АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 9-(β -D-АРАБИНОФУРАНОЗИЛ)-2-ХЛОРАДЕНИНА И 6-АМИНО-2-ХЛОРПУРИНА В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОК *E. COLI*

Ханчевский М.А., Трифонова А.Р., Деусова Е.С.,
Шихад А., Сыса А.Г., Квасюк Е.И.

УО «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета»,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, способных вызывать опасные для жизни заболевания, является мощным императивом для разработки новых подходов к лечению бактериальных инфекций. Одним из подходов, снижающих потребность в дорогостоящих и трудоемких клинических испытаниях, является перепрофилирование существующих лекарственных препаратов для их использования в качестве антибактериальных средств. Концепция использования лекарственных препаратов не по их основному назначению базируется на том, что они, как правило, проявляют различные виды биологической активности, вторичные по отношению к их основной. Скрининг известных препаратов для выявления их побочных действий, и оптимизация способов применения по новому назначению может представлять собой метод выявления новых антибиотиков. Использование известных препаратов по новому назначению требуют упрощенных клинических испытаний, что снижает расходы по их доведению до практического использования в клинике.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибактериальные свойства, 2-хлор-(9- β -D-арабинофуранозил)аденин, 6-амино-2-хлорпурин, *E. coli*, резазурин.

Цель исследования. Оценка влияния 9-(β -D-арабинофуранозил)-2-хлораденина (2-Cl-ara-A) и 6-амино-2-хлорпурина (2-Cl-A) в отношении бактериальной культуры *E. coli*.

Материалы и методы. Все манипуляции с бактериальными клетками выполняли со строгим соблюдением правил стерильности в ламинарном боксе II класса защиты (ОДО «Белаквилон», РБ).

Исследуемую чистую культуру *E. coli* выращивали 18–20 ч на МПА (мясопептонный агар) при 35°C. Из полученной культуры готовили смесь плотностью в 10 ЕД оптического стандарта на изотоническом растворе (РУП «Белмедпрепараты», РБ) и по 0,8 мл смеси вносили

в 24-луночный плоскодонный планшет. В первую и вторую лунку к бактериальной суспензии вносили по 1,2 мл изотонического раствора. В лунки 3–12 к бактериальной суспензии добавляли по 1 мл изотонического раствора и 0,2 мл раствора исследуемого соединения в концентрациях 10^{-2} и 10^{-6} М соответственно. В лунки 2–12 вносили по 2 мкл раствора резазурина. Образцы инкубировали в течение 2 часов при 35°C .

Измерение интенсивности флуоресценции проводили на флуориметре RF-5301 PC («Shimadzu», Япония) при 590 нм. Длина волны возбуждения – 530 нм. Для измерения флуоресценции в кювету вносили 1 мл раствора пробы и 1 мл изотонического раствора.

Первую пробу регистрировали как бланк (изотонический раствор с клетками) и в последующем вычитали полученный результат как фон. Вторая проба выступала в качестве контроля, полученный результат принимали за 100% жизнеспособность клеток.

Результаты исследования. Использование резазурина для определения эффективности антибактериального действия соединений основан на возможности жизнеспособной бактериальной клетки превращать его в резафурин, который, в отличие от резазурина, обладает флуоресцентными свойствами. Интенсивность флуоресценции резафурина в пробах обратно пропорциональна антибактериальной активности исследуемых соединений.

После 2-часовой инкубирование бактериальных клеток с растворами исследуемых соединений в концентрации 2-Cl-aga-A 10^{-2} М и 10^{-6} М количество выживших клеток составило 38% и 59% соответственно. При использовании растворов 2-Cl-A в тех же концентрациях количество выживших клеток составило 61% и 94% соответственно.

Заключение. Считается, что сами по себе бактериальные инфекции не приводят к возникновению онкологического заболевания. Однако недавно было обнаружено, что появление новообразований при бактериальной инфекции может осуществляться путем стимулирования хронического воспаления или продуцирования канцерогенных метаболитов. В связи с этим применение препаратов, обладающих «двойным» эффектом, может оказаться перспективным для их практического использования, как против опухолевых клеток, так и бактерий.

Можно предположить, что антибактериальная активность 2-Cl-aga-A и 2-Cl-A обусловлена присутствием атома хлора в положении С-2 аденинового гетерооснования в молекуле нуклеозида 2-Cl-aga-A и в модифицированном азотистом основании 2-Cl-A, что способствует устойчивости изученных соединений к действию ферментов приводящих ряд существующих антибиотиков в неактивную форму (β -лактамазу,

который разрушает β -лактамовое кольцо большинства пенициллинов). Более высокая антибактериальная активность нуклеозида 2-Cl-ara-A в отношении бактериальной культуры E.coli по сравнению с таковой для гетерооснования 2-Cl-A свидетельствует о том, что определенную роль в биологическую активность 2-Cl-ara-A вносят, как модифицированное гетероциклическое основание, так и углеводный фрагмент.

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-СТЫКОВОЧНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ [1-(2',3',5'-ТРИ-О-АЦЕТИЛ- β -D-РИБОФУРАНОЗИЛ)-4-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)]УРАЦИЛА С ЛИМФОЦИТ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ КИНАЗОЙ LCK 1QPC

Шахаб С.Н., Ханчевский М.А., Квасюк Е.И.

УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Lck (англ. Lymphocyte kinase (Lck)) — протеин из группы тирозинкиназ, фосфорилирующий тирозиновые остатки клеточных белков-мишеней в Т-лимфоцитах. Молекулы Lck ассоциируются с цитоплазматической частью ко-рецепторов CD4 и CD8 в Т-хелперах и Т-киллерах, соответственно, и вовлечены в передачу сигнала от Т-клеточного рецептора. При взаимодействии Т-клеточного рецептора со специфическим антигеном происходит активация Lck, которая фосфорилирует внутриклеточные участки ко-рецептора CD3 и ζ -субъединицы Т-клеточного рецептора, что в дальнейшем приводит к их взаимодействию с другой цитоплазматической тирозинкиназой ZAP-70. Каскад фосфорилирования тирозина, инициированный Lck завершается внутриклеточной мобилизацией ионов кальция (Ca^{2+}) и активацией важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

В связи с этим поиск лекарственных препаратов, стимулирующих активацию важных сигнальных каскадов в функционировании лимфоцитов, является актуальным для профилактики ВИЧ-инфекций.

Ключевые слова: лимфоцит-специфическая киназа 1QPC, молекулярное моделирование, докинг, лимфоциты.

Цель исследования. Синтез и молекулярно-стыкочный анализ [1-(2',3',5'-три-О-ацетил- β -D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)]урацила.