

МЕХАНИЗМЫ РАЗРЫВА Р-О СВЯЗИ ОРГАНОФОСФАТОВ В АКТИВНЫХ ЦЕНТРАХ ФЕРМЕНТОВ

Мулашкина Т.И.¹, Кулакова А.М.¹, Хренова М.Г.²

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: mulashkinati@my.msu.ru

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Россия, 117997, Москва, ул. Косыгина, 4

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

Химические реакции, связанные с разрывом Р-О связей в эфирах фосфорной кислоты, имеют ключевое значение в биохимии: фосфорные эфиры нуклеозидов необходимы в биологических системах как составляющие ДНК, РНК и многих кофакторов и метаболитов. Кроме того, органофосфаты используют в бытовых целях в качестве пестицидов, гербицидов, пластификаторов, антипиренов и боевых отравляющих веществ.

Известно, что реакции разрыва Р-О связи могут происходить ступенчато с образованием устойчивого интермедиата, либо согласовано через переходное состояние. Кроме того, в зависимости от степени образования связи Р-О_{Nu} и расщепления Р-О_{LG} связи различают диссоциативный и ассоциативный механизмы. При диссоциативном механизме разрыв Р-О_{LG} связи предшествует образованию Р-О_{Nu} связи, а при ассоциативном механизме нуклеофильная атака предшествует разрыву Р-О_{LG}.

В данной работе, на основе десятка систем белковых молекул с нуклеозидфосфатами, был предложен критерий определения типа механизма без детального расчета всей реакции, а только по анализу электронной плотности в структуре фермент-субстратного комплекса.

Кроме того, в данной работе был подробно изучен ассоциативный механизм реакции гидролиза четырех органофосфатов в активном центре фосфотриэстераз. Фосфотриэстеразы – это бактериальные ферменты известные своей способностью гидролизовать органофосфаты, которые используются в качестве пестицидов, антипиренов и боевых отравляющих средств. В данной работе было проведено сравнение реакции гидролиза органофосфатов фосфотриэстеразами из двух различных бактерий: *Pseudomonas diminuta* (Pd-РТЕ) и *Sphingobium sp.* (Sb-РТЕ). Были показаны различия в механизмах реакции гидролиза органофосфатов в активных центрах двух фосфотриэстераз, которые обуславливают различную каталитическую активность данных ферментов по отношению органофосфатов с хорошими и плохими уходящими группами.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-73-20032).