

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОННОЙ ПЛОТНОСТИ И КЛЮЧЕВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА АНТИБИОТИКОВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗОЙ

Кривицкая А.В., Хренова М.Г.^{1,2}, Цирельсон В.Г.

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

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

²ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2

В данной работе представлены результаты исследования одного из механизмов резистентности бактерий - гидролиза β -лактамных антибиотиков металло- β -лактамазой. Имеющиеся данные по молекулярному моделированию механизма реакции гидролиза окрашенного субстрата цефалоспоринового ряда нитроцефина показывают, что стадия образования продуктов реакции из относительно стабильного интермедиата, является лимитирующей. Нами проведено детальное теоретическое изучение этой стадии процесса в стационарных точках поверхности потенциальной энергии для десяти антибиотиков цефалоспоринового ряда.

Модель для изучения механизма реакции построена на основе кристаллической структуры PDB ID: 2AIO L1 металло- β -лактамазы из *Stenotrophomonas maltophilia*. Равновесные геометрические конфигурации найдены комбинированным методом квантовой механики/молекулярной механики в варианте DFT(PBE0-D3/6-31G**)/AMBER. Далее квантово-механическая подсистема, включающая в себя субстрат, катионы цинка с координационными сферами, каталитический гидроксид анион, каталитическую аспарагиновую кислоту и аминокислотные остатки активного центра, рассматривалась в рамках квантово-топологической теории атомов в молекулах. В реакционно-активной области структур интермедиатов были найдены критические точки связи (КТС) электронной плотности. В качестве дескрипторов связывания в КТС применены значение электронной плотности, лапласиан электронной плотности, плотность электронной энергии, энергия водородной связи, порядок связи, параметры кривизны электронной плотности, а также длина связи (геометрическая характеристика). Построены зависимости значений выбранных дескрипторов от макроскопического (экспериментального) параметра стационарной кинетики Михаэлиса-Ментен реакции, которые показали монотонную зависимость для КТС, лежащей на линии связи N...N.

Таким образом, можно считать, что взаимодействие N...N является ключевым для исследуемой реакции. Предложенные характеристики этого взаимодействия можно использовать для предсказания констант скорости реакции гидролиза новых соединений цефалоспоринового ряда металло- β -лактамазой из *Stenotrophomonas maltophilia* при поиске новых негидролизующих или медленно гидролизующих антибиотиков.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 18-74-10056).