

## ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ НА ГИДРОЛИЗ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ ФОСФОТРИЭСТЕРАЗЫ ИЗ PSEUDOMONAS DIMINUTA

Мулашкина Т.И., Кулакова А.М., Хренова М.Г.<sup>1</sup>

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: arxivova.ti@gmail.com

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

Исследования показывают, что использование фосфорорганических соединений в качестве пестицидов и антипиренов приводит к загрязнению воды и почвы. Одна из самых известных фосфотриэстераз, которая способна гидролизовать широкий спектр нейротоксичных фосфорорганических соединений – фосфотриэстераза из *Pseudomonas diminuta* (Pd-PTE). Активный центр фосфотриэстеразы Pd-PTE включает в себя два катиона d-металлов, которые взаимодействуют с мостиковым гидроксид-анионом, непосредственно участвующим в реакции гидролиза. Кроме того, катионы металлов координированы четырьмя остатками гистидина (His55, His57, His201, His230), аспаратом (Asp301), карбоксилированным остатком Lys169 и субстратом. В данной работе проводилось изучение механизма реакции гидролиза, а также анализ геометрических и электронно-плотностных критериев интермедиата реакции с целью оценки влияния заместителей уходящей группы на гидролиз различных органофосфатов в активном центре Pd-PTE.

В данном исследовании использовались подходы молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами [КМ(PBE0-D3/6-31G\*\*/LANL2DZ)/ММ(CHARMM)] и КМ/ММ-МД с добавлением смещающего потенциала методом зонтичной выборки. Квантовая подсистема включала в себя активный центр фосфотриэстеразы и органофосфат. Процесс гидролиза описывался двумя стадиями: нуклеофильная атака гидроксида-аниона с образованием интермедиата и отрыв уходящей группы для получения комплекса фермент-продукт. Для описания данных стадий в качестве координаты реакции были выбраны расстояния от фосфора до кислорода гидроксид-аниона (P-O<sub>H</sub>) и до кислорода уходящей группы (P-O<sub>RH</sub>), соответственно.

На основании анализа геометрических и электронно-плотностных критериев интермедиата реакции, а также полученной энергии Гиббса реакции гидролиза можно сделать вывод о низкой каталитической эффективности Pd-PTE для органофосфатов с уходящими группами с низкой нуклеофугностью.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФИ (проект № 21-33-70001).