



VI Міжнародна науково-практична
конференція

ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ

27 березня 2026 р.
м. Харків, Україна

Ізомеризація фторхінолонового каркасу як фактор зміни механізму зв'язування з бактеріальними топоізомеразами

¹Євсєєва Л. В., ^{1,2}Василишин Р. Я., ³Коваль Н. В., ¹Дорошенко А. О.,
^{1,5}Чебанов В. А., ⁴Георгіянц В. А., ¹Коваленко С. М.

¹Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²Research and Production Enterprise, «I.F. LAB», Kyiv, Ukraine

³ТОВ «Хімічна компанія «Сполука»», м. Київ, Україна

⁴Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

⁵Інститут хімії функціональних матеріалів НТК «Інститут монокристалів» НАН України,
м. Харків, Україна
kovalenko.sergiy.m@gmail.com

Зростання стійкості бактерій до антибіотиків, зокрема до фторхінолонів, є глобальною загрозою охороні здоров'я та обумовлює необхідність пошуку нових підходів до створення антибактеріальних агентів із альтернативними механізмами дії.

Антибактеріальна активність фторхінолонів реалізується через інгібування бактеріальних топоізомераз II типу (ДНК-гірази та топоізомерази IV). На молекулярному рівні їх дія опосередковується кетокарбоксильним фармакофором C3/C4, який забезпечує формування координаційного потрійного комплексу «топоізомераза–фторхінолон–ДНК» за участю некаталітичного іона Mg^{2+} в активному центрі ферменту (так званий водно-магнієвий місток). Цей механізм є вразливим до мутацій у бактеріальних топоізомеразах: точкові заміни амінокислотних залишків (зокрема серину) порушують координацію Mg^{2+} , що перешкоджає формуванню стабільного водно-магнієвого містка, що, як наслідок, знижує ефективність зв'язування антибіотика.

У нашому дослідженні розглянуто перспективу ізомерних структурних аналогів фторхінолонових антибіотиків — ізохінолонів, у яких реалізовано перехід від класичного хінолонового скафолду до ізохінолонового, що супроводжується зміною топології карбоксильної групи та атома азоту.

Структурна ізомеризація хінолонового каркасу змінює геометрію фармакофору та може унеможливити класичне Mg^{2+} -залежне зв'язування, відкриваючи шлях до альтернативних механізмів взаємодії з ферментом.

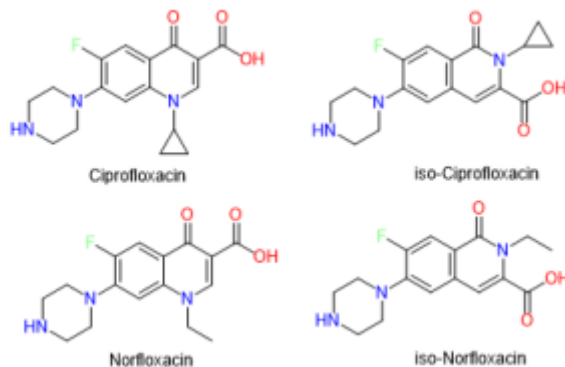


Рис. 1. Структурні формули фторхінолонових антибіотиків та їх ізомерів.

Основні результати та висновки. Проведено молекулярний докінг фторхінолонів та їх ізомерних форм із використанням 3D кристалічних структур бактеріальних топоізомераз (PDB: 2XKK, 5BS8 та ін.), включаючи моделі з різними режимами зв'язування інгібіторів. У Mg^{2+} -залежних сайтах класичні фторхінолони демонструють кращі параметри зв'язування (Affinity, Interaction Energy, Binding Enthalpy), ніж їх ізоформи. Це підтверджує, що ізомеризація порушує утворення водно-магнієвого містка. У комплексах з альтернативними інгібіторами (не фторхінолової природи, PDB: 8QQI, 9KGT) ізоформи (Isosparfloxacin, Isomoxifloxacin) показують порівнянні або кращі енергії взаємодії, ніж класичні фторхінолони.

Отримані результати свідчать про втрату здатності ізоформ фторхінолонів до утворення класичного Mg^{2+} -залежного механізму зв'язування. Ізохінолоновий скафолд здатен реалізовувати альтернативні режими інгібування бактеріальних топоізомераз, що може розглядатися як підґрунтя для розробки нових інгібіторів топоізомераз, здатних долати резистентність до фторхінолонів.

Дослідження виконані за підтримки гранту Міністерства освіти і науки України 0126U001147 «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг антимікробної активності інноваційних аналогів фторхінолонів для подолання антибіотикорезистентності у патогенних мікроорганізмів».