

Термодинамический анализ взаимодействия абиратерона ацетата с сывороточным альбумином человека

УО «Белорусский государственный технологический университет»,
Минск, Республика Беларусь

В медицинской практике абиратерона ацетат применяют для лечения метастатического рака предстательной железы. Абиратерона ацетат, как и многие другие гидрофобные соединения, транспортируется по кровяному руслу в виде комплекса с сывороточным альбумином человека (САЧ) [1]. Взаимодействие лигандов с САЧ характеризуется константой связывания (K_b) и сопровождается изменением свободной энергии (ΔG), энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS). Термодинамические параметры позволяют определить движущие силы комплексообразования. При связывании лигандов в белковых макромолекулах происходят конформационные перестройки, приводящие к тушению собственной триптофановой флуоресценции [2].

Цель – Термодинамический анализ взаимодействия абиратерона ацетата с САЧ.

Материалы и методы. В работе использовали раствор САЧ (7,5 мкМ) в фосфатном буферном растворе (1 мМ; pH 7,5) и раствор абиратерона ацетата (1 мМ) в метаноле. Спектры флуоресценции белка в отсутствие и присутствии абиратерона ацетата (8, 12, 16, 20, 24, 28, 32 мкМ)

регистрировали в диапазоне длин волн 290–450 нм при $\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм на спектрофлуориметре FP-8500 (Jasco, Япония). Измерения проводили при температурах 15°C, 25°C и 35°C. Константу связывания абиратерона ацетата с САЧ определяли из уравнения Штерна-Фольмера в логарифмическом виде. Термодинамические параметры рассчитывали по уравнениям Вант-Гоффа и Гиббса [3].

Результаты. При добавлении абиратерона ацетата к раствору САЧ наблюдали концентрационное тушение собственной флуоресценции белка со смещением максимума полосы испускания в область меньших длин волн с 339 нм до 336 нм. Гипсохромный сдвиг полосы испускания, вызванный увеличением гидрофобности микроокружения остатков триптофана, указывает на конформационные изменения структуры белковой макромолекулы [4]. Значения K_b , полученные при 15°C, 25°C и 35°C, имеют порядок 10^4 M^{-1} и свидетельствуют об относительно невысокой прочности образующегося комплекса. Анализ температурной зависимости константы связывания показал, что процесс образования комплекса абиратерона ацетатом с САЧ протекает самопроизвольно ($\Delta G < 0$) с поглощением теплоты ($\Delta H > 0$) и сопровождается увеличением степени беспорядка системы ($\Delta S > 0$) в результате снижения плотности упаковки белковой макромолекулы вследствие конформационных изменений структуры. В соответствии с [5] положительные значения ΔH и ΔS свидетельствуют о том, что комплексообразование происходит за счет гидрофобных взаимодействий.

Заключение. Термодинамический анализ позволил получить сведения о природе межмолекулярных сил взаимодействия абиратерона ацетата с альбумином.

Литература

1. Han, C. S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer / C. S. Han, R. Patel, I. Y. Kim // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 967–975.
2. Interaction between alizarin and human serum albumin by fluorescence spectroscopy / F. Ge [et al.] // *Anal. Sci.* – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 79–84.
3. Biophysical study on the interaction between eperisone hydrochloride and human serum albumin using spectroscopic, calorimetric, and molecular docking analyses / G. Rabbani [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 1656–1665.
4. Лазовская, О. И. Тушение триптофановой флуоресценции сывороточного альбумина человека под действием абиратерона ацетата / О. И. Лазовская, В. Н. Леонтьев // *Технология органических веществ: материалы 84-ой науч.-техн. конф. проф.-преп. состава, науч. сотр. и асп., Минск, 3–14 фев. 2020 г.* / Белорус. гос. технол. ун-т; отв. ред.: И. В. Войтов. – Минск, 2020. – С. 294–296.
5. Ross, P. D. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability / P. D. Ross, S. Subramanian // *Biochemistry.* – 1981. – Vol. 20, № 11. – P. 3096–3102.