

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМ ГИДРОЛИЗА АНТИБИОТИКОВ МЕТАЛЛО-БЕТА- ЛАКТАМАЗАМИ

Хренова М.Г., Немухин А.В.

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

В работе представлены результаты изучения механизма ферментативной реакции гидролиза нитроцефина в активном центре металло-бета-лактамазы – фермента, отвечающего за устойчивость бактерий к ряду антибиотиков. Для изучения механизма применялся комбинированный метод квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ) с описанием активного центра фермента и гидролизуемой молекулы методом функционала электронной плотности с гибридным функционалом РВЕ0 и двухэкспонентным базисом с поляризационными функциями на всех атомах 6-31G**. Для изучения механизма в работе выбран окрашенный субстрат, спектры поглощения которого различаются в структуре реагентов, интермедиата и продуктов. С точки зрения экспериментальных исследований это позволяет следить за концентрацией всех участников реакции и определять не только эффективные параметры реакции в целом, но и константы скоростей элементарных стадий. На основании проведенных расчетов построены времяразрешенные спектры поглощения и проведено их прямое сравнение с экспериментальными данными. На основании знания механизма реакции проведен анализ связи структура-свойство для скоростей гидролиза группы родственных антибиотиков. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 16-03-00077).