

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНОГО NBD-ВАНКОМИЦИНА И АНАЛИЗ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКОЙ МИКРООРГАНИЗМОВ

Фалетров Я.В.^{1,2}, Глинская Л.И.², Барановская А.В.², Шкуматов В.М.^{1,2}

¹НИИ физико-химических проблем БГУ, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь.

Ванкомицин (vancomycinum, ВАН) – антибиотик из группы трициклических гликопептидов, выделенный из *Amycolatopsis orientalis*. Механизм действия ВАН в отношении грамположительных бактерий обусловлен его способностью ингибировать биосинтез клеточной стенки путем образования стабильных комплексов с С-концевыми дипептидными остатками пептидогликана D-Ala-D-Ala [1]. Использование флуоресцентно-меченных производных ВАН позволяет наблюдать специфическую флуоресценцию клеточной стенки бактерий, а также области деления клеток из-за протекания в ней активного биосинтеза пептидогликана [2-4].

Нами было получено флуоресцирующее производное ВАН, NBD-ВАН, путем модификации ВАН реагентом 7-нитробензофуразан-4-ил хлоридом (NBD-Cl) с помощью оригинальной методики, включающей изначальную реакционную смесь диметилсульфоксид/ацетонитрил с петролейным эфиром, позволяющим высаживание продукта и его отмывку от избытка NBD-Cl и ряда побочных продуктов. Чистота и идентичность продукта была подтверждена с помощью ТСХ ($R_f = 0,3$ против $R_f = 0$ для SiO_2 /ацетон:уксусная кислота 4:1) и масс-спектрометрии с сигналом m/z 1612 и 1777, что соотносится с ионом положительной ионизации моно- и ди-NBD-производного соответственно вследствие наличия двух аминогрупп в составе ванкомицина.

Методом эпифлуоресцентной конфокальной микроскопии показано, что NBD-ВАН сохраняет способность подавлять рост грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* с эффективностью немодифицированного аналога, а также способен осуществлять связывание с мембраной или клеточной стенкой дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, что ранее не описано для других известных флуоресцирующих производных ванкомицина. Механизмы этого взаимодействия будут детально изучены в дальнейшей работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ № г.р. 20210560.

Библиографические ссылки

1. Pedro M. Pereira, Sergio R. Filipe, Alexander Tomasz et. al. Fluorescence Ratio Imaging Microscopy Shows Decreased Access of Vancomycin to Cell Wall Synthetic Sites in Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 51. P. 3627-3633.
2. Lu Miao, Weiwei Liu, Qinglong Qiao et. al. Fluorescent antibiotics for real-time tracking of pathogenic bacteria // J. Pharm. Anal. 2020. Vol. 10. P. 444-451.
3. J.N. Louvet, C. Carrion, T. Stalder et. al. Vancomycin sorption on activated sludge Gram⁺ bacteria rather than on EPS; 3D Confocal Laser Scanning Microscopy time-lapse imaging // Water Res. 2017. Vol. 124. P. 290-297.
4. Ling Gui Ning, Shuai Wang, Xue Feng Hu et. al. Vancomycin-conjugated polythiophene for the detection and imaging of Gram-positive bacteria // J. Mater. Chem. B. 2017. Vol. 5. P. 8814-8820.