

УДК 577.32

НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ МОНОМЕРОВ В ДИМЕРНОЙ СТРУКТУРЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОРЕГУЛИРУЕМОЙ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ

© 2022 г. А.М. Кулакова*, М.Г. Хренова*, **, А.В. Немухин *, ***,#

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1/3, Москва, 119991, Россия

#E-mail: anet@lcc.chem.msu.ru

**Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Ленинский проспект, 33/2, Москва, 119071, Россия

***Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

Поступила в редакцию 17.08.2022 г.

После доработки 17.08.2022 г.

Принята к публикации 22.08.2022 г.

Построены полноатомные 3D-модели димерных комплексов бактериальной фоторегулируемой аденилатциклазы с темными и светлыми состояниями фоторецепторного домена. По результатам молекулярно-динамического моделирования показана геометрическая неэквивалентность мономеров в димерном комплексе, которая не зависит от состояния каждого мономера. С использованием метода динамического сетевого анализа проанализированы пути передачи сигнала от фоторецепторного к каталитическому домену внутри и между мономерами и продемонстрирована функциональная неэквивалентность мономеров в димере.

Ключевые слова: многодоменные димеры белков, структурная асимметрия, фоторегулируемая аденилатциклаза, молекулярная динамика, динамический сетевой анализ.

DOI: 10.31857/S0006302922060072, EDN: LJYPRH

Оптогенетические белковые модульные системы, переключаемые светом, содержат фоторецепторные домены, связанные с эффекторными доменами, в частности, обладающими ферментативными функциями [1]. При освещении в фоторецепторном домене происходят конформационные изменения, затрагивающие всю макромолекулу, что приводит к изменению скорости ферментативной реакции. Подобная фоторегуляция в бактериях обеспечивает изменение скорости образования и деградации молекул вторичных посредников, инициируя различные сигнальные каскады.

Важнейшим примером таких систем являются бактериальные фоторегулируемые аденилатциклазы с рецепторами синего света (BLUF – blue light using flavin), использующими изоаллоксазиновое кольцо флавинов в качестве хромофора [1–3]. Химическая реакция в ферментативных доменах отвечает за гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) до вторичного посредника – циклической формы аденозинмонофосфата (сАМР).

Сокращения: BLUF – рецепторы синего света (blue light using flavin), ФМН – флавиномононуклеотид, bPAC – фоторегулируемая аденилатциклаза.

Особенностью белковых комплексов, содержащих BLUF-домены, является то, что после облучения белка синим светом происходит реорганизация сетки водородных связей около хромофора флавиномононуклеотида (ФМН) с изомеризацией аминокислотного остатка глутамин рядом с изоаллоксазиновым кольцом флавина (рис.1) [4, 5]. Таким образом темная форма BLUF-домена (до облучения светом) содержит глутамин в амидной форме, а светлая форма BLUF-домена (после облучения светом) содержит глутамин в имидной форме.

Наши предшествующие исследования [6, 7] фоторегулируемой аденилатциклазы (bPAC) были в основном направлены на выяснение механизма передачи сигнала из фоторецепторных в каталитические домены после фотовозбуждения. При этом было найдено, что структурная эквивалентность мономеров одинакового химического состава, наблюдаемая (точнее, предполагаемая при анализе результатов кристаллографических исследований) в структурах bPAC (PDB ID 5M2A [8]), нарушается после достаточно непродолжительной эволюции системы вдоль молекулярно-динамических траекторий. Подобная динамическая неэквивалентность мономеров в димерных

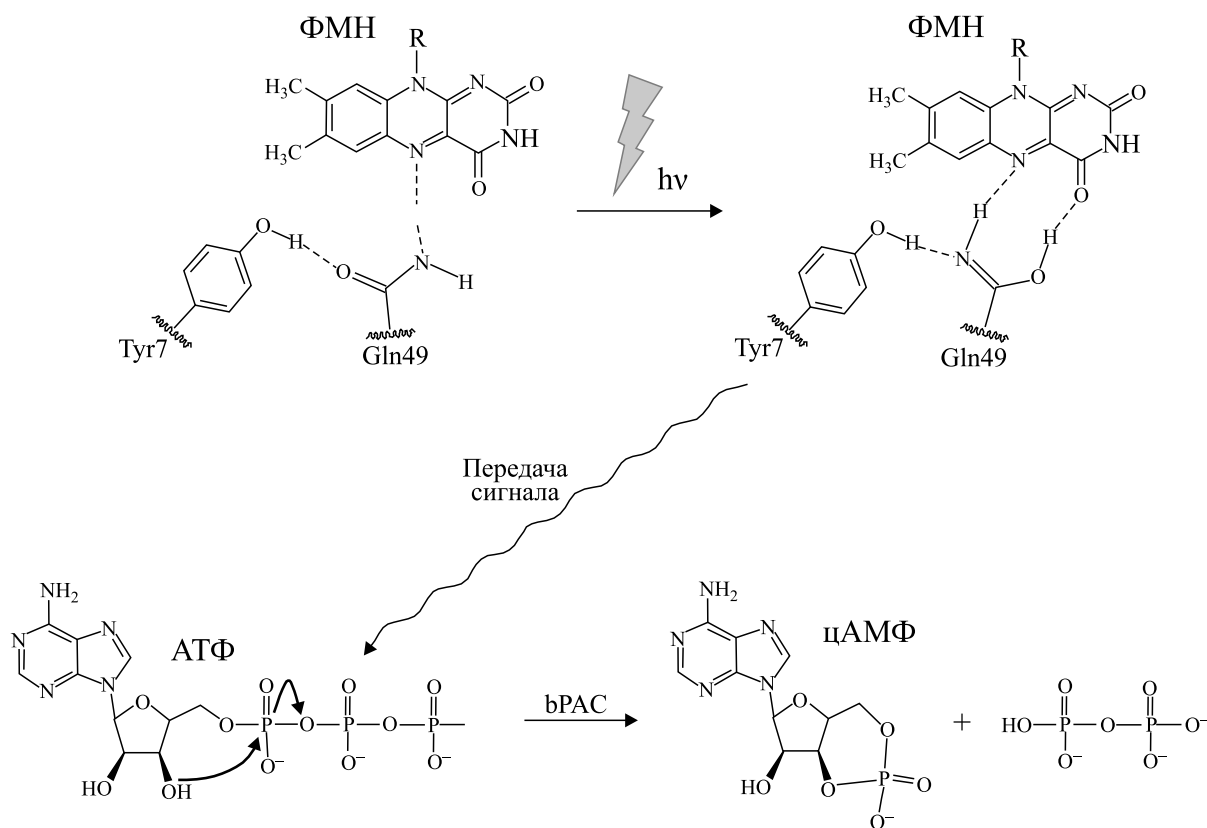


Рис. 1. Схема фотоактивации BLUF домена (верхняя часть) и каталитической реакции гидролиза аденозинтрифосфата в активном центре аденилатциклазы (нижняя часть).

белках по результатам молекулярно-динамического анализа была отмечена и для фермента аспартоацилазы [9, 10]. Было найдено, что в случае димера аспартоацилазы динамическая неэквивалентность мономеров приводит к значительному влиянию на пути доставки субстрата к активному центру фермента.

Асимметрия в олигомерных структурах белков, включая асимметрию между химически эквивалентными белковыми субъединицами, известна и по результатам экспериментальных работ [11–15].

Исследование нарушения симметрии в олигомерных белках является перспективным направлением биофизики, требующим всестороннего анализа. Целью настоящей работы является подробное изучение динамической неэквивалентности мономеров в димерном белке bPAC и роли этого явления в механизме передачи сигнала от фоторецепторных к каталитическим доменам.

МОДЕЛИ И МЕТОДЫ

Полноатомные модели апо-форм bPAC, т.е. без субстрата АТФ в каталитических доменах, и комплексов bPAC с АТФ строились на основе

кристаллографической структуры димера bPAC (PDB ID 5M2A [8]), соответствующей апо-форме. Методами молекулярного моделирования структура была дополнена плохо разрешенными в ходе рентгеноструктурного анализа аминокислотными остатками, а также атомами водорода, предполагая состояния протонирования полярных аминокислотных остатков соответствующими рН 7.0. Вначале была построена апо-форма bPAC, в которой оба мономера находятся в темном состоянии (DD). Мы будем использовать обозначения D или L для темной или светлой формы фоторецепторного домена, соответственно, последовательно указывая символы для одного мономера (A) и для второго мономера (B). Для построения апо-форм bPAC, в которых мономер A (LD), мономер B (DL) или оба мономера (LL) содержат BLUF-домен в светлой форме, в соответствующих мономерах амидная структура остатка Gln49 около хромофора менялась на имидную форму. Все четыре структуры, помимо белковой макромолекулы, содержат молекулы ФМН в соответствующих сайтах связывания в доменах BLUF.

Комплексы bPAC с субстратом АТФ в активных центрах в ферментативных доменах создавались путем встраивания в соответствующие сай-



Рис. 2. Модельная система сольватированного комплекса bRAC с молекулами субстрата АТФ. Черным цветом выделен мономер А, серым цветом – мономер В. Шаростержневое представление использовано для молекул ФМН и АТФ.

ты связывания аденилатциклаз апо-форм bRAC молекул аденозинтрифосфата и катионов Mg^{2+} . Молекулы встраивались по аналогии со структурами комплекса аденилатциклазы человека с АТФ (PDB ID: 4USW [16]) и комплекса с аналогом гуанозинтрифосфата $GTP\gamma S$ (PDB ID: 1CJK [17]).

Полученные апо-формы и комплексы bRAC сольватировали молекулами воды до образования ячейки в виде прямоугольного параллелепипеда таким образом, чтобы расстояние от любого атома текущей системы до границ ячейки составляло не менее 10 \AA . Затем в систему добавляли противоионы Na^+ для нейтрализации общего заряда. Общий размер систем составил $85 \times 90 \times 100 \text{ \AA}^3$ или 68500 атомов. Общий вид модельной системы показан на рис. 2.

Для каждой из восьми рассматриваемых систем проведено классическое молекулярно-динамическое моделирование с использованием программного пакета NAMD [18]. Все расчеты проводили в каноническом ансамбле NPT для давления $p = 1 \text{ атм}$ и температуры $T = 298 \text{ К}$, которые поддерживали с помощью баростата Нозе-Гувера и термостата Ланжевена. Для описания

электростатических взаимодействий использовали метод Эвальда. Для белковой макромолекулы использовали силовое поле CHARMM36 [19], для молекул АТФ, ФМН и имидной формы глутамин – силовое поле CGenFF [20], молекул воды – силовое поле TIP3P [21]. Параметры для ФМН были взяты из работы [22], а параметры для имидной формы глутамин – из работы [23], где они дополнительно оптимизировались по сравнению с параметрами, получаемыми с сервера CGenFF. Шаг интегрирования для всех молекулярно-динамических траекторий – 1 фс, продолжительность траекторий для каждой из восьми систем составляла 20 нс.

Для анализа результатов молекулярно-динамических расчетов был применен динамический сетевой анализ [24]. В этом подходе все тяжелые атомы системы (за исключением молекул воды и противоионов) были разбиты на определенные фрагменты (аминокислотные остатки, изоаллоксаниновое кольцо флавина, фосфатсодержащие части ФМН и АТФ, пуриновое основание АТФ, катион магния), каждый из которых отвечал собственной вершине графа. Эти вершины соединяли ребрами, если атомы соответствующих фрагментов системы находились на расстоянии менее

4 Å на протяжении 75% молекулярно-динамической траектории. Вес ребра между i -й и j -й вершинами рассчитывали по формуле:

$$\omega_{ij} = -\ln|\text{cov}(x_i, x_j)| = \\ = -\ln|M[(x_i - M[x_i]) \cdot (x_j - M[x_j])]|,$$

где $\text{cov}(x_i, x_j)$ – ковариация координат атомов, относящихся к вершинам графа i и j соответственно, $M[x]$ – математическое ожидание (среднее значение) координат атомов. Данный анализ проводили с помощью соответствующего сервиса NetworkView в программе VMD [25], матрицу ковариации считали в программе Sigma [26]. В полученных графах с помощью алгоритма Гирван–Ньюмена обнаруживали отдельные сообщества – наиболее связанные между собой фрагменты общего графа.

В каждом из получившихся в ходе динамического сетевого анализа графов были определены кратчайшие пути между вершинами, относящимися к флавиномононуклеотиду и связанным с ним аминокислотным остаткам, и вершинами, относящимися к аденозинтрифосфату и окружающим его аминокислотным остаткам. Длину пути между вершинами i и j определяли как сумму весов ребер между вершинами, встречающимися на пути: $D_{ij} = \sum_{k,l} \omega_{kl}$.

Кратчайшее расстояние между вершинами находили с помощью алгоритма Флойда–Уоршелла.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Геометрические аспекты неэквивалентности мономеров. Бактериальная фоторегулируемая аденилатциклаза из бактерии *Beggiatoa sp.* представляет собой гантелеподобный димер с параллельной укладкой мономеров (рис. 2). Каждый мономер состоит из ядра BLUF-домена (Met1-Ser102), α_3 -спирали (Glu103-Pro128), которую часто относят к BLUF-домену, перемычки (Ala129-Glu145), в которой отдельно выделяют α_4 -спираль (Ala129-Gly138), и домена аденилатциклазы AC (Pro146-Asp349).

По расчетам молекулярно-динамического моделирования апо-форм бРАС, а также комплексов бРАС с АТФ для анализа доступны восемь молекулярно-динамических траекторий. Подвижность каждой структуры вдоль траектории оценивали с помощью среднеквадратичного отклонения. Значения среднеквадратичного отклонения, рассчитанные для различных фрагментов системы с усреднением по последней наносекунде траектории, приведены в табл. 1.

Значения среднеквадратичного отклонения могут различаться до 0.4 Å как в рамках одной мо-

Таблица 1. Среднеквадратичные отклонения атомов модельных систем в молекулярно-динамических траекториях

Структура	Апо-форма бРАС				Комплекс бРАС с АТФ			
	DD	DL	LD	LL	DD	DL	LD	LL
Мономер (А)	2.30	2.34	2.39	2.38	2.79	2.57	2.45	2.50
Мономер (В)	2.77	2.53	2.41	2.38	2.60	2.79	2.30	2.30
BLUF-домен (А)	2.46	2.49	2.59	2.26	2.49	2.24	2.20	2.27
BLUF-домен (В)	3.15	2.24	2.43	2.57	2.12	2.63	2.46	2.13
α_3 -Спираль (А)	1.87	1.84	2.33	2.09	1.52	1.83	1.74	1.71
α_3 -Спираль (В)	1.70	1.73	1.93	1.58	1.71	1.90	1.61	1.82
α_4 -Спираль (А)	1.88	2.55	2.31	2.36	1.53	1.84	1.33	2.13
α_4 -Спираль (В)	1.70	2.02	2.13	1.69	1.37	1.58	1.50	1.58
АС-домен (А)	2.30	2.33	2.26	2.47	3.14	2.85	2.72	2.74
АС-домен (В)	2.74	2.80	2.48	2.42	2.99	3.03	2.36	2.48

Примечание. Наложение кадров траектории проводили по кристаллической структуре PDB ID 5M2A [8], величина отклонения выражена в Å.

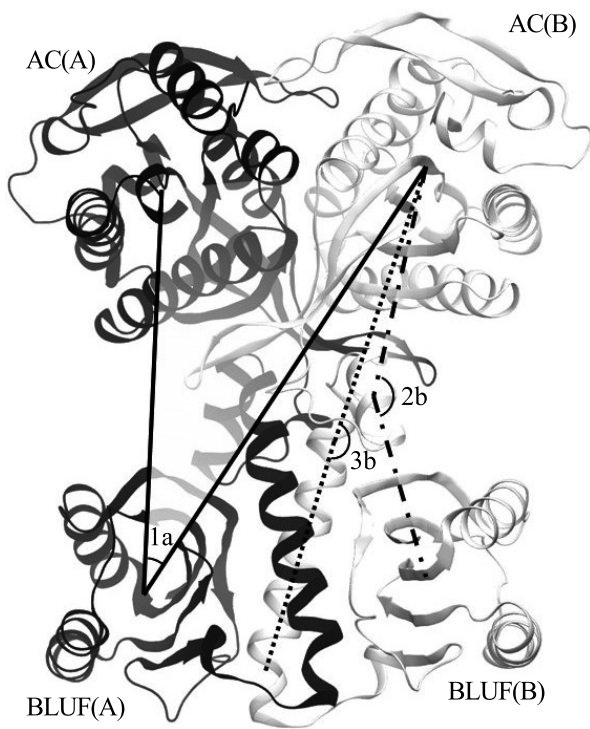


Рис. 3. Исследуемые углы в модельной системе bPAC. Черным цветом выделен мономер А, серым цветом – мономер В.

дельной системы при рассмотрении различных мономеров, так и при рассмотрении одного и того же состояния мономера (светлого или темного) в различных модельных системах. Подвижность мономеров происходит как за счет каталитического AC-домена, так и за счет фоторецепторного BLUF-домена. Наименее подвижными фрагментами bPAC являются α_3 -спираль, относящаяся к BLUF-домену и ответственная за взаимодействие мономеров в димере, и α_4 -спираль, находящаяся между BLUF- и AC-доменами в мономере.

Для количественной оценки неэквивалентности мономеров были выбраны углы, содержащие наименее подвижные фрагменты системы (рис. 3). Угол (1) между центром масс BLUF домена и центрами масс AC доменов (AC–BLUF–AC) является межмономерным и показывает положение одного мономера относительно другого. Углы (2) между центрами масс α_4 -спирали и центрами масс BLUF и AC доменов (BLUF– α_4 –AC) и углы (3) между α_3 -спиралью и центром масс домена AC (α_3 –AC) являются внутримonomерными и отражают форму соответствующего мономера.

Межмономерный угол (1) и внутримonomерные углы (2) и (3) показывают незначительную разницу между различными формами мономеров (DD, DL, LD, LL), а также небольшую разницу

между апо-формой и комплексом bPAC с АТФ. Однако во всех системах видна значительная разница между мономерами А и В. Таким образом, по результатам молекулярной динамики видна геометрическая неэквивалентность мономеров, которая не зависит от того, содержит ли комплекс bPAC молекулы АТФ и в каком именно состоянии – темном или светлом – находится BLUF-домен в конкретном мономере.

Динамический сетевой анализ. Функциональную неэквивалентность мономеров можно также анализировать с помощью динамического сетевого анализа. Для этого молекулярно-динамические траектории для всех восьми систем были представлены с помощью соответствующих графов (см. раздел «Методы»). Проведенный с помощью алгоритма Гирван–Ньюмена анализ выявил схожую структуру отдельных сообществ во всех системах. В каждом мономере BLUF-домен является отдельным сообществом, домен аденилатциклазы содержит два отдельных сообщества, единым сообществом являются переключки, а также фрагменты α_3 -спиралей обоих мономеров.

На основе полученных графов были оценены кратчайшие пути передачи сигнала от фоторецепторного домена к каталитическому. На рис. 4б представлена вероятность участия аминокислотного остатка в кратчайшем пути передачи сигнала в комплексах bPAC с АТФ. Передача сигнала в BLUF-домене (Met1–Ser102) весьма консервативна вне зависимости от типа системы и рассматриваемого мономера, также она практически не зависит от того, происходит ли передача сигнала внутри мономера или между мономерами. Небольшая разница состоит лишь в том, что при передаче сигнала между мономерами участвует остаток Leu75, поскольку с него передается сигнал на конец α_3 -спирали (Glu124, Tyr126), откуда через α_4 -спираль (Ala129–Gly138) соседнего мономера сигнал доходит до каталитического домена AC (Pro146–Asp349). При передаче сигнала внутри мономера преимущественно в А-мономерах вместо Leu75 может затрагиваться остаток Cys76, с которого происходит передача сигнала на α_4 -спираль этого же мономера и дальше сигнал переходит в AC-домен.

Пути передачи сигнала внутри AC-домена значительно менее консервативны. Отметим, что вне зависимости от состояния мономеров (темное или светлое) пути передачи сигнала в мономерах А и В различны. В DD-форме bPAC в передаче сигнала задействуются β -листы каталитического домена (Ala190–Glu210), в то время как в структурах LL, DL, LD задействованы остатки, находящиеся на α_9 -спирали, расположенной рядом с каталитическим центром.

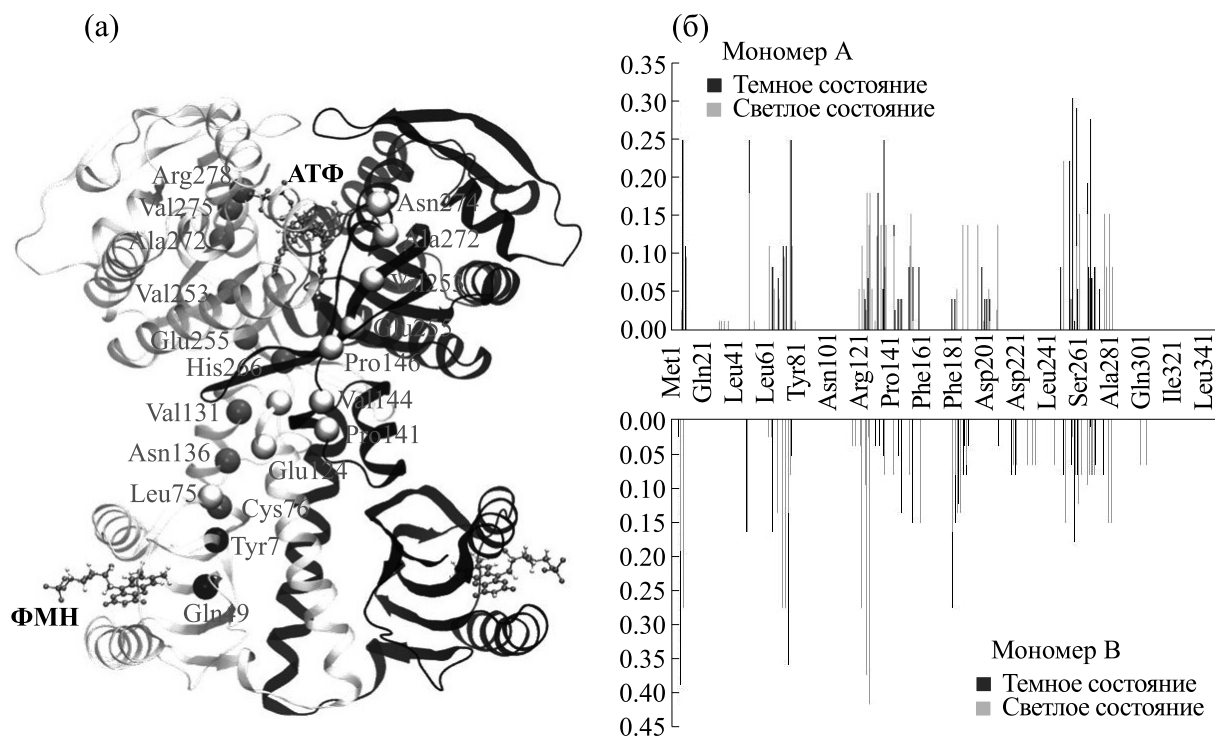


Рис. 4. (а) – Пример кратчайших путей передачи сигнала внутри мономеров (черные линии, серые сферы) и между мономерами (серые линии, белые сферы). (б) – Вероятность прохождения кратчайшего пути от флавинсвязывающей области BLUF-домена до активного центра AC-домена через заданный аминокислотный остаток в комплексах bPAC с АТФ.

Длины кратчайших путей передачи сигнала от флавин-связывающей области BLUF-домена (ФМН, Tyr7, Asn30, Leu40, Phe47, Arg70, Met93) до каталитического центра (Ile199, Met204, Val273, Asn274, Arg284, Lys317) в исследуемых системах апо-форм bPAC имеют схожие значения для передачи сигнала в DD- и LL-формах (сред-

ние значения 374 и 362), которые значительно отличаются от средних значений в DL- и LD-формах (444 и 422 соответственно), что показывает различие в поведении систем имеющих одинаковые или разные типы мономеров. При переходе к комплексам bPAC с АТФ данная закономерность нарушается – LL-комплекс значительно быстрее

Таблица 2. Средние значения выбранных углов для модельных систем на протяжении всей траектории

Угол	Апо-форма bPAC				Комплекс bPAC с АТФ			
	DD	DL	LD	LL	DD	DL	LD	LD
(1a) AC(A) – BLUF(A) – AC(B)	60.4	57.6	59.4	59.6	56.3	56.7	58.8	58.8
(1b) AC(A) – BLUF(B) – AC(B)	64.6	61.4	63.4	63.0	59.7	59.7	62.5	62.5
(2a) BLUF(A) – α 4(A) – AC(A)	128.9	126.6	125.8	121.5	129.6	128.6	126.9	126.9
(2b) BLUF(B) – α 4(B) – AC(B)	140.3	137.9	135.9	140.0	134.7	136.9	139.3	139.3
(3a) α 3(A) – AC(A)	168.8	165.7	168.0	163.9	166.3	164.9	163.3	163.3
(3b) α 3(B) – AC(B)	172.1	174.5	169.7	173.9	171.7	171.3	174.6	174.6

Примечание. Значения углов выражены в градусах.

передает сигнал (339), чем комплексы с разным типом мономеров (DL и LD) и DD-комплекс (406).

Наибольшие функциональные различия между мономерами А и В в процессе передачи сигнала заключаются в участии остатков Leu75 (преимущественно в В-мономере) или Cys76 (преимущественно в А-мономере), остатков Glu124, Tyr126 (преимущественно в В-мономере) или Lys125 (преимущественно в А-мономере). Также в светлом состоянии мономера В часто задействованы остатки Ser9, Asn73, Arg121, Phe181, Ile183, Ile187, которые редко встречаются в путях передачи сигнала в светлом состоянии мономера А, и наоборот, остатки Arg130, Tyr133, Glu194, Ser206 значительно чаще встречаются в путях передачи сигнала в светлом состоянии мономера А, чем мономера В.

ВЫВОДЫ

По результатам молекулярно-динамического моделирования комплексов бактериальной фоторегулируемой аденилатциклазы bPAC показана геометрическая неэквивалентность мономеров в димерном комплексе. Данная неэквивалентность не зависит от типа мономера в системе. Результаты динамического сетевого анализа демонстрируют различия в путях передачи сигнала от фоторецепторного домена к каталитическому в каждом мономере, показывая функциональную неэквивалентность мономеров в димерном комплексе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Расчеты проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ им. М. В. Ломоносова [27].

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-20032).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Я. Фрайкин, М. Г. Страховская, Н. С. Беленикина и А. Б. Рубин, *Микробиология*, **84**, 391 (2015).
2. M. Gomelsky and G. Klug, *Trends Biochem. Sci.*, **27**, 497 (2002).
3. C. Bonetti, M. Stierl, T. Mathes, et al., *Biochemistry*, **48**, 11458 (2009).
4. T. Domratcheva, B. L. Grigorenko, I. Schlichting, and A. V. Nemukhin, *Biophys. J.*, **94**, 3872 (2008).
5. B. L. Grigorenko, M. G. Khrenova, and A. V. Nemukhin, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **20**, 23827 (2018).
6. M. G. Khrenova, A. M. Kulakova, and A. V. Nemukhin, *J. Chem. Inf. Model.*, **61**, 1215 (2021).
7. А. М. Кулакова, М. Г. Хренова и А. В. Немухин, *Изв. РАН. Сер. хим.*, **68**, 1991 (2019).
8. R. Lindner, E. Hartmann, M. Tarnawski, et al., *J. Mol. Biol.*, **429**, 1336 (2017).
9. E. D. Kots, M. G. Khrenova, S. V. Lushchekina, et al., *J. Phys. Chem. B*, **120**, 4221 (2016).
10. E. D. Kots, S. V. Lushchekina, S. D. Varfolomeev, and A. V. Nemukhin, *J. Chem. Inf. Model.*, **57**, 1999 (2017).
11. J. H. Brown, *Prot. Sci.*, **15**, 1 (2006).
12. R. Godoy-Ruiz, A. Krejcirikova, D. T. Gallagher, and V. Tugarinov, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 19578 (2011).
13. L. Dong, N. P. Sharma, B. J. Jurban, and W. L. Smith, *J. Biol. Chem.*, **288**, 28641 (2013).
14. G. Maksay and O. Töke, *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, **114**, 153 (2014).
15. G. Maksay and J. A. Marsh, *Biochem. Soc. Trans.*, **45**, 599 (2017).
16. S. Kleinboelting, J. van den Heuvel, and C. Steegborn, *FEBS J.*, **281**, 4151 (2014).
17. J. J. G. Tesmer, R. K. Sunahara, A. G. Gilman, and S. R. Sprang, *Science*, **278**, 1907 (1997).
18. J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, et al., *J. Comput. Chem.*, **26**, 1781 (2005).
19. R. B. Best, X. Zhu, J. Shim, et al., *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 3257 (2012).
20. K. Vanommeslaeghe, E. Hatcher, C. Acharya, et al., *J. Comput. Chem.*, **31**, 671 (2009).
21. W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, et al., *J. Chem. Phys.*, **79**, 926 (1983).
22. M. G. Khrenova, Y. I. Meteleshko, and A. V. Nemukhin, *J. Phys. Chem. B*, **121**, 10018 (2017).
23. M. G. Khrenova, T. Domratcheva, I. Schlichting, et al., *Photochem. Photobiol.*, **87**, 564 (2011).
24. A. Sethi, J. Eargle, A. A. Black, and Z. Luthey-Schulten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 6620 (2009).
25. W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, *J. Mol. Graph.*, **14**, 33 (1996).
26. N. M. Glykos, *J. Comput. Chem.*, **27**, 1765 (2006).
27. V. V. Voevodin, A. S. Antonov, D. A. Nikitenko, et al., *Supercomput. Front. Innov.*, **6**, (2019).

Non-Equivalence of Monomers in the Dimeric Structure of a Bacterial Light-Regulated Adenylyl Cyclase

A.M. Kulakova*, M.G. Khrenova*, **, and A.V. Nemukhin*, ***

*Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**A.N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology», Russian Academy of Sciences, Leninsky prospect, 33/2, Moscow, 119071 Russia

***N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

Full-atom 3D models of dimer complexes of a bacterial light-regulated adenylyl cyclase with the photoreceptor domain in dark and light states were constructed. The molecular dynamics simulation results demonstrated that the geometry of monomers in the dimeric complexes was not the same. It was not affected by the state of each monomer. With the dynamical network analysis, the signal transduction pathways from the receptor's domain to catalytic domain within and between monomers were analyzed and the functional non-equivalence of monomers was shown.

Keywords: multidomain protein dimers, structural asymmetry, light-regulated adenylyl cyclase, molecular dynamics, dynamical network analysis