

РОЛЬ ЭЛЕКТРОННОЙ ДЕЛОКАЛИЗАЦИИ В МЕХАНИЗМЕ ГИДРОЛИЗА ИМИПЕНЕМА МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗАМИ L1 И NDM-1

Левина Е.О.¹, Хренова М.Г.^{1,2}, Цирельсон В.Г.^{1,3}

МФТИ (ГУ), Россия, 141701, Долгопрудный, Институтский пер., 9,
levina.eo@phystech.edu

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071,
Москва, Ленинский проспект, 33 стр. 2, khrenova.maria@gmail.com

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,
vtshirelson@yandex.ru

Одним из наиболее распространенных механизмов антибиотикорезистентности является деградация β -лактамовых антибиотиков β -лактамазами. Металло- β -лактамазы (M β L), содержащие в активном центре катионы Zn^{2+} , являются представителями данного класса ферментов. Для изучения механизмов ферментативных реакций широко применяется комбинированный метод квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ), позволяющий описывать трехмерную структуру макромолекулярных комплексов и устанавливать энергетический профиль реакции. Нами предлагается расширение метода КМ/ММ за счет анализа новых дескрипторов химического связывания в активных центрах ферментов в ходе реакции.

Наш подход позволил выявить электронные эффекты, ответственные за различные механизмы гидролиза имипенема (антибиотик карбапенемового ряда) M β L L1 и NDM-1. Инактивация имипенема проходит за счет нуклеофильной атаки OH^- с последующим расщеплением β -лактамового кольца. Однако финальная стадия гидролиза оказывается различной для этих ферментов: в случае L1 M β L образуется продукт с протонированным атомом азота 2,3-дигидро-пирольного кольца, в случае NDM-1 формируется кратная связь $C=N$ в результате протонирования атома углерода в сопряженной системе N-C-C. Плотность тензора делокализации электронов (DTD) описывает 3D-вклад области пространства в окрестности точки r в общую делокализацию электронов [1]. Распределение первого собственного значения DTD демонстрирует большую степень электронной делокализации в фрагменте N-C-C интермедиата, образующегося в ходе гидролиза NDM-1 M β L, и меньшую степень кратности C-C связи по сравнению с аналогичным комплексом с L1 M β L (уровень теории КМ(PBE0-D3/6-31G**)/ММ(AMBER)). Мы демонстрируем, что степень делокализации электронов в интермедиате на финальной стадии гидролиза является ключевым фактором, обуславливающим механизм реакции карбапенемов с различными M β L. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 18-74-10056).

Литература

1. Levina E. O., Khrenova M. G., Astakhov A. A., Tsirelson V. G. Revealing electronic features governing hydrolysis of cephalosporins in the active site of the L1 metallo- β -lactamase // *RSC Advances* **10**, 15, 2020. P. 8664-8676.