

**Молекулярное моделирование механизма ингибирования пенициллин-связывающего белка 2 штамма 35/02 *Neisseria gonorrhoeae* антибиотиком цефтриаксоном**

**Научный руководитель – Хренова Мария Григорьевна**

***Еремينا Мария Юрьевна***

*Студент (бакалавр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биофизики, Москва, Россия

*E-mail: eremary98@mail.ru*

В последние годы отмечается особенно быстрый рост резистентности бактерий к широко применяемым антибиотикам, что вызывает обеспокоенность в сфере здравоохранения. В частности, в клинической практике за последнее десятилетие неоднократно выявлялись устойчивые штаммы возбудителя гонореи *Neisseria gonorrhoeae* к цефалоспорином расширенного спектра [1]. Недавние исследования позволяют установить связь между резистентностью к антибиотику цефтриаксону и мутациями в гене *penA*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 2 (РВР2) *N. gonorrhoeae*. Известно также, что замены Ala501 в РВР2 играют ключевую роль в формировании устойчивости. Механизм, с помощью которого мутации придают данной бактерии устойчивость к цефтриаксону, предположительно связан с изменением подвижности  $\beta_3$ - $\beta_4$  петли РВР2. Однако в литературе по мутантам Ala501 известны только константы скорости ацилирования второго порядка ( $k_2/K_s$ ) [2]. До сих пор остается неясным, что именно влияет на резистентность: скорость ацилирования, аффинность или и то, и другое. Прояснить этот вопрос возможно с помощью расчетов энергетических профилей реакции ацилирования и связывания.

Целью данного исследования явилось определение механизма устойчивости фермента РВР2 штамма 35/02 *N. gonorrhoeae* к антибиотику цефтриаксону и установление факторов, влияющих на возникновение резистентности, методами молекулярного моделирования.

Проведен расчет механизма ацилирования РВР2 из штамма 35/02 цефтриаксоном методом молекулярной динамики с квантово-механическими/молекулярно-механическими потенциалами (КМ/ММ/МД), а также расчет первой стадии реакции для пяти мутантов данного белка по Ala501. Рассмотрено строение фермент-субстратных комплексов всех соединений. Оценены геометрические факторы, определяющие активацию цефтриаксона белком, выявлено наличие реакционных структур по классификации карт Лапласиана электронной плотности. Построены энергетические профили связывания цефтриаксона с рассматриваемыми ферментами. Проведенные расчеты позволили оценить влияние мутаций на подвижность петли  $\beta_3$ - $\beta_4$ , а также сделать выводы о влиянии подвижности петли  $\beta_3$ - $\beta_4$  на связывание цефтриаксона с белками и на реакцию ацилирования.

#### **Источники и литература**

- 1) Tomberg J. et al. Alanine 501 mutations in penicillin-binding protein 2 from *Neisseria gonorrhoeae*: structure, mechanism, and effects on cephalosporin resistance and biological fitness // *Biochemistry*. – 2017. – Т. 56. – №. 8. – С. 1140-1150.
- 2) Singh A. et al. Mutations in penicillin-binding protein 2 from cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* hinder ceftriaxone acylation by restricting protein dynamics // *Journal of Biological Chemistry*. – 2020. – Т. 295. – №. 21. – С. 7529-7543.