

ГИДРОЛИЗ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ ФОСФОТРИЭСТЕРАЗЫ ИЗ *PSEUDOMONAS DIMINUTA*

Кулакова А.М.¹, Мулашкина Т.И.¹, Хренова М.Г.^{1,2}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет, кафедра физической химии,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
Тел.: (495)939-48-40, E-mail: kulakova@lcc.chem.msu.ru

² ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

К классу фосфорорганических соединений (ФОС) относятся многие боевые отравляющие вещества, пестициды и инсектициды. Некоторые огнезащитные средства также являются ФОС, и из-за увеличения масштаба их использования, начинают сильно загрязнять окружающую среду. Одним из способов их утилизации является гидролиз с помощью бактериальных ферментов – фосфотриэстераз (ФТЭ). Недостаток данного метода состоит в том, что большинство фосфотриэстераз способны гидролизовать с высокой скоростью только субстраты с хорошей уходящей группой. В связи с этим становится актуальной задача изучения механизма гидролиза ФОС в активном центре фосфотриэстераз, а также выявление факторов, способных увеличить скорость гидролиза.

В данной работе с помощью метода молекулярной динамики с использованием КМ/ММ потенциалов [КМ(PBE0-D3/6-31G**, LANL2DZ) / ММ(CHARMM)] изучался механизм гидролиза различных фосфорорганических соединений с плохими (дибутилфенилфосфат, трифенилфосфат) и хорошими (дибутил-4-нитрофенилфосфат и диэтил-4-нитрофенилфосфат) уходящими группами в активном центре фосфотриэстеразы из бактерии *Pseudomonas diminuta*. В работе показано, что данный процесс идет с образованием пентакоординационного интермедиата, и что образуемый интермедиат для субстратов с хорошими и плохими уходящими группами ведет себя по-разному. В частности, установлено влияние положения протона с атакующей гидроксильной группы на стабильность интермедиата реакции.

Для визуализации электронного строения соответствующих интермедиатов реакции строились карты лапласиана электронной плотности, на которых была видна разница в строении образуемой Р-О_Н связи с гидроксид анионом и разрываемой Р-О_{Ph} связи с уходящей группой. При равных длинах связей Р-О_Н и Р-О_{Ph} для всех четырех субстратов, в интермедиатах ФОС с хорошей уходящей группой связь Р-О_{Ph} является более слабой, чем в интермедиатах с плохой уходящей группой, а образуемая Р-О_Н является более сильной в интермедиатах ФОС с хорошей уходящей группой, что способствует дальнейшему протеканию гидролиза.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФИ (проект № 21-33-70001).