

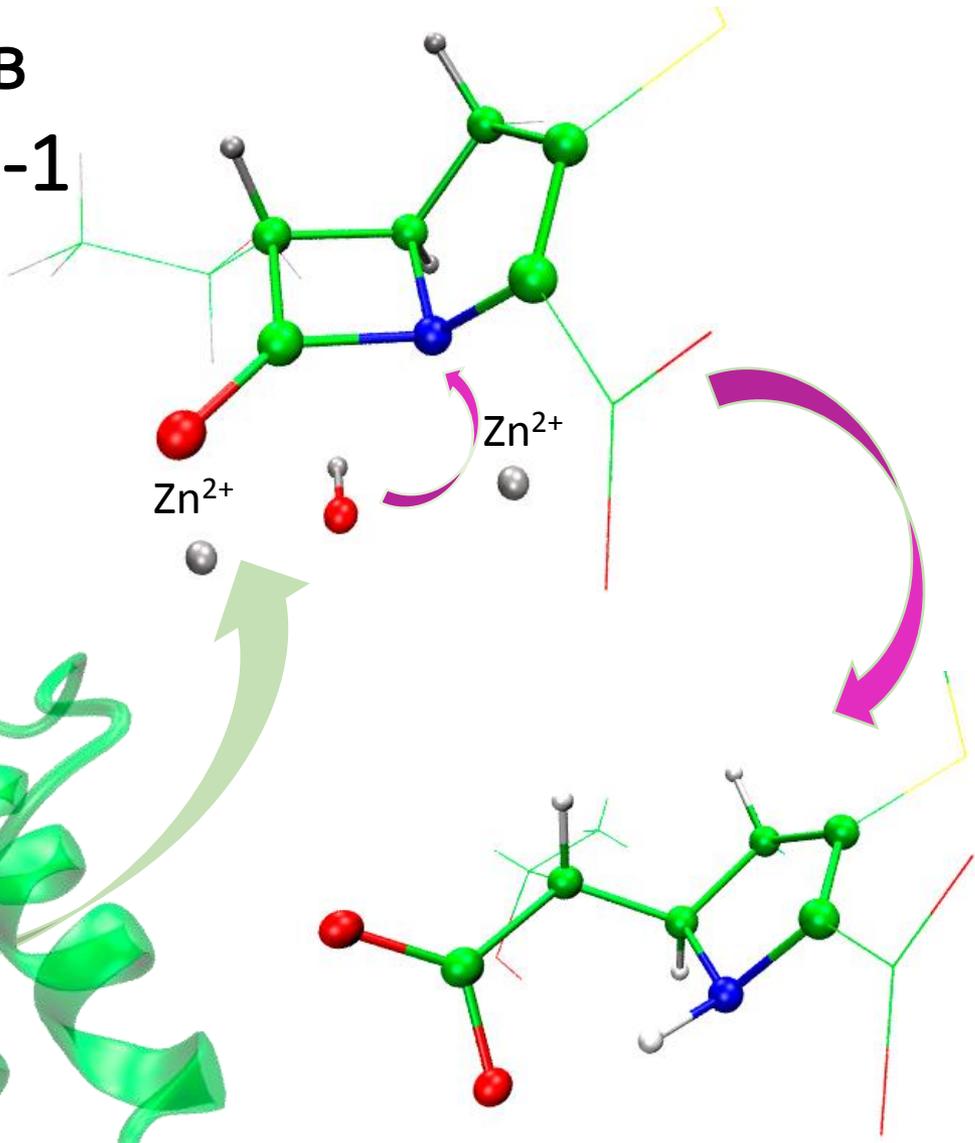
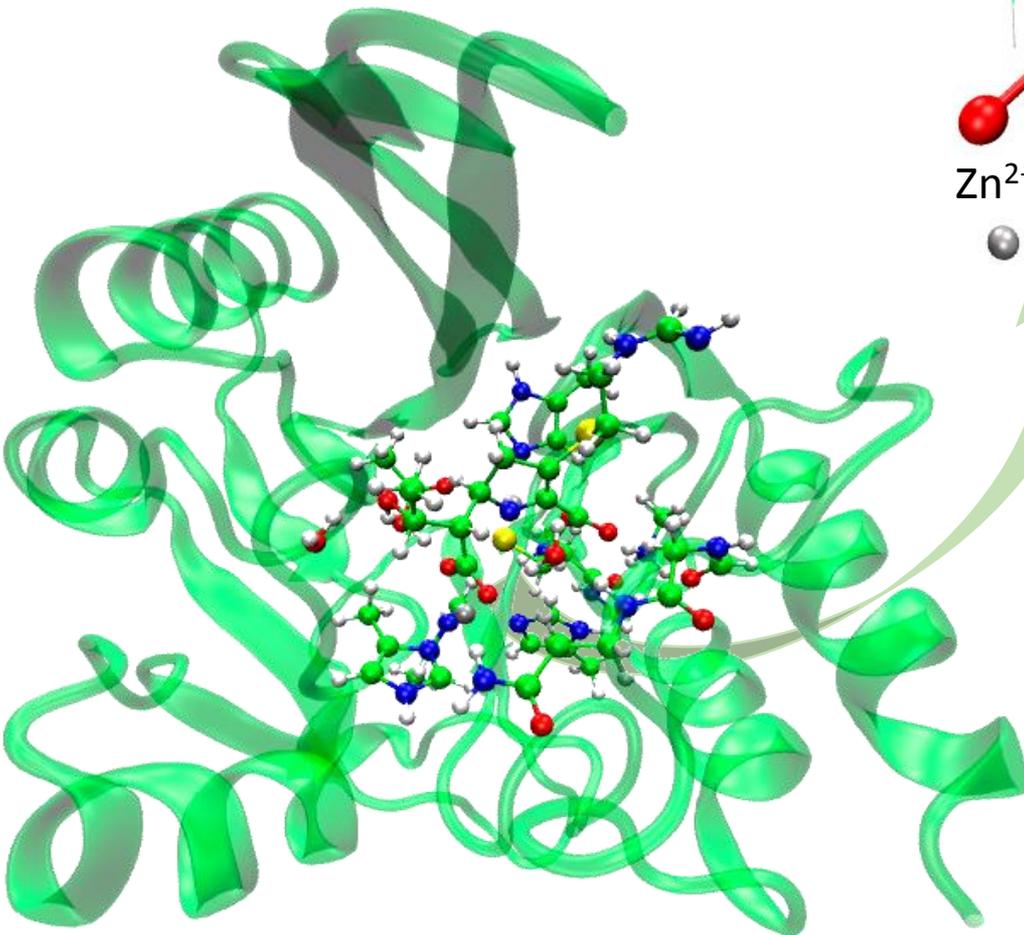
БОРОГОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИНГИБИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗЫ NDM-1

Кривицкая А.В., Хренова М. Г.¹

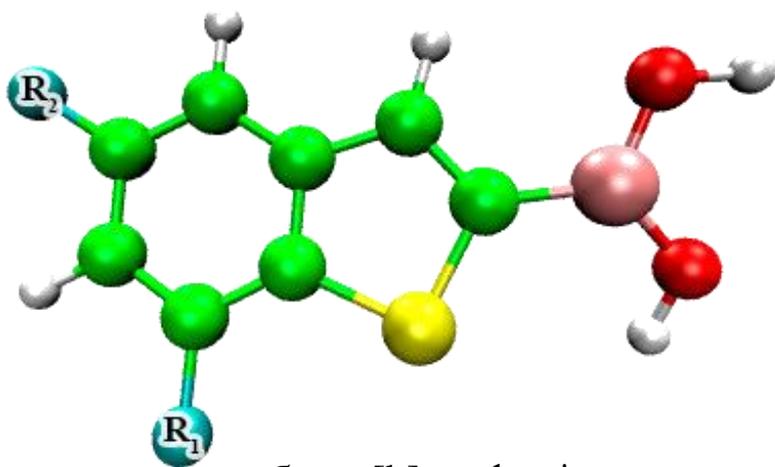
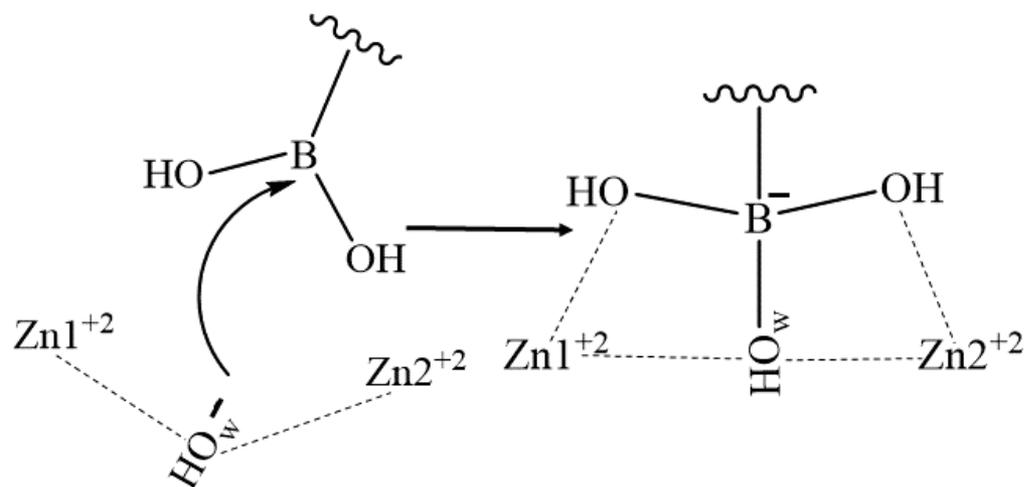
ФИЦ Биотехнологий РАН

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва,
Ленинские Горы, 1

Гидролиз имипенема в активном центре NDM-1



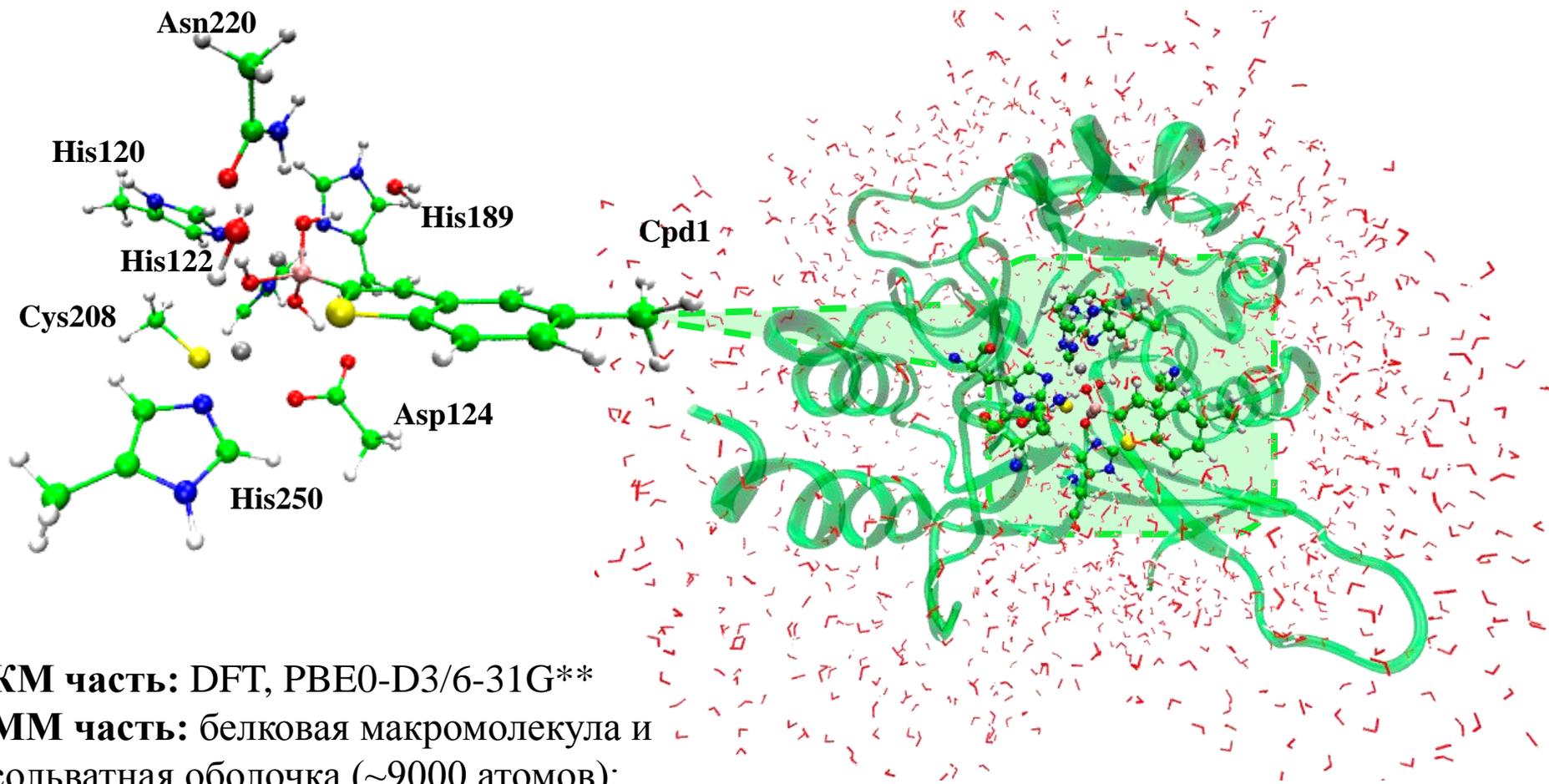
Борсодержащие ингибиторы



бензо[b]тиофен*

Cpd	R ₁	R ₂	IC ₅₀ , мкМ
1	CH ₃ -	H-	68,4
2	BrCH ₂ -	H-	64,6
3	H ₂ NCH ₂ -	H-	60,7
4	H-	(CH ₃) ₃ COOC-	35,7
5	H-	COO-	32,4

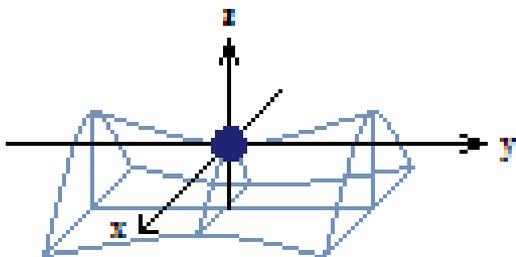
КМ/ММ моделирование



КМ часть: DFT, PBE0-D3/6-31G**

ММ часть: белковая макромолекула и
сольватная оболочка (~9000 атомов);
силовое поле AMBER

Квантово-топологическая теория атомов в молекуле



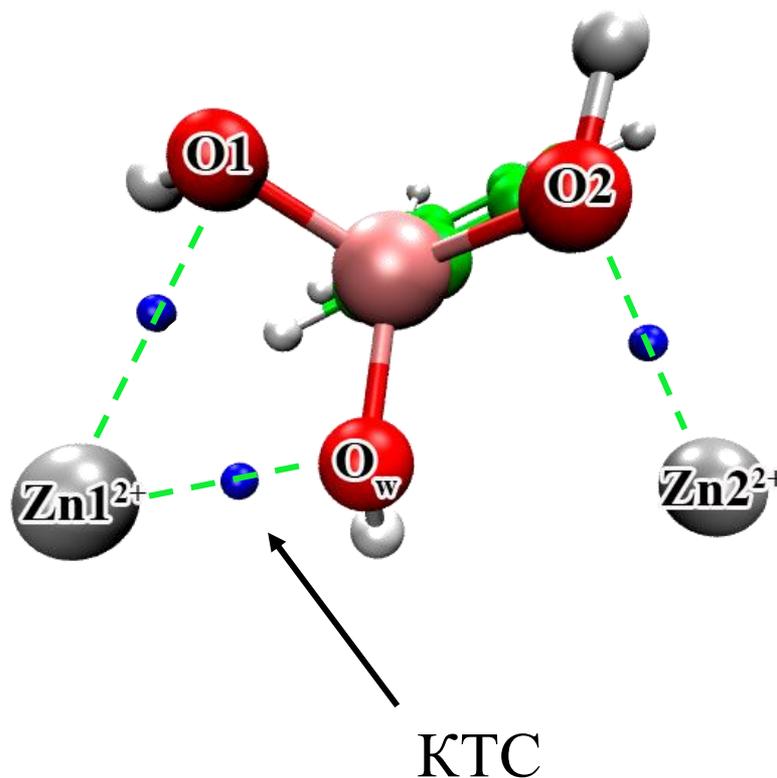
$\nabla\rho(r) = 0$ – критические точки градиента электронной плотности

КТС – критические точки связи

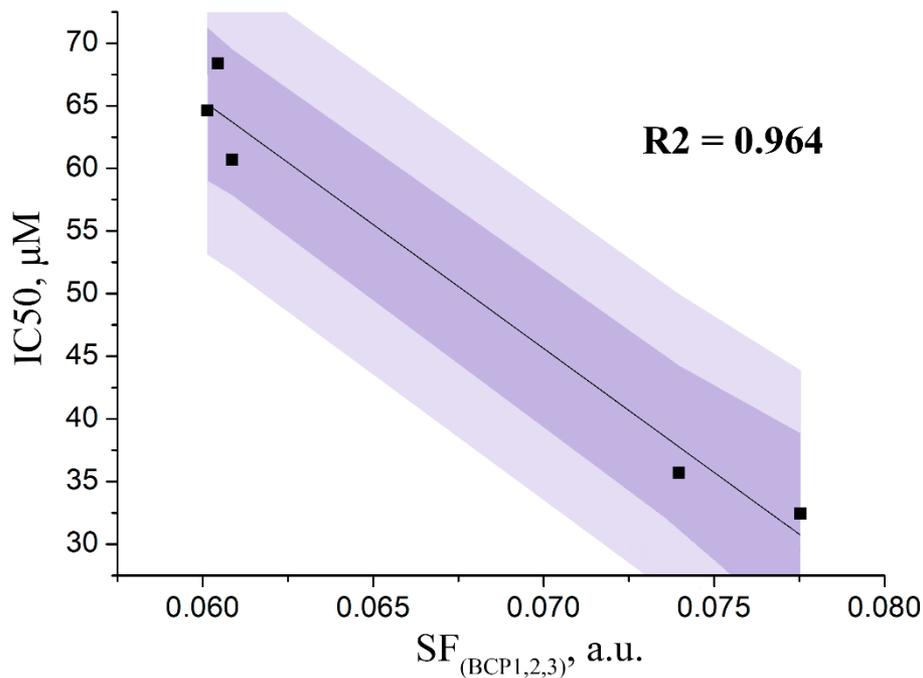
Функция влияния:

$$S(r, \Omega_i) = -\frac{1}{4\pi} \int_{\Omega_i} \frac{\nabla^2 \rho(r')}{|r - r'|} dr'$$

Ω_i – атомный бассейн согласно QTAIM



Уравнение QSPR



Дескрипторы_(KTC1,2,3)

R²

Электронная плотность

0.952

Лапласиан электронной
плотности

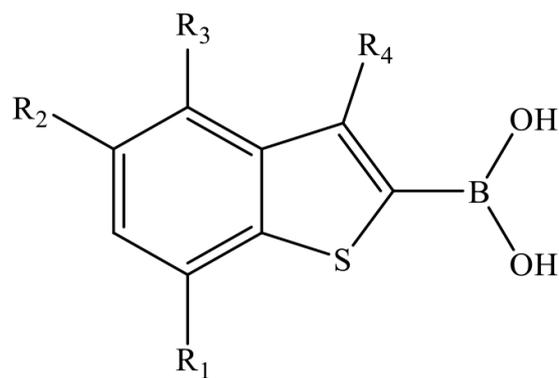
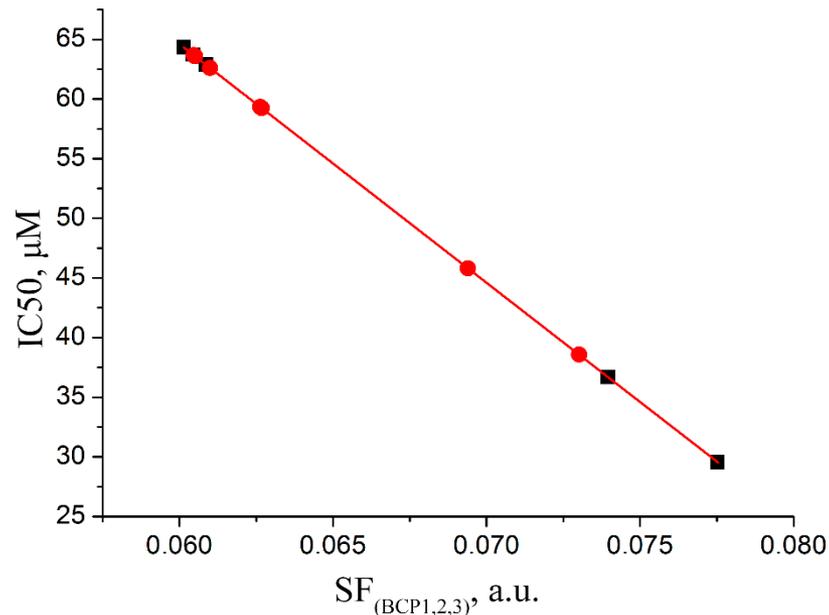
0.968

Функция влияния

0.964

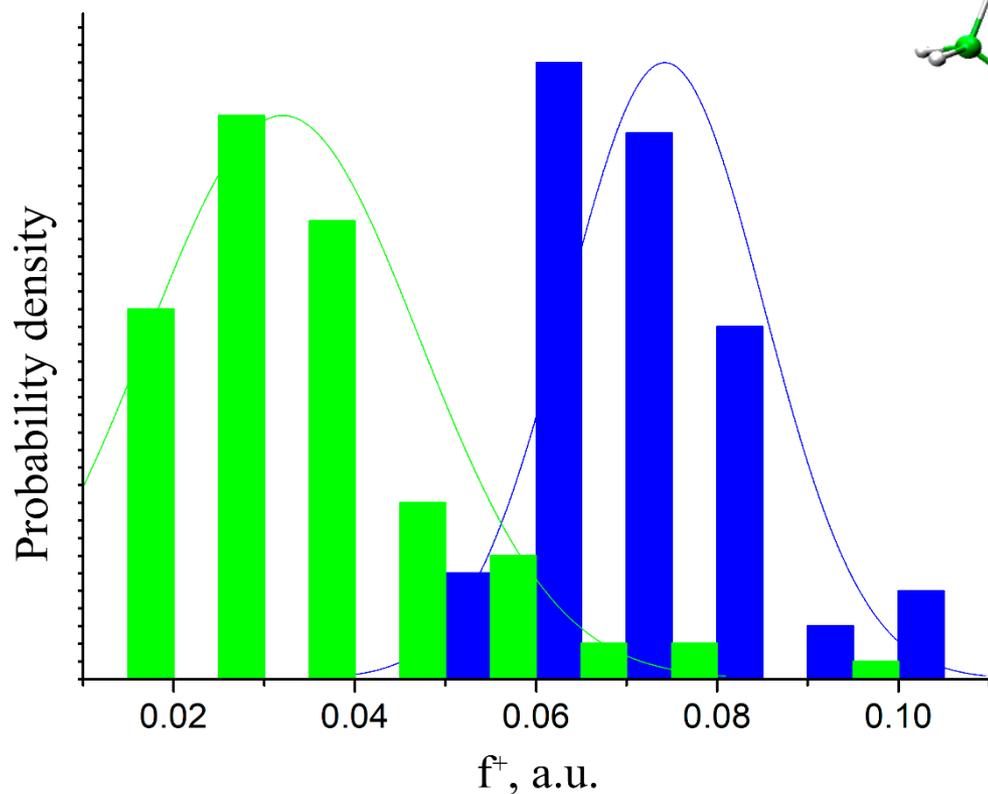
$$IC_{50} = (-1979 \pm 192) SF_{(KTC1,2,3)} + (184 \pm 13)$$

IC50 предлагаемых ингибиторов

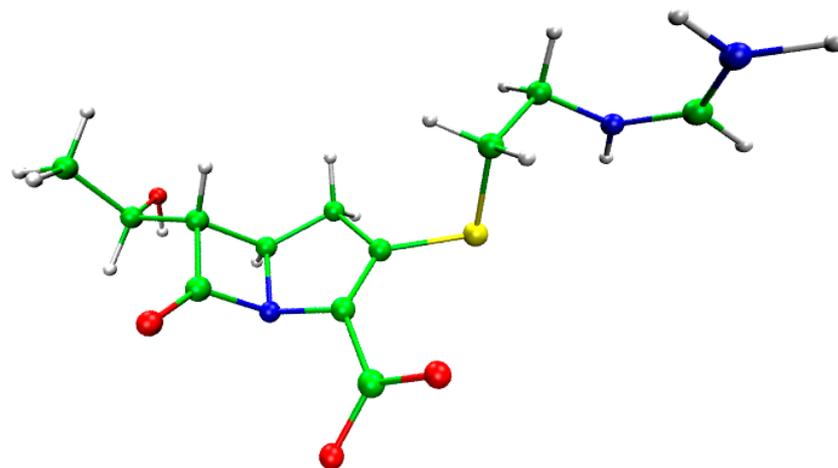


эксперимент		PubChem		моделирование	
cpd	R	cpd	R	cpd	R
1	R ₁ = CH ₃	6	R ₃ = F	11	R ₁ = CN
2	R ₁ = CH ₂ Br	7	R ₁ = CF ₃	12	R ₁ = NO
3	R ₁ = CH ₂ NH ₂	8	R ₂ = CF ₃	13	R ₁ = NO ₂
4	R ₂ = COOC(CH ₃) ₃	9	R ₄ = CF ₃	14	R _{1,2} = COO ⁻
5	R ₂ = COO ⁻	10	R ₄ = Cl	15	R ₁ = SO ₃ ⁻

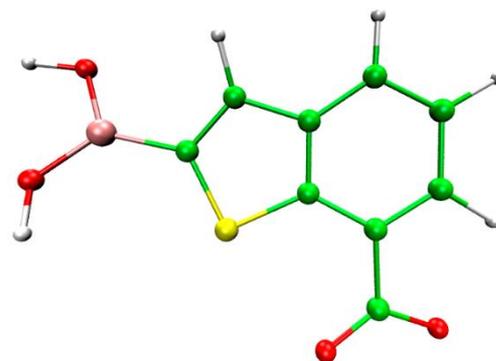
Электрофильность реакционных атомов



f^+ - индекс электрофильности Фукуи

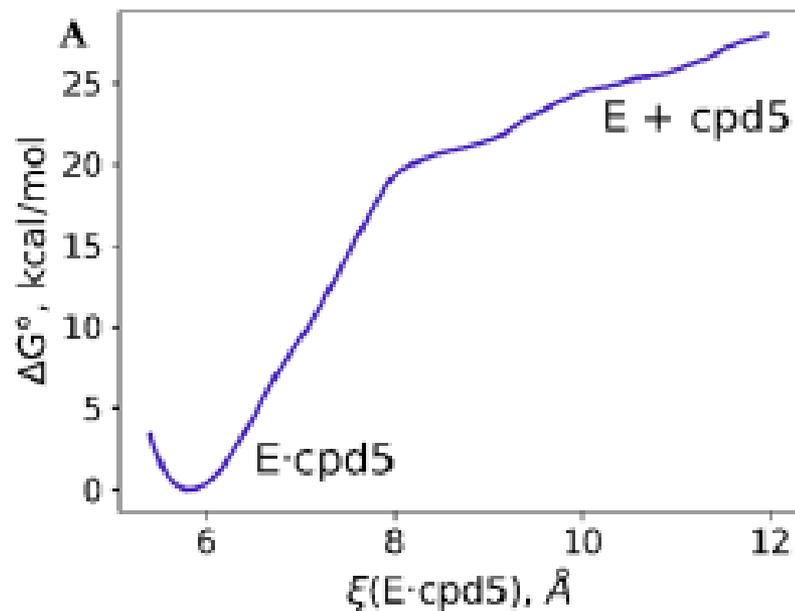


имипенем

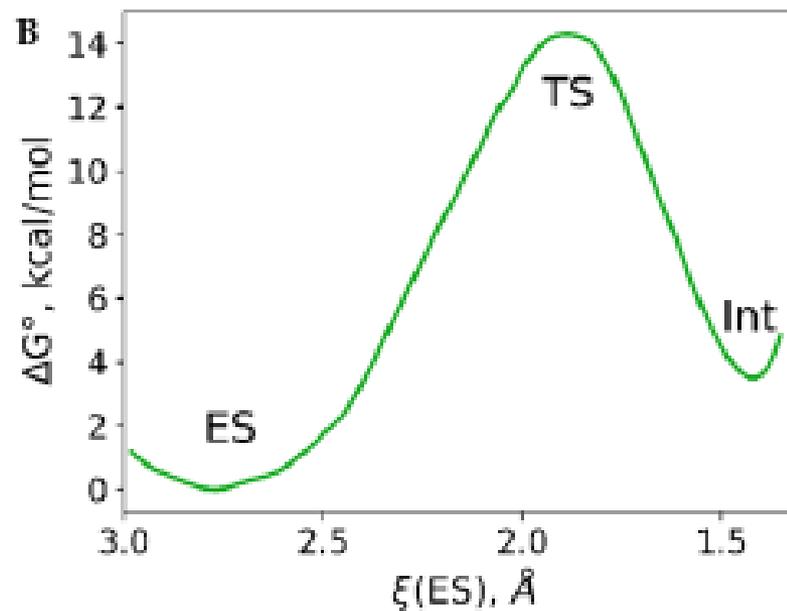


cpd5

Энергетический профиль нуклеофильной атаки



(Zn1...O1)+(Zn2...O2) и (Ow...B)

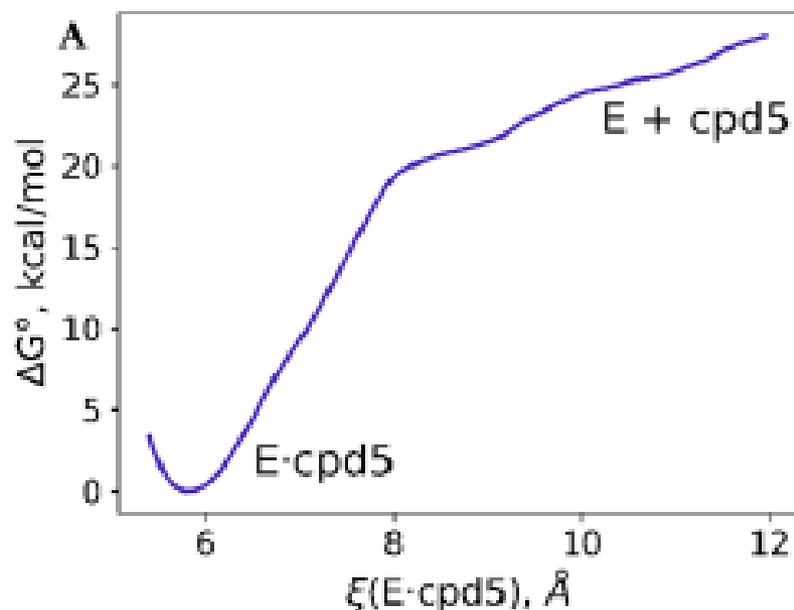


(Ow...C)

Выводы

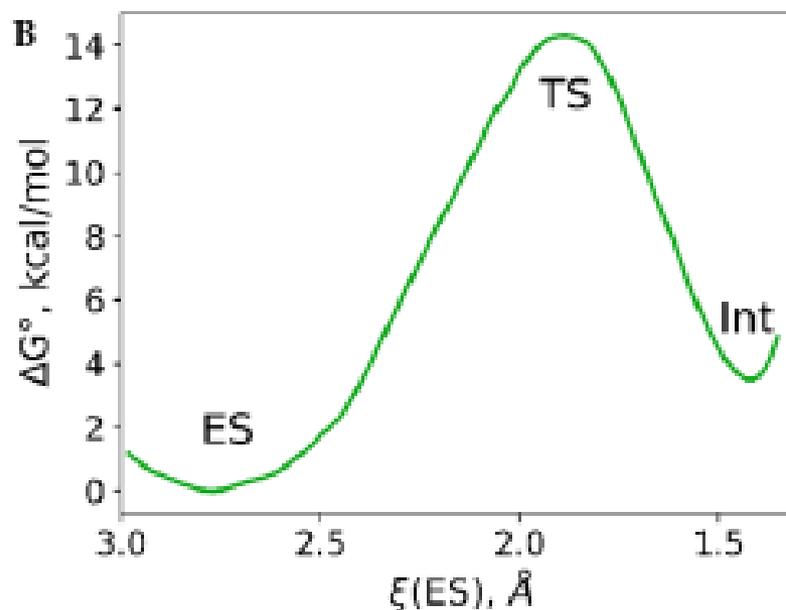
- Анализ набора структур показал, что ингибиторы на основе бензо[b]тиофена обладают величинами IC50 не менее 30 мкМ. Дальнейшее понижение IC50 возможно при замене остова таких соединений.
- Реакция нуклеофильной атаки бензо[b]тиофенового ингибитора каталитическим гидроксид анионом в активном центре фермента происходит самопроизвольно в результате связывания в активном центре фермента

Энергетический профиль нуклеофильной атаки



(Zn1...O1)+(Zn2...O2) и (Ow...B)

Центрирование от 5.3 до 10.4 Å с шагом 0.3 Å, от 10.5 до 10,8 Å с шагом 0.1 Å, от 11.0 до 11.4 Å с шагом 0.2 Å и 11.9 Å с ограничивающим потенциалом $K = 40$ ккал/(моль·Å²)



(Ow...C)

Центрирование 1.3, 1.5, 1.7, 1.9, 2.0, 2.1, 2.4, 2.6, 2.8 Å с $K = 40$ ккал/(моль·Å²)
Центрирование 1.7, 1.8, 1.9 Å с $K = 80$ ккал/(моль·Å²)
Центрирование 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1 Å с $K = 120$ ккал/(моль·Å²)