA соответственно. При замене иона Mg^{2+} на ион Ca^{2+} мы получили аналогичные данные. В случае акватированной молекулы ATP⁴⁻, расстояния от иона кальция до ближайших атомов

кислорода β - и γ -фосфатных групп, равны 2.37 \AA . Для молекулы ADP³⁻ расстояния до ближайших атомов кислорода α - и β -фосфатных групп равны 2.39 и 2.29 \AA соответственно.

Энергетика гидролиза ATP. По разности энергий $E_{\text{ADP+Pi}}$ и E_{ATP} , рассчитанных для акватированных систем, содержащих реагенты ($\text{ATP} + + n\text{H}_2\text{O}$) и продукты реакции ($\text{ADP} + \text{HPO}_4^{2-} + + \text{H}_3\text{O}^+ + (n-1)\text{H}_2\text{O}$), мы вычисляли энергию гидролиза молекулы ATP, равную $\Delta E_{\text{ATP}} = E_{\text{ADP+Pi}} - E_{\text{ATP}}$ (табл. 1). Согласно нашим расчетам, гидролиз ATP – это энергетически выгодный процесс. После гидролиза ATP полная энергия системы уменьшается ($\Delta E_{\text{ATP}} < 0$), что согласуется с экспериментальными данными об экзотермическом характере этой реакции. Взаимодействие двухвалентных катионов Mg^{2+} и Ca^{2+} с отрицательно заряженными атомами кислорода фосфатных групп и молекулами воды, непосредственно окружающими катионы, способствует гидролизу ATP. В присутствии Mg^{2+} полный заряд каждой из рассматриваемых систем равен -2, что соответствует зарядам субстрата ($\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{4-}$) и продуктов реакции ($\text{Mg}^{2+}\text{ADP}^{3-} + \text{HPO}_4^{2-} + + \text{H}_3\text{O}^+$) в водной среде при $\text{pH} > 7.5$ [3]. Энергия, выделяемая при гидролизе ATP (модуль величины ΔE_{ATP}), в присутствии Mg^{2+} или Ca^{2+} больше, чем в отсутствие катионов (табл. 1).

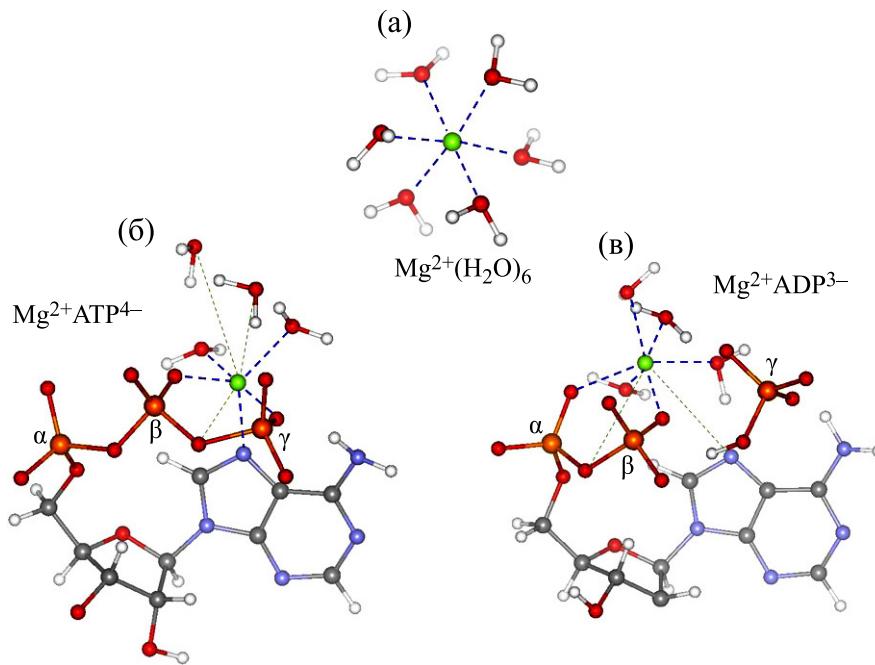


Рис. 4. Фрагменты молекулярных систем, иллюстрирующие взаимодействие иона Mg^{2+} (показан зеленым цветом) с атомами кислорода ближайших молекул H_2O объемной водной фазы, окружающих Mg^{2+} (а), а также взаимодействие Mg^{2+} с атомами кислорода фосфатных групп молекул ATP (б) и ADP (в) и ближайших к Mg^{2+} молекул H_2O водной оболочки. Толстые пунктирные линии синего цвета символизируют взаимодействие иона Mg^{2+} с близлежащими атомами кислорода и азота, удаленными от Mg^{2+} на расстояние не более 2.3 Å. Тонкими пунктирными линиями зеленого цвета показано расположение атомов кислорода и атома азота (у молекулы ADP), удаленных от Mg^{2+} на расстояния, попадающие в интервал от 3.53 до 3.86 Å.

Отметим, что приведенные в табл. 1 данные о числе водородных связей, образуемых с участием молекул H_2O , имеют качественный характер, поскольку нет однозначного критерия, по которому ту или иную связь между атомами следует отнести к водородной на основании длины связи [36]. Тем не менее, анализ числа водородных связей, выполненный на основании выбранного нами критерия ($d(HOH \cdots O^-) < 2.3 \text{ \AA}$), указывает на то, что в результате гидролиза ATP происходит перестройка гидратной оболочки вокруг реагентов. Если судить по количеству сравнительно коротких водородных связей ($< 2.3 \text{ \AA}$) в изученных нами модельных системах, то можно заключить, что гидролиз ATP приводит к перестройке конфигурации водной «шубы» вокруг реагентов, что согласуется с экспериментальными данными, описанными в работах [37, 38].

Взаимодействие катионов Mg^{2+} с отрицательно заряженными атомами кислорода фосфатных групп и молекул воды. Ион Mg^{2+} в воде, как известно [36], координирован с 6 молекулами H_2O , непосредственно окружающими Mg^{2+} . Наши расчетные данные полностью согласуются с этим пред-

ставлением (рис. 4а). Ион Mg^{2+} , входящий в активированный комплекс $Mg^{2+}ATP^{4-}$ (рис. 4б), имеет 5 лигандов: Mg^{2+} взаимодействует с двумя атомами кислорода фосфатных групп β и γ , с атомами кислорода двух близлежащих молекул воды (расстояние между Mg^{2+} и атомами кислорода короче 2.3 Å) и взаимодействует с отрицательно заряженным атомом N аденинового фрагмента молекулы ATP (расстояние 2.13 Å).³ Остальные атомы кислорода молекул H_2O удалены от иона Mg^{2+} на большие расстояния. После гидролиза $Mg^{2+}ATP^{4-}$ число атомов кислорода молекул H_2O в ближайшем окружении иона Mg^{2+} возрастает до четырех (рис. 4в). Из 6 лигандов, непосредственно окружающих Mg^{2+} , два лиганда – это атомы кислорода α - и β -фосфатных групп молекулы ADP, четыре лиганда – это атомы кислорода четырех молекул H_2O , наиболее близких к иону Mg^{2+} .

³ О зарядах на атомах (по Маликену [40]) судили по результатам расчетов в рамках некоммерческой программы ORCA [29].

Как мы отметили выше, если судить по числу водородных связей в построенных нами системах, гидролиз ATP вызывает перестройку водной «шубы» вокруг реагентов, что согласуется с данными, представленными в работах [37, 38]. Из табл. 1 также видно, что в присутствии ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} дополнительно увеличивается энергия гидролиза ATP. Это может происходить за счет возрастания числа отрицательно заряженных атомов кислорода в ближайшем окружении двухвалентных катионов, что свидетельствует об электростатической природе этого эффекта. В связывание ионов Mg^{2+} молекулами ATP^{4-} и ADP^{3-} , кроме атомов кислорода фосфатных групп, дополнительный вклад могут вносить молекулы H_2O , непосредственно окружающие Mg^{2+} и фосфатные группы (рис. 4б,в). Число молекул воды, оказывающихя в ближайшем положении около иона Mg^{2+} (или Ca^{2+}), возрастает после гидролиза ATP. Как сказано выше, в исходной системе, содержащей акватированную молекулу ATP^{4-} (рис. 4б), ближнее окружение иона Mg^{2+} включает в себя два атома кислорода фосфатной группы и две молекулы воды (здесь учитываются ближайшие атомы кислорода, которые удалены от Mg^{2+} не далее, чем на 2.3 Å). После гидролиза ATP число близлежащих молекул воды возрастает до четырех (рис. 4в). Аналогичный результат был получен в случае гидролиза ATP^{4-} в присутствии Ca^{2+} вместо Mg^{2+} (данные не приведены).

Обратим внимание на то, что в рассмотренных нами модельных системах, нет аминокислотных остатков белков, а энергии гидролиза ATP в присутствии катионов Mg^{2+} или Ca^{2+} приблизительно одинаковы (табл. 1). Это свидетельствует, что увеличение энергии гидролиза ATP, обусловленное присутствием двухвалентных катионов (возрастание $|\Delta E_{ATP}|$ по сравнению с системами без Mg^{2+} или Ca^{2+}), имеет в своей основе электростатическую природу. В то же время хорошо известно [1–8], что в активных центрах ферментов, гидролизующих ATP, именно ион Mg^{2+} является непосредственным участником реакций гидролиза и синтеза ATP. Очевидно, что каталитический эффект ионов Mg^{2+} в АТРазах (ATР-сингтазах), усиленный по сравнению с другими двухвалентными катионами, определяется особенностями строения каталитических центров этих ферментов, проявляющих повышенное сродство к ионам Mg^{2+} . Известно, что конформации молекул ATP в растворе и в каталитических центрах белков различаются [12].

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ КОММЕНТАРИИ И ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Оценивая влияние водного окружения на свойства молекул ATP и ADP, отметим, что вода вносит существенный вклад в стабилизацию водорастворимых (заряженных) молекул ATP и ADP. Как показали наши расчеты, в отсутствие водного окружения расчетные геометрические характеристики этих молекул вариабельны (структуры не приведены), что указывает на нестабильность молекул ATP и ADP в газовой фазе и, тем самым, ставит под сомнение надежность результатов моделирования структурно-функциональных свойств ATP и ADP в безводной среде. В то же время конформация акватированной молекулы ATP, рассчитанная методом функционала плотности, хорошо согласуется с традиционными представлениями о строении ATP (см., например, монографию Г. Калькара [1], в которой изображена структурная модель комплекса $Mn^{2+}ATP^{4-}$ в водном растворе, предложенная М. Кон и Дж. Ли на основании данных ЯМР).

В ранней работе [12] методом Хартри–Фока (на уровне теории HF/6-31G, без учета эффектов электронной корреляции), было показано, что в газовой фазе гидролиз ATP характеризуется нереально высоким энергетическим барьером ($E_a \sim 210$ кДж/моль). Окружение реагентов заметно влияет на энергетику реакции гидролиза ATP. Высота барьера существенно снижается ($E_a \sim (19–28)$ кДж/моль), если моделировать реакцию гидролиза непосредственно в каталитическом центре фермента β_{TP} , содержащем прочно связанную молекулу ATP. При этом, как отмечают авторы работы [12], фосфатные группы молекул ATP и ADP имеют те же состояния протонирования, что и в растворе. Данный результат согласуется с известными представлениями Бойера о том, что образование и гидролиз ATP в закрытом каталитическом центре ATP-сингтазы – это изоэнергетический процесс, который характеризуется эффективной константой равновесия K , близкой к 1, а потому образование ATP из ADP и P_i в каталитическом центре β_{TP} практически не требует поступления энергии извне [5–7].

Основной результат нашего моделирования гидролиза ATP в водной среде, выполненного методом функционала плотности с явным учетом окружения реагентов молекулами воды, заключается в том, что был показан вклад водного окружения и двухвалентных катионов в стабилизацию структуры молекул реагентов и в энергетику гидролиза ATP. Расчеты показали, что в отсутствие водной оболочки вокруг молекулы ATP ее гидролиз до ADP и P_i за счет взаимодействия с одной молекулой воды, атакующей ATP, – энергетически невыгодная реакция ($\Delta E_{ATP} > 0$).

Реакция гидролиза АТР за счет нуклеофильной атаки γ -фосфата молекулой воды становится энергетически выгодным процессом, если молекула АТР окружена водной оболочкой ($\Delta E_{\text{АТР}} \approx -135$ кДж/моль в присутствии Mg^{2+} или Ca^{2+}). Двухвалентные катионы (Mg^{2+} или Ca^{2+}) образуют комплексы с молекулами АТР и ADP, а также взаимодействуют с близлежащими молекулами воды, что способствует дополнительному увеличению энергии гидролиза АТР (ср. $\Delta E_{\text{АТР}}$ в присутствии Mg^{2+} или Ca^{2+} и $\Delta E_{\text{АТР}}$ в системах без ионов или в присутствии одновалентного катиона K^+). Эти результаты согласуются с литературными данными о роли двухвалентных катионов в формировании гидратной оболочки вокруг молекул АТР и ADP, которая может способствовать гидролизу АТР. Согласно работам [37, 38], гидратные оболочки вокруг молекул АТР и $\text{Mg}\cdot\text{ATP}$ заметно различаются.

Касаясь вопроса об энергетическом обеспечении работы мембранных АТР-синтаз, заметим следующее. Лимитирующей стадией в работе этих ферментов в режиме синтеза АТР, как известно [2–7], является освобождение прочно связанной молекулы АТР из каталитического центра $\beta_{\text{ТР}}$. Согласно оценкам, приведенным в работе [12], в режиме синтеза АТР для освобождения АТР из митохондриальной АТР-синтазы необходима энергия, равная приблизительно 70 кДж/моль, которая используется для обеспечения конформационных перестроек АТР-синтазного комплекса [2–6, 40]. Естественно думать, что в режиме гидролиза АТР для освобождения продуктов реакции (ADP и P_i) из каталитического центра не потребуется преодолевать столь высокий энергетический барьер. Согласно нашим расчетам, энергия гидролиза АТР ($\Delta E_{\text{АТР}} \sim -135$ кДж/моль), отнесенная к начальным и конечным реагентам, превосходит энергетические затраты, связанные с преодолением барьера для выхода продуктов реакции из каталитического центра $\beta_{\text{ТР}}$.

Заметим, что сопоставление результатов квантово-химических вычислений с экспериментальными данными по энергетике гидролиза АТР может быть осложнено тем, что измерения энергетических характеристик реакции и результаты моделирования относятся к разным системам (см. раздел «Приложение»). Это связано с методическими трудностями, присущими квантово-химическим и молекулярно-динамическим расчетам. Описанные выше процедуры оптимизации геометрии реагентов и их водного окружения позволяют находить локальные минимумы энергии системы, которые, вообще говоря, могут отличаться от глобальных минимумов энергии изу-

чаемых систем. Квантово-химические расчеты проводятся для молекулярных систем сравнительно малых размеров (мезоскопические системы, как правило, не более нескольких сотен атомов), в то время как экспериментальные измерения энергетических характеристик (например, определение свободной энергии гидролиза АТР) выполняются для макроскопических систем. В случае сравнительно малых динамических систем, возрастает относительный вклад флуктуаций энергии [41] за счет структурных перестроек, которые могут затрагивать конфигурацию водной оболочки. Структурные перестройки системы водородных связей происходят быстро: в объемной фазе воды характерные времена таких перестроек составляют ~ 2 пс [42]. При расчетах нельзя также пренебречь краевыми эффектами, обусловленными ограниченными размерами системы (см. подробнее обзор [43]). Мы полагаем, что использование комбинированных методов – квантово-механические вычисления *ab initio* (метод функционала плотности) в совокупности с молекулярно-динамическими подходами [9, 43–46] – позволит точнее находить глобальные минимумы и энергетические барьеры в реакциях, протекающих в лабильных молекулярных системах (жидкостях), подобных тем, которые изучались в настоящей работе. Этому будут посвящены наши дальнейшие исследования энергетики гидролиза АТР.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Оценки энергии гидролиза АТР. Почему изменение энергии $\Delta E_{\text{АТР}}$, вычисленное квантово-химическим методом, может отличаться от экспериментальных значений свободной энергии гидролиза АТР до ADP и P_i ($\Delta G_{\text{АТР}}$)? В реальных биологических системах, энергия гидролиза АТР ($\Delta G_{\text{АТР}}$), как известно [3], определяется по формуле:

$$\Delta G_{\text{АТР}} = \Delta G^{\circ} + RT \cdot \ln K^*. \quad (\text{П1})$$

В формуле (П1) слагаемое ΔG° – это так называемое «стандартное» изменение свободной энергии, равное $\Delta G^{\circ} = -RT \cdot \ln K_{\text{eq}}'$, где K_{eq}' – константа равновесия реакции гидролиза АТР, R – универсальная газовая постоянная, T – температура (в градусах К). Константа равновесия K_{eq}' равна $K_{\text{eq}}' = 2 \cdot 10^5$ [3]. Отношение $K^* = ([\text{ADP}] \cdot [\text{P}_i] \cdot [\text{H}^+]) / ([\text{ATP}])$ зависит от условий протекания реакции $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$; в частности, зависит от того, насколько концентрации реагентов далеки от равновесных значений. В большинстве случаев в клетках бактерий и в энергопреобразующих органеллах кле-

ток животных и растений, обнаруживаются высокие (по сравнению с ADP) стационарные концентрации АТР [1]. Это означает, что исходная система далека от состояния равновесия, для нее $K^* \ll 1$ и потому справедливо неравенство $|\Delta G_{\text{ATP}}| > |\Delta G^{\circ 0}|$.

Как приведенное выше замечание соотносится с результатами наших расчетов? В исходном состоянии в моделируемой системе присутствует лишь одна молекула АТР, без продуктов реакции ADP и P_i . С точки зрения формальных законов химической термодинамики, это соответствует тому, что справедливо условие $K^* \ll 1$. Это означает, что исходная система далека от состояния равновесия. В аналогичных экспериментальных условиях измерения гидролиза АТР дадут большие изменения свободной энергии ΔG_{ATP} , чем в «стандартных» условиях, то есть $|\Delta G_{\text{ATP}}| > |\Delta G^{\circ 0}|$. Это согласуется с основным результатом кванто-во-химических вычислений ΔE_{ATP} , верно отражающим суть изучаемого явления – гидролиз АТР до ADP и P_i в водной среде является энергодонорным процессом, в результате которого энергия системы уменьшается ($\Delta E_{\text{ATP}} < 0$). Вопрос об относительных вкладах энталпийной (ΔH) и энтропийной ($-T\Delta S$) составляющих изменений свободной энергии гидролиза АТР ($\Delta G_{\text{ATP}} = \Delta H - T\Delta S$) требует специального исследования. Согласно термохимическим данным [47, 48], энталпийная составляющая ΔH вносит основной вклад в изменение свободной энергии гидролиза АТР ($\Delta H^{\circ 0} \approx -20$ кДж/моль).

Изотопные эффекты ионов Mg^{2+} . Обратим внимание на то, что при оценке влияния ионов Mg^{2+} на электронные свойства молекулы АТР следует учитывать возможный эффект стабильного изотопа ^{25}Mg ($\approx 10\%$ от общего количества Mg в природе), имеющего спин ядра $5/2$. Как считают авторы работ [15, 16, 49, 50], изотопные эффекты ^{25}Mg могут сказываться на ферментативной активности белков, в каталитических центрах которых находятся ионы $^{25}Mg^{2+}$. Авторы этих работ, на основании моделирования реакции гидролиза АТР методом функционала плотности (B3LYP/6-31G**, 310 K), обосновывают гипотезу о том, что ядерный спин ^{25}Mg может влиять на разложение АТР за счет образования ион-радикальной пары ($\cdot Mg\text{-ATP}\cdot$), драматически ускоряя гидролиз АТР.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Представленные в работе исследования выполнены в рамках научно-исследовательских работ физического факультета МГУ имени

М.В. Ломоносова, тема «Физические основы строения, функционирования и регуляции биологических систем» (№ Государственной регистрации 012004-085-35) при частичной поддержке фонда «Вольное дело», а также при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-74-20047, руководитель проекта А.Н. Тихонов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalckar H. M. *Biological phosphorylations. Development of concepts* (Prentice-Hall, Inc. Inglewood Cliffs, New Jersey, 1969).
2. Junge W. and Nelson N. ATP synthase. *Annu. Rev. Biochem.*, **84** (1), 631–657 (2015). DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-034124
3. Nelson D. L. and Cox M. M. *Lehninger principles of biochemistry*, 7th ed. (W.H. Freeman & Co, N.-Y., 2017).
4. Cohn M. and Hughes T. R. Jr. Nuclear magnetic resonance spectra of adenosine di- and triphosphate: II. Effect of complexing with divalent metal ions. *J. Biol. Chem.*, **237** (1), 176–181 (1962).
5. Boyer P. D. The binding change mechanism for ATP synthase—some probabilities and possibilities. *Biochim. Biophys. Acta – Bioenergetics*, **1140** (3), 215–250 (1993). DOI: 10.1016/0005-2728(93)90063-L
6. Boyer P. D. The ATP synthase—a splendid molecular machine. *Annu. Rev. Biochem.*, **66** (1), 717–749 (1997). DOI: 10.1146/annurev.biochem.66.1.717
7. Boyer P. D. Catalytic site forms and controls in ATP synthase catalysis. *Biochim. Biophys. Acta – Bioenergetics*, **1458** (2–3), 252–262 (2000). DOI: 10.1016/S0005-2728(00)00077-3
8. Yoshida M., Muneyuki E., and Hisabori T. ATP synthase—a marvellous rotary engine of the cell. *Nature Rev. Molecular Cell Biol.*, **2** (9), 669–677 (2001). DOI: 10.1038/35089509
9. Okimoto N., Yamanaka K., Ueno J., Hata M., Hoshino T., and Tsuda M. Theoretical studies of the ATP hydrolysis mechanism of myosin. *Biophys. J.*, **81** (5), 2786–2794 (2001). DOI: 10.1016/S0006-3495(01)75921-8
10. Akola J. and Jones R. O. ATP hydrolysis in water – a density functional study. *J. Phys. Chem. B*, **107** (42), 11774–11783 (2003). DOI: 10.1021/jp035538g

11. Grigorenko B. L., Rogov A. V., and Nemukhin A. V. Mechanism of triphosphate hydrolysis in aqueous solution: QM/MM simulations in water clusters. *J. Phys. Chem. B*, **110** (9), 4407–4412 (2006). DOI: 10.1021/jp056395w
12. Dittrich M., Hayashi S., and Schulten K. On the mechanism of ATP hydrolysis in F1-ATPase. *Biophys. J.*, **85** (4), 2253–2266 (2003). DOI: 10.1016/S0006-3495(03)74650-5
13. Liao J. C., Sun S., Chandler D., and Oster G. The conformational states of Mg-ATP in water. *European Biophys. J.*, **33**, 29–37 (2004). DOI: 10.1007/s00249-003-0339-2
14. Hu H. and Yang W. Free energies of chemical reactions in solution and in enzymes with ab initio quantum mechanics/molecular mechanics methods. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **59** (1), 573–601 (2008). DOI: 10.1146/annurev.physchem.59.032607.093618
15. Tulub A. A. Molecular dynamics DFT: B3LYP study of guanosinetriphosphate conversion into guanosinemonophosphate upon Mg²⁺ chelation of α and β phosphate oxygens of the triphosphate tail. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8** (18), 2187–2192 (2006). DOI: 10.1039/B517072A
16. Tulub A. A. and Stefanov V. E. The effect of the oxidative properties of [Mg(H₂O)₆] in the triplet and singlet states on the energetics of adenosine triphosphate cleavage. *Russ. J. Inorg. Chem.*, **54** (7), 1127–1134 (2009). DOI: 10.1134/S0036023609070213
17. Harrison C. B. and Schulten K. Quantum and classical dynamics simulations of ATP hydrolysis in solution. *J. Chem. Theory Comput.*, **8** (7), 2328–2335 (2012). DOI: 10.1021/ct200886j
18. Kobayashi E., Yura K., and Nagai Y. Distinct conformation of ATP molecule in solution and on protein. *Biophysics*, **9**, 1–12 (2013). DOI: 10.2142/biophysics.9.1
19. Wang C., Huang W., and Liao J. L. QM/MM investigation of ATP hydrolysis in aqueous solution. *J. Phys. Chem. B*, **119** (9), 3720–3726 (2015). DOI: 10.1021/jp512960e
20. Buelens F. P., Leonov H., de Groot B. L., and Grubmüller H. ATP–magnesium coordination: protein structure-based force field evaluation and corrections. *J. Chem. Theory Comput.*, **17** (3), 1922–1930 (2021). DOI: 10.1021/acs.jctc.0c01205
21. Car R. and Parrinello M. Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory. *Phys. Rev. Lett.*, **55** (22), 2471 (1985). DOI: 10.1103/PhysRevLett.55.2471
22. Harvey J. N., Żurek J., Penttinen U., and Mulholland A. J. Comment on “Molecular dynamics DFT: B3LYP study of guanosinetriphosphate conversion into guanosinemonophosphate upon Mg²⁺ chelation of α and β phosphate oxygens of the triphosphate tail” by Alexander A. Tulub. *Phys. Chem./Chem. Phys.*, **8** (45), 5366–5367 (2006). DOI: 10.1039/B608855D
23. Villa J. and Warshel A. Energetics and dynamics of enzymatic reactions. *J. Phys. Chem. B*, **105** (33), 7887–7907 (2001). DOI: 10.1021/jp011048h
24. Ikryannikova L. N., Ustyryuk L. Y., and Tikhonov A. N. DFT study of nitroxide radicals. 1. Effects of solvent on structural and electronic characteristics of 4-amino-2, 2, 5, 5-tetramethyl-3-imidazoline-N-oxyl. *J. Phys. Chem. A*, **108** (21), 4759–4768 (2004). DOI: 10.1021/jp037943d
25. Ikryannikova L. N., Ustyryuk L. Y., and Tikhonov A. N. DFT study of nitroxide radicals: explicit modeling of solvent effects on the structural and electronic characteristics of 4-amino-2, 2, 6, 6-tetramethyl-piperidine-N-oxyl. *Magnet. Res. Chem.*, **48** (5), 337–349 (2010). DOI: 10.1002/mrc.2585
26. Liubimovskii S. O., Ustyryuk L. Y., and Tikhonov A. N. Superoxide radical scavenging by sodium 4, 5-dihydroxybenzene-1, 3-disulfonate dissolved in water: Experimental and quantum chemical studies. *J. Molec. Liquids*, **333**, 115810 (2021). DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115810
27. Ustyryuk L. Y., Medvedeva V. A., Liubimovskii S. O., Ruuge E. K., and Tikhonov A. N. Interaction of magnesium ions with semiquinone radicals of tiron, an indicator of reactive oxygen species. *Biophysics*, **68** (6), 915–923 (2023). DOI: 10.1134/S0006350923060192
28. Avogadro: Molecular editor and visualization. URL: <https://avogadro.cc/>
29. The ORCA program system / Version 5.0.1. URL: <https://orcaforum.kofo.mpg.de/>
30. Perdew J. P., Burke K., and Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. letters*, **77** (18), 3865 (1996). DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865
31. Weigend F. and Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **7** (18), 3297–3305 (2005). DOI: 10.1039/B508541A
32. Weigend F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8** (9), 1057–1065 (2006). DOI: 10.1039/B515623H
33. Laage D. and Hynes J. T. A molecular jump mechanism of water reorientation. *Science*, **311** (5762), 832–835 (2006). DOI: 10.1126/science.1122154
34. Python Software Foundation. Python Language Reference, version 3.11. URL: <http://www.python.org>
35. Warshel A. Computer modeling of chemical reactions in enzymes and solutions. *J. Biochem. Biophys. Methods*, **26** (2–3), 241–243 (1991). DOI: 10.1016/0165-022x(93)90048-s
36. Allnér O., Nilsson L., and Villa A. Magnesium ion–water coordination and exchange in biomolecular simulations. *J. Chem. Theory Comput.*, **8** (4), 1493–1502 (2012). DOI: 10.1021/ct3000734
37. Penkov N. V. and Penkova N. A. Key differences of the hydrate shell structures of ATP and MgATP revealed by terahertz time-domain spectroscopy and dynamic light scattering. *J. Phys. Chem. B*, **125** (17), 4375–4382 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcb.1c02276
38. Penkov N. V., Penkova N. A., and Lobyshev V. I. Special role of Mg²⁺ in the formation of the hydration shell of adenosine triphosphate. *Physics of Wave Phenomena*, **30** (5), 344–350 (2022). DOI: 10.3103/S1541308X22050090

39. Mulliken R. S. Electronic population analysis on LCAO—MO molecular wave functions. *J. Chem. Phys.*, **23** (10), 1833–1840 (1955). DOI: 10.1063/1.1740588
40. Романовский Ю. М. и Тихонов А. Н. Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза — вращающийся молекулярный мотор. *Успехи физ. наук*, **180** (9), 931–956 (2010). DOI: 10.3367/UFNr.0180.201009b.0931
41. Blumenfeld L. A., Grosberg A. Y., and Tikhonov A. N. Fluctuations and mass action law breakdown in statistical thermodynamics of small systems. *J. Chem. Phys.*, **95** (10), 7541–7547 (1991). DOI: 10.1063/1.461380
42. Fayer M. D. Dynamics of water interacting with interfaces, molecules, and ions. *Acc. Chem. Res.*, **45** (1), 3–14 (2012). DOI: 10.1021/ar2000088
43. Hassanali A. A., Cuny J., Verdolino V., and Parrinello M. Aqueous solutions: state of the art in ab initio molecular dynamics. *Philos. Trans. Roy. Soc. A: Math., Phys. Engineer. Sci.*, **372** (2011), 20120482 (2014). DOI: 10.1098/rsta.2012.0482
44. Laasonen K., Sprik M., Parrinello M., and Car R. “Ab initio” liquid water. *J. Chem. Phys.*, **99** (11), 9080–9089 (1993). DOI: 10.1063/1.465574
45. Wei D. and Salahub D. R. A combined density functional and molecular dynamics simulation of a quantum water molecule in aqueous solution. *Chem. Phys. Lett.*, **224** (3–4), 291–296 (1994). DOI: 10.1016/0009-2614(94)00540-0
46. Zhang Y., Liu H., and Yang W. Free energy calculation on enzyme reactions with an efficient iterative procedure to determine minimum energy paths on a combined ab initio QM/MM potential energy surface. *J. Chem. Phys.*, **112** (8), 3483–3492 (2000). DOI: 10.1063/1.480503
47. Podolsky R. J. and Morales M. F. The enthalpy change of adenosine triphosphate hydrolysis. *J. Biol. Chem.*, **218** (2), 945–959 (1956). DOI: 10.1016/S0021-9258(18)65857-0
48. Gajewski E., Steckler D. K., and Goldberg R. N. Thermodynamics of the hydrolysis of adenosine 5'-triphosphate to adenosine 5'-diphosphate. *J. Biol. Chem.*, **261** (27), 12733–12737 (1986). DOI: 10.1016/S0021-9258(18)67153-4
49. Buchachenko A. L. and Kuznetsov D. A. Magnetic field affects enzymatic ATP synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (39), 12868–12869 (2008). DOI: 10.1021/ja804819k
50. Buchachenko A. L., Kuznetsov D. A., Breslavskaya N. N., and Orlova M. A. Magnesium isotope effects in enzymatic phosphorylation. *J. Phys. Chem. B*, **112** (8), 2548–2556 (2008). DOI: 10.1021/jp710989d

Quantum-Chemical Modelling of Adenosine Triphosphate Hydrolysis in Water Medium

G.N. Mukseev* and A.N. Tikhonov*

*Department of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

The hydrolysis of adenosine triphosphate to adenosine diphosphate and orthophosphate has been modeled using the density functional method. Two systems were considered: adenosine triphosphate molecule in aqueous solution and reaction products (adenosine diphosphate, orthophosphate and H^+) uniformly surrounded by water ($n_{H_2O} = 80$). Calculations showed that the hydrolysis of adenosine triphosphate is accompanied by a decrease in the total energy of the system, which is consistent with the ideas about the energy-donor character of the reaction of adenosine triphosphate hydrolysis to adenosine diphosphate and orthophosphate. In the absence of divalent cations, the energy reduction resulting from the hydrolysis of adenosine triphosphate is $\Delta E = E_{ADP+Pi} - E_{ATP} \approx -110$ kJ/mol. Electrostatic interactions due to the presence of divalent cations (Mg^{2+} or Ca^{2+}) increase the hydrolysis energy ($\Delta E \approx -135$ kJ/mol). The results obtained are discussed in the context of the energetic role of adenosine triphosphate in biological systems.

Keywords: adenosine triphosphate, adenosine diphosphate, hydrolysis, quantum-chemical modeling, aqueous environment