**Молекулярное моделирование реакции гидролиза органофосфатов в активном центре фосфотриэстеразы Sb-PTE**

***Мулашкина Т.И.1***

*Аспирант, 2 год обучения*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: mulashkinati@my.msu.ru*

Химическая структура органофосфатов представляет собой фосфатный центр, связанный с тремя различными органическими группами, одна из которых связанна наиболее лабильно и называется уходящей группой. В зависимости от строения уходящей группы можно различить органофосфаты с хорошими и плохими уходящими группами. Органофосфаты активно используются в производстве в качестве пестицидов и антипиренов, однако воздействие фосфорорганических соединений на человека представляет собой серьезную опасность. Известно, что использование фосфорорганических пестицидов и антипиренов приводит к загрязнению воды и почвы [1]. Одним из способов ликвидации этих загрязнений служит их гидролиз бактериальными ферментами – фосфотриэстеразами.

В связи с этим в данной работе проводилось изучение механизма реакции гидролиза органофосфатов в активном центре фосфотриэстеразы Sphingobium sp. (Sb-PTE), которая способна гидролизовать органофосфаты с любой уходящей группой [2]. Кроме того, был проведен анализ геометрических и электронно-плотностных критериев интермедиата реакции.

По данным рентгеноструктурного анализа активный центр фермента Sb-PTE включает в себя два катиона d-металлов, которые координированы четырьмя остатками гистидина (His258, His317, His389, His475), двумя глутаминовыми кислотами (Glu201, Glu407) и субстратом. Кроме того, трехмерная структура показывает, что оба катиона металла взаимодействуют с мостиковым гидроксид-анионом, который непосредственно участвует в реакции гидролиза.

В данной работе были проведены расчеты молекулярной динамики с потенциалами комбинированного метода квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ): для геометрических оценок – без добавления смещающего потенциала, для построения профиля – с добавлением смещающего потенциала методом зонтичной выборки. В обоих случаях, активный центр фосфотриэстреазы и органосфофат описывались неограниченным методом теории функционала плотности: функционал PBE0 с дисперсионной поправкой D3 и базис 6-31G\*\*, для описания катионов металлов использовался псевдопотенциал LANL2DZ. Для описания ММ-подсистемы использовали силовое поле CHARMM. Процесс гидролиза описывался двумя стадиями: нуклеофильная атака гидроксида-аниона с образованием интермедиата и отрыв уходящей группы для получения комплекса фермент-продукт.

Таким образом, был определен механизм реакции гидролиза органофосфатов в активном центре Sb-PTE, а также проведен геометрический и электронно-плотностной анализ структур интермедиатов.

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

**Литература**

1. Polyakova, O. V.; Artaev, V. B.; Lebedev, А. T. Priority and Emerging Pollutants in the Moscow Rain. // Science of the Total Environment 2018, 645, 1126–1134.

2. Xiang, D. F.; Bigley, A. N.; Ren, Z.; Xue, H.; Hull, K. G.; Romo, D.; Raushel, F. M. Interrogation of the Substrate Profile and Catalytic Properties of the Phosphotriesterase from Sphingobium Sp. Strain TCM1: An Enzyme Capable of Hydrolyzing Organophosphate Flame Retardants and Plasticizers. // Biochemistry 2015, 54 (51), 7539–7549.