

ВЛИЯНИЕ ДЕЛОКАЛИЗАЦИИ ЭЛЕКТРОНОВ НА ПЕРЕНОС ПРОТОНА В ХОДЕ ЛИМИТИРУЮЩЕЙ СТАДИИ ГИДРОЛИЗА В-ЛАКТАМОВ МЕТАЛЛО-В-ЛАКТАМАЗОЙ

Левина Е.О.¹, Хренова М.Г.², Астахов А.А.³, Цирельсон В.Г.³

Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, 33 стр. 2, khrenova.maria@gmail.com

¹МФТИ (ГУ), Россия, 141701, Долгопрудный, Институтский пер., 9

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1 стр. 3.

³РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, 125047, Москва, Миусская площадь, 9

Растущее число случаев резистентности бактерий к существующим антибиотикам делает насущной задачу создания новых соединений с заданной фармацевтической активностью. Одним из препятствий для рационального дизайна лекарственных средств является недостаточная разработка вычислительных методик, способных выделять, количественно характеризовать и предсказывать особенности ферментативных реакций родственных соединений в активном центре одного фермента. Мы предлагаем расширить подход к изучению ферментативных реакций за счет комбинации методов КМ/ММ и квантово-топологического анализа электронной плотности, дополненных анализом других дескрипторов, характеризующих химическое связывание в активных центрах ферментов (КМ подсистема) при явном учете эффектов окружения (ММ подсистема). Нами исследован процесс гидролиза десяти цефалоспоринов и одного карбапенема (имипенем) L1 металло- β -лактамазой (L1 M β L), который протекает за счет нуклеофильной атаки ОН-иона, приводящей к разрыву С-Н связи β -лактамного кольца с последующим переносом протона на атом N через каталитический аспартат [1]. Полученные результаты указывают на влияние картины делокализации электронов в фрагменте пятичленного цикла на скорость гидролиза цефалоспоринов. Согласно анализу индексов электронной делокализации и дырок Ферми, реакция гидролиза цефалоспоринов протекает тем быстрее, чем менее делокализована неподеленная пара электронов атома N в переходном состоянии лимитирующей стадии гидролиза. Также сравнение гидролиза имипенема L1 и NDM-1 M β L с позиций дескрипторов химического связывания позволяет наглядно продемонстрировать причины различного механизма гидролиза субстрата данными ферментами. Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 18-74-10056).

Литература.

1. Khrenova M.G., Nemukhin A.V. The QM/MM-QTAIM approach reveals the nature of the different reactivity of cephalosporins in the active site of L1 metallo- β -lactamase. J Phys Chem. V. 112, № 19, year 2018. P. 1378-1386.