

СТЕРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА С МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗОЙ

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

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Ф-т естественных наук, каф. Квантовой химии, Россия, 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9, Тел.: (499) 978-87-40, E-mail: tominastya@gmail.com

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

²МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, г. Москва, Ленинские горы д. 1, стр. 3

В данной работе рассматриваются особенности взаимодействия антибиотиков цефалоспоринового ряда с активным центром металло- β -лактамазы в ходе реакции гидролиза. Интерес к тематике вызван нарастающей проблемой бактериальной резистентности, в частности, за счет гидролиза антибиотиков β -лактамазами. Ввиду крайней насущности проблемы, накоплен большой экспериментальный материал по стационарной кинетике реакции гидролиза цефалоспориновых соединений этими ферментами. Однако объяснение различий в каталитических свойствах родственных соединений остается актуальной задачей. В данной работе использованы данные о структуре переходного состояния лимитирующей стадии таких реакций и рассчитаны равновесные геометрические конфигурации аналогичных состояний для 10 соединений цефалоспоринового ряда. Структура переходного состояния лимитирующей стадии необычна: в ней образуется временная ковалентная связь O-H между переносимым протоном и атомом кислорода субстрата.

Для полученных равновесных геометрических конфигураций переходных состояний проанализированы распределения электронной плотности, а затем в рамках представлений теории функционала плотности рассчитаны электронные стерические характеристики активных центров.

Обнаружено, что стерические эффекты вносят количественно фиксируемый вклад в проявляемые макроскопические свойства и могут быть использованы для характеристики каталитических свойств новых цефалоспориновых соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-74-10056) с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.