

Аннотация Кривицкой А.В. по теме работы: «Молекулярное моделирование механизмов ферментативных реакций, связанных с бактериальной резистентностью к β -лактамам антибиотикам»

В работе проведено систематическое сравнение методов описания квантовой подсистемы при проведении расчётов профилей энергии Гиббса методом молекулярной динамики с комбинированными потенциалами квантовой механики / молекулярной механики на примере реакции гидролиза нитроцефина металло- β -лактамазой L1. Наилучшим образом согласуется с экспериментальными данными расчет методом Кона-Шэма с функционалом PBE0-D3. Установлены механизмы реакции гидролиза антибиотика имипенема металло- β -лактамазами L1 и NDM-1, и проведена интерпретация различного состава продуктов, наблюдаемая в эксперименте. Показано, что мутации в гене, кодирующем пенициллин-связывающий белок 2 из *Neisseria Gonorrhoeae*, влияют как на связывание цефтриаксона, так и на механизм его ацилирование, что объясняет экспериментально наблюдаемое изменение эффективного каталитического параметра k_2/K_S . Предложены уравнения, определяющие взаимосвязь рассчитываемых микроскопических параметров и экспериментально наблюдаемых свойств системы, для прогнозирования новых соединений: медленно гидролизующихся β -лактамовых антибиотиков и более эффективных ингибиторов класса органических бороновых кислот металло- β -лактамазы NDM-1.