

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
**БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
**Кафедра микробиологии**

**ОСКИРКО**  
Елизавета Викторовна

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ**  
**МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ**  
**НУКЛЕОЗИДОВ**

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:  
кандидат химических наук, доцент  
Д.О. Герловский

Минск, 2021

## АННОТАЦИЯ

Дипломная работа содержит 87 страниц, 35 рисунков, 7 таблиц и 53 источника литературы.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ, АНАЛОГИ ПРИРОДНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ, ПРЕПАРАТИВНЫЕ ФОРМЫ, КОНЬЮГАТЫ, ЛИПОСОМЫ, МИЦЕЛЛЫ, ЯМР-спектры, КОЭФФИЦИЕНТЫ МОЛЯРНОЙ ЭКСТИНЦИИ.

*Объекты исследования:* бактерии *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, водоросли *Chlorella sp.* и грибы *Candida sake* и *Candida utilis*; аналоги природных нуклеозидов, фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин.

*Цель:* изучить антимикробную активность модифицированных аналогов природных нуклеозидов.

*Методы исследования:* диффузия вещества в агарозный гель, построение кривой роста, метод выделения фосфолипидов, спектрофотометрические.

Проведен поиск биологически активных соединений среди производных компонентов нуклеиновых кислот (нуклеозиды, нуклеотиды).

1) На основе определенных физико-химических характеристик нуклеозидов сделали вывод, что их коэффициенты молярной экстинкции лежат в пределах от 5134 моль\*см (5-йод-дезоксисуридин) до 40079 моль\*см (1-(4-ангидро-b-D-психофуранозил)-тимин), а их максимумы поглощения находятся в ультрафиолетовой области (от 151 нм (3'-амино-2',3'-дидезокси-N6-бензиладенозин) до 347 нм (1-(4-ангидро-b-D-психофуранозил)-тимин)).

2) Изучена антимикробная активность модифицированных аналогов природных нуклеозидов. Наиболее активными веществами по отношению к исследуемым микроорганизмам являются следующие вещества: 2,6-диаминопурин рибозид, 6-бензиламинопурин рибозид, 5-бромуридин, бривудин, кладрибин, меларабин, неларабин. Из перечисленных веществ преобладают пуриновые нуклеозиды. Вещества, имеющие в своих заместительных группировках галогены (бром, фтор, хлор) показали значительную антимикробную активность по сравнению с веществами, не имеющими данные заместители.

3) Определена минимальная ингибирующая концентрация веществ 2-хлор-аденозин и 2-фтор-аденозин. Эти вещества являются более эффективными, чем коммерческий препарат «Альфа Нормикс», поскольку минимальная ингибирующая концентрация для «Альфа Нормикса» составляет 32 мкм/мл, а для 2-хлор-аденозина и 2-фтор-аденозина – 0,022 мкм/мл.

4) Показана способность конъюгатов ДМФ-5-бром-аденозин и фосфатидилацикловира образовывать надмолекулярные формы организации (липосомы и мицеллы).

5) Разные препаративные формы синтезированных конъюгатов фосфолипидов с аналогами природных нуклеозидов (мицеллы, липосомы) имеют различное влияние на рост тест-культуры. При исследовании изменения роста культуры *Escherichia coli* в присутствии 5-бром-аденозина определено, что конъюгат ДМФ-5-бромаденозин в мицеллярной форме значительно задерживает рост исследуемой тест-культуры по сравнению с липосомальной формой вещества и исходным веществом. Липосомы с фосфатидилацикловирином в значительной степени подавляют рост культуры *Staphylococcus aureus* в отличие от фосфатидилацикловира в мицеллярной форме и ацикловира.

**МІНІСТЭРСТВА АДУКАЦЫІ РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**  
**БЕЛАРУСКІ ДЗЯРЖАЎНЫ ЎНІВЕРСІТЭТ**  
**БІЯЛАГІЧНЫ ФАКУЛЬТЭТ**  
**Кафедра мікрабіялогіі**

АСКІРКА  
Лізавета Віктараўна

**АНТЫМІКРОБНАЯ АКТЫЎНАСЦЬ МАДЫФІКАВАННЫХ**  
**АНАЛАГАЎ ПРЫРОДНЫХ НУКЛЕАЗІДАЎ**

Анатацыя да дыпломнай работы

Навуковы кіраўнік:  
кандыдат хімічных навук,  
дацэнт Д.А. Гярлоўскі

Мінск, 2021

## АНАТАЦЫЯ

Дыпломная работа, 87 старонак, 35 малюнкаў, 7 табліц, 53 крыніцы.

АНТЫМІКРОБНАЯ АКТЫЎНАСЦЬ, АНАЛАГІ ПРЫРОДНЫХ НУКЛЕАЗІДАЎ, ПРЭПАРАТЫЎНЫЯ ФОРМЫ, КАНЬЮГАТЫ, ЛІПАСОМЫ, МІЦЭЛЫ, ЯМР-спектры, КАЭФІЦІЕНТЫ МАЛЯРНАЙ ЭКСТЫНЦЫІ.

*Аб'екты даследавання:* бактэрыі *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, водарасць *Chlorella sp.* і грыбы *Candida sake* і *Candida utilis*, аналагі прыродных нуклеазідаў, фасфатіділхалін, фасфатіділэтаноламін.

*Мэта:* даследаваць антымیکробную актыўнасць аналагаў прыродных нуклеазідаў.

*Метады даследавання:* дыфузія прэпарата ў агарозны гел, пабудова крывой росту, метады выдзялення фасфаліпідаў, спектрафотаметрычныя метады.

Праведзен пошук біялагічна актыўных злучэнняў сярод вытворных кампанентаў нуклеінавых кіслот (нуклеазіды, нуклеатыды).

1) На аснове пэўных фізіка-хімічных характарыстык нуклеазідаў зрабілі выснову, што іх каэфіцыенты малярнай экстынцыі ляжаць у межах ад 5134 моль\*см (5-эд-дезоксіўрыдін) да 40079 моль\*см (1-(4-ангідра-β-D-псіафураназіл)-тымін), а іх максімумы паглынання знаходзяцца ў ультрафіялетавай вобласці (ад 151 нм (3'-аміна-2',3'-дыдезоксі-N6-бензіладэназін) да 347 нм (1-(4-ангідра-β-d-псіафураназіл)- тымін)).

2) Даследавана антымیکробная актыўнасць мадыфікаваных прыродных аналагаў нуклеазідаў. Найбольш актыўнымі прэпаратамі ў адносінах да даследаваных мікраарганізмаў з'яўляюцца наступныя аналагі: 2,6-діамінапурын рыбазід, 6-бензіламінапурын рыбазід, 5-бромурідін, брывудін, кладрыбін, меларабін, неларабін. З пералічаных аналагаў пераважаюць пурынавыя нуклеазіды. Аналагі, якія маюць у сваіх замяшчальных групіроўках галагены (бром, фтор, хлор) паказалі значную антымیکробную актыўнасць у параўнанні з аналагімі, якія не маюць іх.

3) Вызначана мінімальная інгібіруючая канцэнтрацыя аналагаў: 2-хлор-адэназіна і 2-фтор-адэназіна. Гэтыя аналагі з'яўляюцца больш эфектыўнымі, чым камерцыйны прэпарат "Альфа Нормікс". Мінімальная інгібіручая канцэнтрацыя для "Альфа Нормікса" складае 32 мкм/мл, а для 2-хлор-адэназіна і 2-фтор-адэназіна – 0,022 мкм/мл.

4) Паказана здольнасць каньюгатаў ДМФ-5-бром-адэназіна і фасфатіділацклавіра ўтвараць надмалекулярныя формы арганізацыі (ліпасомы і міцэлы).

5) Розныя прэпаратыўныя формы сінтэзаваных каньюгатаў фасфаліпідаў з аналагамі прыродных нуклеазідаў (міцэлы, ліпасомы) маюць розны ўплыў

на рост тэст-культуры. Пры даследаванні змены росту культуры *Escherichia coli* ў прысутнасці 5-бром-адэназіна вызначана, што кан'югат ДМФ-5-бром-адэназін ў міцелярнай форме значней затрымлівае рост тэст-культуры ў параўнанні з ліпасамальнай формай і зыходным прэпаратам. Ліпасомы з фасфатіділаціклавірам ў значнай ступені затрымліваюць рост культуры *Staphylococcus aureus* у адрозненне ад фасфатіділацікловіра ў міцелярнай форме і ацікловіра.

**MINISTRY OF EDUCATION OF BELARUS**  
**BELARUSIAN STATE UNIVERSITY**  
**BIOLOGICAL FACULTY**  
**Microbiology department**

E.V.  
OSKIRKO

**ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MODIFIED ANALOGS OF  
NATURAL NUCLEOSIDES**

Scientific supervisor:  
candidate of chemical sciences,  
associate professor D.O. Gerlovsky

Minsk, 2021

## ANNOTATION

Graduate work, 87 pages, 35 drawings, 7 tables, 53 sources.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY, ANALOGUES OF NATURAL NUCLEOSIDES, PREPARATIVE FORMS, CONJUGATES, LIPOSOMES, MICELLES, NMR spectra, MOLAR EXTENSION COEFFICIENTS.

*Objects of research:* bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, algae *Chlorella sp.* and fungi *Candida sake* и *Candida utilis*.

*Purpose:* study the antimicrobial activity of modified analogs of natural nucleosides.

*Methods:* diffusion of the substance into the agarose gel, dynamics of changes in the growth of microorganisms, method of phospholipid isolation, spectrophotometric.

The search for biologically active compounds among the derivatives of the components of nucleic acids (nucleosides, nucleotides) was carried out.

1) Based on certain physical and chemical characteristics of nucleosides, it was concluded that their molar extinction coefficients range from 5134 mol \* cm (5-iodine-deoxyuridine) to 40079 mol\*cm (1-(4-anhydro-b-D-psicofuranosyl)-thymine), and their absorption maxima are in the ultraviolet region (from 151 nm (3' - amino-2', 3' - dideoxy-N6-benzyladenosine) to 347 nm (1-(4-anhydro-b-D-psicofuranosyl)- thymine)).

2) The antimicrobial activity of modified analogues of natural nucleosides was studied. The most active substances in relation to the studied microorganisms are the following substances: 2,6-diaminopurine riboside, 6-benzylaminopurine riboside, 5-bromuridine, brivudine, cladribine, melarabine, nelarabine. Of these substances, purine nucleosides predominate. Substances with halogens (bromine, fluorine, and chlorine) in their substituent groups showed significant antimicrobial activity compared to substances without these substituents.

3) The minimum inhibitory concentration of the substances 2-chlor-adenosine and 2-fluor-adenosine was determined. These substances are more effective than the commercial drug "Alpha Normix", since the minimum inhibitory concentration for "Alpha Normix" is 32 mmol/ml, and for 2-chlor-adenosine and 2-fluor-adenosine – 0.022 mmol/ml.

4) The ability of DMF-5-brom-adenosine and phosphatidylacyclovir conjugates to form supramolecular forms of organization (liposomes and micelles) has been shown.

5) Different preparative forms of synthesized phospholipid conjugates with analogues of natural nucleosides (micelles, liposomes) have different effects on the growth of the test culture. When studying changes in the growth of *Escherichia coli* culture in the presence of 5-bromo-adenosine, it was determined that the DMF-5-



brom-adenosine conjugate in the micellar form significantly delays the growth of the test culture under study compared to the liposomal form of the substance and the starting substance. Liposomes with phosphatidylacyclovir significantly inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* culture, in contrast to phosphatidylacyclovir in micellar form and acyclovir.