



Антибиотики и факторы бактериальной резистентности к ним II

11-12 ноября 2024

Сборник тезисов
и программа
школы-конференции

Москва • ИМБ РАН

**Антибиотики
и факторы
бактериальной
резистентности к ним**

II

11-12 ноября 2024

Сборник тезисов
и программа
школы-конференции

Москва • ИМБ РАН

Влияние циклодекстрина на сайт связывания и эффективность взаимодействия нового препарата фторхинолонового ряда с альбумином

И.Г. Колмаков^{1,2}, М.Д. Рязанова¹, А.А. Скуредина¹, Д.А. Гришин¹, Е.К. Белоглазкина¹,
Е.В. Кудряшова¹

¹Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва;

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Москва.

e-mail: ikolvilya@outlook.com

Интенсивное возникновение резистентных патогенов к противомикробным препаратам представляет серьёзную угрозу для глобальной системы здравоохранения. Появление устойчивости говорит о необходимости в разработке новых препаратов, например, производных фторхинолонов (ФХ) и исследовании их свойства, например, растворимости и способов доставки к мишеням. Для увеличения растворимости липофильных препаратов часто используют циклодекстрины (ЦД). Для новых лекарственных форм особенно важно исследовать не только физико-химические свойства, но и биологические, например, в случае внутривенного введения связывание с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА), основной компонент плазмы крови (см. рис. 1).

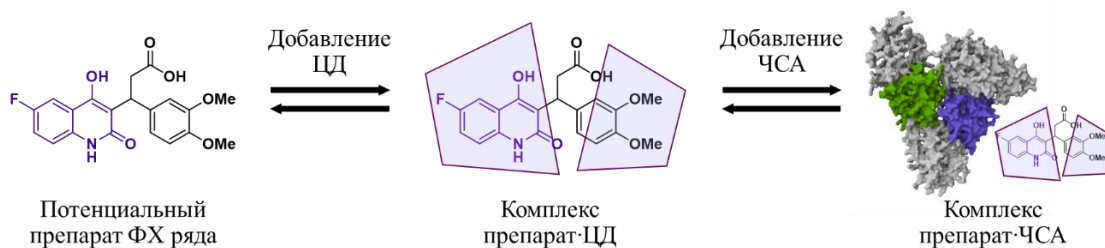


Рис. 1. «Образование комплекса препарат·ЦД и его дальнейшее связывание с ЧСА»

В ходе работы исследовали растворимость нового препарата ФХ ряда и его комплекса с ЦД *shake-flask* методом в физиологических условиях (рН 2.0 или 7.4). С помощью ИК-спектроскопии и координат Скетчарда определили константы диссоциации и тип кооперирования (некооперативное связывание). Кроме того, с помощью ИК и ¹H ЯМР-анализа предположили структуру комплекса (см. рис. 1). Для соединения и его комплекса с ЦД также получили значения констант Штерна-Фольмера для при взаимодействии лекарственной формы с ЧСА (см. рис. 2).

Система	рН	Растворимость, мкг/мл
ФХ	7.4	640±45
ФХ+ЦД	7.4	997±86
ФХ	2.0	1.2±0.1
ФХ+ЦД	2.0	1.5±0.2

Константы диссоциации:

$$K_{d1} = (5.8 \pm 0.8) \cdot 10^{-4} M$$

$$K_{d2} = (2.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-3} M$$

Константы Штерна-Фольмера:

$$K_{SV}(\text{ФХ} + \text{ЧСА}) = (67.8 \pm 6.7) \cdot 10^3 M^{-1}$$

$$K_{SV}(\text{комплекс} + \text{ЧСА}) = (45.6 \pm 6.3) \cdot 10^3 M^{-1}$$

Рис. 2. «Результаты исследования растворимости, K_d и K_{SV} »

Помимо этого, определён сайт связывания препарата в ЧСА методом конкуренции с сайт-специфическими лекарственными молекулами: бромфенолового синего (специфичен к сайту I) и ибупрофена (специфичен к сайту II). Установлено, что синтезированный препарат проявляет аффинность только к сайту I в ЧСА, при этом ЦД не изменяет сайт связывания препарата.