

# МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА ИМИПЕНЕМА КАРБАПЕНЕМАЗАМИ L1 И NDM-1

Кривицкая А.В., Хренова М.Г.<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Ленинские Горы, 1

Борьба с бактериальной резистентностью к  $\beta$ -лактамным антибиотикам на сегодняшний день является одной из самых сложных задач. Превалирующий механизм бактериальной резистентности – экспрессия бактериальных ферментов  $\beta$ -лактамаз, которые инактивируют  $\beta$ -лактамные антибиотики посредством реакции гидролиза. Для разработки новых эффективных лекарственных средств способных противостоять бактериальной устойчивости необходимо четко понимать механизмы инактивации уже известных антибактериальных средств.

В данной работе рассмотрен процесс гидролиза антибиотика имипенема из класса карбапенемов металло- $\beta$ -лактамазами L1 и NDM-1. Из экспериментальных данных известно, что конечным продуктом для обоих ферментов является протонированный по углероду R изомер имипенема, который с течением времени эпимеризуется в S изомер [1]. Остается неясным образуется ли C-продукт R изомер в активном центре или же в результате быстрой таутомеризации в растворе из N продукта.

Рассчитанные комбинированным методом квантовой механики/молекулярной механики профили химической реакции демонстрируют, что в случае NDM-1 имеет место образование S изомера C-продукта, но предпочтительным продуктом гидролиза обоих ферментов является N-продукт. Структуры ферментов в каждой стационарной точке профиля потенциальной энергии проанализированы в рамках квантово-топологической теории атомов в молекулах. Но в большей степени возможность образования C-продукта в NDM-1 объясняется наличием альтернативного канала протонирования, в L1 этот канал перекрыт Pro226. Дальнейшее исследование молекулярной динамики N протонированного имипенема в растворе показало, что предпочтительной конформацией является конформация для таутомеризации в R положение. Более того, молекулярная динамика C протонированных продуктов продемонстрировала предпочтительную эпимеризацию R в S, что согласуется с известными экспериментальными данными.

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

## Литература

1. Lohans C. T., Freeman E. I., Groesen E., Tooke C. L. et. al. *Mechanistic Insights into  $\beta$ -lactamase-catalysed carbapenem degradation product characterisation // Sci. Rep. – 2019. Vol. – 9. – P. 13608-13617.*