

МЕХАНИЗМ ИНГИБИРОВАНИЯ ПЕНИЦИЛЛИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА 3 ИЗ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (2-НИТРОБЕНЗАМИДО)МЕТИЛБОРНОЙ КИСЛОТОЙ

Холманских Д. Д.,¹ Кривицкая А.В.²

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический ф-т, каф. физической химии, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские Горы 1,
Тел.: (495)939-20-35, E-mail: mkhrenova@lcc.chem.msu.ru

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Россия, 119334, г. Москва, ул. Косыгина 4

²ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект 33/2

Синегнойная палочка (лат. *Pseudomonas aeruginosa*) - патогенный для человека микроорганизм, вызывающий внутрибольничные инфекции, возможности лечения которых ограничены ввиду высокой устойчивости данной бактерии к антибиотикам. Пенициллин-связывающий белок 3 (РВР3) является важным ферментом, отвечающим за последние этапы синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Инактивация РВР3 β -лактамами антибиотиками делает его ключевой терапевтической мишенью [1].

Эффективность β -лактамов все больше снижается, преимущественно под воздействием бактериальных ферментов β -лактамаз. Борсодержащие ингибиторы являются перспективными ингибиторами РВР и сериновых- β -лактамаз – они связываются с нуклеофильным серином активного центра фермента, в результате чего образуется устойчивый комплекс. Однако взаимодействие соединений на основе бора с РВР в настоящее время практически не изучено. Было показано, что кроме классических моноковалентных аддуктов борных ингибиторов с РВР, образуются необычные триковалентные аддукты [2, 3]. Возможность образования высококоординированных комплексов может способствовать лучшей ингибирующей способности.

В данной работе выполнено молекулярное моделирование механизма реакции ингибирования РВР3 из *Pseudomonas aeruginosa* (2-нитробензамидо)метилборной кислотой. Методом молекулярной динамики был установлен комплекс РВР3-ингибитор и методом молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами определены профили энергии Гиббса каждой стадии реакции до образования триковалентного комплекса.

Литература

1. Glen K. A., Lamont I. L. Penicillin-binding protein 3 sequence variations reduce susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactams but inhibit cell division. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2024. 2170-2178 P.
2. Zervosen A., Herman R., Kerff F., et al. Unexpected trivalent binding mode of boronic acids within the active site of a penicillin-binding protein. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011. 10839-10848 P.
3. Newman H., Krajnc A., Bellini D., et al. High-Throughput Crystallography Reveals Boron-Containing Inhibitors of a Penicillin-Binding Protein with Di- and Trivalent Binding Modes. *J. Med. Chem.*, 2021. 11379-11394 P.