

МКО-2021

- Памяти Николая Христовича Розова
- Программа
- Секции
- Основные даты
- Принятые доклады

О Конференции
Вопросы и ответы
Архив публикаций
Фотогалерея
О сайте
Контакты

Логин:
Пароль:

Запомнить

[Зарегистрироваться](#)



[Вопросы и ответы](#)

Доклады

Роль электронной делокализации в механизме гидролиза имипенема металло-β-лактамазами L1 и NDM-1

Левина Е.О., Хренова М.Г.¹, Цирельсон В.Г.³

МФТИ (ГУ), Россия, 141701, Долгопрудный, Институтский пер., 9, levina.eo@phystech.edu

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, 33 стр. 2, khrenova.maria@gmail.com

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1 стр. 3.

³РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, 125047, Москва, Миусская площадь, 9, vtsirelson@yandex.ru

Одним из наиболее распространенных механизмов антибиотикорезистентности является деградация β-лактамных антибиотиков β-лактамазами. Металло-β-лактамазы (МβL), содержащие в активном центре катионы Zn²⁺, являются представителями данного класса ферментов. Для изучения механизмов ферментативных реакций широко применяется комбинированный метод квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ), позволяющий описывать трехмерную структуру макромолекулярных комплексов и устанавливать энергетический профиль реакции. Нами предлагается расширение метода КМ/ММ за счет анализа новых дескрипторов химического связывания в активных центрах ферментов в ходе реакции.

Наш подход позволил выявить электронные эффекты, ответственные за различные механизмы гидролиза имипенема (антибиотик карбапенемового ряда) МβL L1 и NDM-1. Инактивация имипенема проходит за счет нуклеофильной атаки ОН⁻ с последующим расщеплением β-лактамного кольца. Однако финальная стадия гидролиза оказывается различной для этих ферментов: в случае L1 МβL образуется продукт с протонированным атомом азота 2,3-дигидро-пирольного кольца, в случае NDM-1 формируется кратная связь С=N в результате протонирования атома углерода в сопряженной системе N-C-C. Плотность тензора делокализации электронов (DTD) описывает 3D-вклад области пространства в окрестности точки γ в общую делокализацию электронов [1]. Распределение первого собственного значения DTD демонстрирует большую степень электронной делокализации в фрагменте N-C-C интермедиата, образующегося в ходе гидролиза NDM-1 МβL, и меньшую степень кратности С-С связи по сравнению с аналогичным комплексом с L1 МβL (уровень теории КМ(РВЕ0-D3/6-31G**)/ММ(AMBER)). Мы демонстрируем, что степень делокализации электронов в интермедиате на финальной стадии гидролиза является ключевым фактором, обуславливающим механизм реакции карбапенемов с различными МβL. Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 18-74-10056).

Литература

1. Levina E. O., Khrenova M. G., Astakhov A. A., Tsirelson V. G. Revealing electronic features governing hydrolysis of cephalosporins in the active site of the L1 metallo-β-lactamase // RSC Advances 10, 15, 2020. P. 8664-8676.

- [тезисы на русском языке \(PDF\)](#)

Материалы доклада

- [презентация](#)