

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА ОРГАНОФОСФАТОВ В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ ФОСФОТРИЭСТЕРАЗЫ С РАЗЛИЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Мулашкина Т.И., Кулакова А.М., Хренова М.Г.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: arhipova.t.i@gmail.com

¹ ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

Фосфотриэстеразы, известные своей способностью гидролизовать органофосфаты, используются для ликвидации загрязнений от огнезащитных средств. Активный центр фосфотриэстеразы из бактерии *Pseudomonas diminuta* (Pd-PTE) включает в себя два катиона d-металлов, которые взаимодействуют с мостиковым гидроксид-анионом, непосредственно участвующим в реакции гидролиза. Кроме того, катионы металлов координированы четырьмя остатками гистидина (His55, His57, His201, His230), аспаргатом (Asp301), карбоксилированным остатком Lys169 и субстратом. В данной работе проводилось исследование двух систем фосфотриэстераз с цинком (Zn-Pd-PTE) и кобальтом (Co-Pd-PTE).

Для изучения механизма реакции гидролиза фосфотриэстеразой были выбраны два органофосфата: с хорошей уходящей группой (дибутил-4-нитрофенилфосфат (1)) и с плохой уходящей группой (дибутилфенилфосфат (2)). В данном исследовании использовались подходы молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами [КМ(PBE0-D3/6-31G**/LANL2DZ)/ММ(CHARMM)] с добавлением смещающего потенциала методом зонтичной выборки. Квантовая подсистема включала в себя активный центр фосфотриэстеразы и органофосфат. Процесс гидролиза описывается двумя стадиями: нуклеофильная атака гидроксида-аниона с образованием интермедиата и отрыв уходящей группы для получения комплекса фермент-продукт. Для описания данных стадий в качестве координаты реакции были выбраны расстояния от фосфора до кислорода гидроксид-аниона (P-O_H) и до кислорода уходящей группы (P-O_{Rh}), соответственно.

По результатам КМ/ММ-МД моделирования были получены профили энергии Гиббса, которые показали, что гидролиз органофосфата с хорошей уходящей группой протекает с невысокими барьерами (< 3 ккал/моль) не зависимо от используемых в системе металлов, тогда как гидролиз органофосфатов с плохой уходящей группой не происходит ни в одной из систем.

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