

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ: РЕКОНСТРУКЦИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ФАКТОРОВ**

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

РХТУ имени Д.И. Менделеева, Москва, Миусская пл., 9

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

На сегодняшний день остро стоит вопрос постоянно нарастающей резистентности бактерий к существующим антибиотикам. Одним из механизмов этого является гидролиз антибиотиков металло-бета-лактамазами, поэтому понимание деталей реакции в активном центре открывает возможности для дальнейшего анализа причин гидролиза одних антибиотиков и устойчивости других. Данная работа представляет собой новое междисциплинарное исследование, объединяющее приемы моделирования больших биологических систем, и современные подходы, используемые для прецизионного анализа электронной структуры и реакционной способности небольших молекул. Согласно литературным данным, в ходе указанной реакции образуется относительно стабильный интермедиат, и его разложение до продуктов реакции является лимитирующей стадией. В работе для построения равновесных геометрических конфигураций комплексов белков со стабильными интермедиатами гидролиза различных антибиотиков применяется метод КМ/ММ в варианте DFT(PBE0-D3/6-31\*\*)/AMBER. Далее для большого молекулярного кластера, состоящего из субстрата, катионов цинка и аминокислотных остатков активного центра проведен анализ ключевых геометрических параметров, а также электронной плотности и электростатического потенциала на ван-дер-ваальсовой поверхности, охватывающей кластер. Это позволило выявить детали взаимодействий субстрата с участниками реакции в активном центре. Кроме того, рассчитано распределение полного потенциала, действующего на электрон в активном центре. Указанный потенциал включает как электростатическую, так и обменную (квантовую) компоненты, обеспечивая более полную характеристику реализующихся в ходе реакции взаимодействий. Таким образом, в результате данной работы предложены и применены физически обоснованные простые и эффективные молекулярные дескрипторы, определяющие устойчивость антибиотиков к металло-бета-лактамазам.