

БОРСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗЫ NDM-1

Кривицкая А.В., Хренова М.Г.¹

ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Ленинские Горы, 1

Ускоренный рост бактериальной резистентности к β -лактамным антибиотикам в последние годы вызывает серьезные опасения в сфере здравоохранения. Превалирующим среди всех механизмов инактивации данных антибактериальных средств является их гидролиз под действием β -лактамаз. Несмотря на активную работу в направлении разработки ингибиторов данного процесса до сих пор нет клинически одобренного ингибитора для металло- β -лактамаз класса В3. В последнее время особый интерес в этой области представляют низкомолекулярные бороновые кислоты. Ввиду своей природы как кислот Льюиса, они способны образовывать устойчивые тетраэдрические комплексы ингибитор-металл-белок в активном центре металло- β -лактамазы, блокируя ее таким образом. Недавние исследования демонстрируют высокую ингибирующую активность бициклических бороновых кислот и бороновых кислот на основе бензо[b]тиофена. В данной работе рассмотрены молекулярные модельные комплексы этих ингибиторов с ферментом NDM-1.

Молекулярные модели построены на основе кристаллической структуры PDB ID: 6Q30 NDM-1 металло- β -лактамазы из *Klebsiella pneumoniae* в комплексе с борсодержащим ингибитором. Равновесные геометрические конфигурации найдены комбинированным методом квантовой механики/молекулярной механики методом DFT, где квантово-механическая часть описывается в варианте PBE0/6-31G**, а молекулярно-механическая силовым полем AMBER. Квантово-механическая подсистема, включающая в себя молекулу ингибитора, катионы цинка с координационными сферами, каталитический гидроксид анион, каталитическую аспарагиновую кислоту и аминокислотные остатки активного центра, образующие водородные связи с ингибитором, рассматривалась в рамках квантово-топологической теории атомов в молекулах. Были определены квантово-химические характеристики системы и оценена их взаимосвязь с такими макроскопическими параметрами как концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) и минимальная ингибирующая концентрация (MIC). На основе полученных результатов произведен дизайн новых ингибиторов на основе бороновой кислоты, предположительно обладающих большей ингибирующей способностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 18-74-10056).