

## АКТИВАЦИЯ КАРБАПЕНЕМОВ В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ ОХА-48

Кузнецов М.Е., Кривицкая А.В.<sup>1</sup>, Хренова М.Г.<sup>1</sup>

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: kuznetovme@my.msu.ru

<sup>1</sup>ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

$\beta$ -лактамы активно применяются в медицине в борьбе с патогенными бактериями. Данный класс антибиотиков действует на клеточную стенку бактерий. Одним из механизмов бактериальной резистентности к  $\beta$ -лактамам является выработка ферментов –  $\beta$ -лактамаз. Данные ферменты гидролизуют  $\beta$ -лактамное кольцо антибиотиков, тем самым инактивируя их.

У сериновых  $\beta$ -лактамаз в качестве нуклеофила в активном центре выступает кислород гидроксильной группы серина, который атакует карбонильный углерод  $\beta$ -лактамного кольца антибиотика, вследствие чего это кольцо раскрывается. Нуклеофильная атака происходит более благоприятно за счёт активации субстрата в активном центре. В сериновых  $\beta$ -лактамазах NH-группы треонина и каталитического серина взаимодействуют с кислородом карбонильного фрагмента  $\beta$ -лактамного кольца антибиотика, поляризуя связь C=O. Вследствие этих взаимодействий карбонильный углерод становится более электрофильным. Активация субстрата в активном центре может быть связана с конформационной подвижностью всего фермента.

В данной работе проведено сравнение динамики активного центра ОХА-48 с меропенемом и биапенемом. ОХА-48 – сериновая  $\beta$ -лактамаза класса D, обладающая высокой эффективностью гидролиза карбапенемов. Для анализа фермент-субстратных комплексов были проведены расчёты молекулярно-динамических траекторий с потенциалами КМ/ММ. Для анализа эффекта активации карбапенемов были рассмотрены ключевые расстояния в активном центре: расстояние нуклеофильной атаки и длины водородных связей в оксианионном центре. Данный метод не показал значимых отличий для исследуемых систем. Поэтому в дальнейшем были применены дескрипторы электронной плотности. Анализ лапласиана электронной плотности позволяет оценить активацию субстрата активным центром фермента и классифицировать структуры на реакционные и нереакционные. Такой подход позволил обнаружить различия между структурами комплексов: доля реакционных структур с меропенемом оказалась меньше (86%), чем с биапенемом (96%), что говорит о меньшей активации меропенема в активном центре и может быть причиной меньшей скорости его гидролиза.

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

### Литература

1. Krivitskaya, A.V.; Khrenova, M.G. Evolution of Ceftriaxone Resistance of Penicillin-Binding Proteins 2 Revealed by Molecular Modeling. // Int. J. Mol. Sci. 24(1), 176, 2023