

ПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ – СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Рогожин Е.А.^{1,2}

¹ ФГБУН Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, г. Москва, 177997, РФ

² ФГБНУ Научно-исследовательский Институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе
Ул. Большая Пироговская, 11, стр. 1, г. Москва, 119021, РФ; e-mail: rea21@list.ru

Поступила в редакцию: 01.07.2018

Аннотация. В связи с широким распространением полирезистентных патогенных микроорганизмов в мировой медицинской практике высока потребность в антибиотиках, относящихся к химической группе пептидов (в частности, гликопептидов), благодаря их значительной противобактериальной активности в отношении возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью. На данный момент в эту группу антибиотиков в номенклатуре противобактериальных медицинских препаратов входят даптомицин, рамопланин, тейкопланин и ванкомицин. Антибиотики этой группы обладают активностью в отношении грамположительных бактерий и микобактерий, в том числе и *Mycobacterium tuberculosis*. Преимуществом гликопептидных антибиотиков перед рядом антибиотиков других групп является бактерицидный тип действия и высокая активность в отношении микроорганизмов, устойчивых ко многим препаратам, включая β -лактамы антибиотики и фторхинолоны. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость болезнетворных микроорганизмов к антибиотикам является главным вызовом, с которым столкнулось современное здравоохранение. Проблема быстрого распространения устойчивых форм среди патогенных микроорганизмов усугубляется отсутствием у современной медицины достаточного числа эффективных антибиотиков. По данным Всемирной организации здравоохранения в период с 2000 по 2015 год в мире одобрено всего лишь 2 новых природных антибиотика для проведения клинических испытаний.

Ключевые слова: пептидные антибиотики, антимикробная активность, бактериальные штаммы-продуценты, структура.

За 85-летний период существования науки об антибиотиках неоднократно менялись основные направления исследований в области изыскания новых природных антибиотиков. После открытия пенициллина поиск продуцентов антибиотиков проводился среди представителей разных таксономических групп. С 1960-х годов на протяжении 30 лет основными продуцентами антибиотиков были актиномицеты. В настоящее время эта группа микроорганизмов хорошо изучена и поэтому в очередной раз изменилось направление поиска новых природных антибиотиков – он проводится не только среди актиномицетов, но также ведется активный поиск среди грибов, бактерий, беспозвоночных, растений и представителей других групп организмов. [1] При этом целью поиска являются виды, мало изученные или не изученные в качестве продуцентов антибиотиков, а также представители широко распространенных видов, выделенных из различных природных источников. К ним относятся редкие виды, виды из необычных биоценозов, например, микроорганизмы-симбионты морских растений и животных, а также организмы, которые ранее не удавалось культивировать в искусственных условиях, например, некоторые виды высших грибов. [2].

Помимо изучения актиномицетов (прокариотических микроорганизмов, также называемых «актинобактериями») важным направлением современных исследований в мировой науке является поиск антибиотиков среди бактерий. Известно, что антибиотики являются вторичными метаболитами, и их наличие не является непременным условием для существования штамма-продуцента. Полиморфность признака образования антибиотика свойственна бактериям. Например, хорошо изученный вид *Bacillus subtilis* (сенная палочка) занимает первое место по числу описанных антибиотиков различной химической природы (около 40), среди которых есть поликетидные антибиотики [3], фосфолипиды [4], полиены [5-7], макролактаны [8] и различные пептиды, различающиеся по химической природе, по механизму биосинтеза и по антимикробным спектрам действия. Среди пептидов *B. subtilis* известны сравнительно крупные пептидные антибиотики бактериоцины, обладающие молекулярной массой в десятки тысяч дальтон, характеризующиеся узким антибиотическим спектром и действующие на другие штаммы *B. subtilis*, т.е. выступающие в качестве фактора внутривидовой борьбы, регулирующего популяцию *B. subtilis* [9-11]. Среди бактериоцинов выделяют в самостоятельную группу антибиотики с относительно небольшой молекулярной массой 5-10 кДа, которые называют микроцинами [12]. Среди пептидных антибиотиков *B. subtilis* также выделяют группу соединений лантибиотиков, включающих редкую тиоэфирную аминокислоту лантионин и ее производные, за счет которых в молекуле антибиотика образуются внутренние тиоэфирные связи. Лантибиотикам *B. subtilis*, например, субтилину и эрицину, в отличие от бактериоцинов свойственен широкий антимикробный спектр действия. Субтилилин, состоящий из 32 аминокислот и имеющий пентациклическую структуру, близок по структуре к широко применяемому в пищевой

промышленности консерванту низину, образуемому *Lactococcus lactis* [13]. Из ферментированных соевых бобов – традиционного продукта питания корейской кухни, выделен штамм *B. subtilis* SC-8, проявляющий узкий спектр антимикробного действия в отношении бактерий группы *Bacillus cereus* и способствующий сохранности пищи [14]. У *B. subtilis* также описана большая группа липопептидных антибиотиков широкого спектра действия. Это олигопептиды, синтезируемые на мультиферментных комплексах, к которым затем присоединяются жирные кислоты. По аминокислотной цепочке и по жирной кислоте липопептиды бацилл подразделяются на три семейства. Представители семейства итурина являются гептапептидами с липофильной β -аминокислотой. Они обладают выраженной эффективностью в отношении мицелиальных и дрожжевых фитопатогенных грибов [15-16]. Декапептиды с липофильной β - гидроксикислотой относятся к семейству фенгицина и характеризуются наличием орнитина. Для них характерна эффективность в отношении мицелиальных грибов [17-18]. К третьему семейству относятся сурфактины – гептапептиды с β -гидроксикислотой, обладающие меньшей эффективностью в отношении грибов, но проявляющие наиболее выраженные гидрофобные свойства среди перечисленных липопептидов, что позволяет образовывать стабильные биопленки на поверхности растений и препятствовать их колонизации другими микроорганизмами. В этом случае антибиотики *B. subtilis* проявляют важную роль в экосистемах, способствуют формированию биопленок и колонизации пространства [19-21]. К олигопептидам наименьшей молекулярной массы, содержащим всего по две-три аминокислоты, относятся ризоктицины, которые были выделены как противогрибковые фосфоно-олигопептиды из культуральной жидкости *B. subtilis* ATCC 6633. Эти пептиды содержат небелковую аминокислоту – (Z)-2-амино-5-фосфоно-3-пентеновую кислоту [22]. Такое разнообразие антибиотиков у одной из наиболее изученных бактерий свидетельствует о перспективности данного направления в аспекте фундаментально-ориентированных исследований для нужд медицины, ветеринарии и сельского хозяйства.

Данное исследование поддержано Российским научным фондом (грант № 14-30-00130).

Список литературы / References:

1. Bérdu J. Bioactive Microbial Metabolites. *The Journal of Antibiotics.*, 2005, vol. 58, pp. 1-26.
2. Chin Y.-W., Balunas M.J., Chai H.B., Kinghorn A.D. Drug Discovery From Natural Sources. *AAPS Journal*, 2006, vol. 8, no. 2, pp. 239-253.
3. Hofemeister J., Conrad B., Adler B., Hofemeister B., Feesche J., Kucheryava N., Steinborn G., Franke P., Grammel N., Zwintscher A., Leenders F., Hitzeroth G, Vater J. Genetic analysis of the biosynthesis of non-ribosomal peptide- and polyketide-like antibiotics, iron uptake and biofilm formation by *Bacillus subtilis* A1/3. *Mol. Genet. Genomics*, 2004, vol. 272, pp. 363-378.
4. Tamehiro N., Okamoto-Hosoya Y., Okamoto S., Ubukata M., Hamada M., Naganawa H., Ochi K. Bacilysocin, a novel phospholipid antibiotic produced by *Bacillus subtilis* 168. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, vol. 46, pp. 315-320.
5. Zimmerman S.B., Schwartz C.D., Monaghan R.L., Pelak B.A., Weissberger B. Difficidin and oxydifficidin: novel broad spectrum antibacterial antibiotics produced by *Bacillus subtilis*. I. Production, taxonomy and antibacterial activity. *J. Antibiot.*, 1987, vol. 40, pp. 1677-1681.
6. Wilson K.E., Flor J.E., Schwartz R.E., Joshua H., Smith J.L., Pelak B.A., Liesch J.M., Hensens O.D. Difficidin and oxydifficidin: novel broad spectrum antibacterial antibiotics produced by *Bacillus subtilis*. II. Isolation and physico-chemical characterization. *J. Antibiot.*, 1987, vol. 40, pp. 1682-1691.
7. Patel P.S., Huang S., Fisher S., Pirnik D., Aklonis C., Dean L., Meyers E., Fernandes P., Mayerl F. Bacillaene, a novel inhibitor of prokaryotic protein synthesis produced by *Bacillus subtilis*: production, taxonomy, isolation, physico-chemical characterization and biological activity. *J. Antibiot.*, 1995, vol. 48, pp. 997-1003.
8. Romero-Tabarez M., Jansen R., Sylla M., Lunsdorf H., Häußler S., Santosa D.A., Timmis K.N., Molinari G. 7-O-malonyl macrolactin A, a new macrolactin antibiotic from *Bacillus subtilis* active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococci*, and a small-colony variant of *Burkholderia cepacia*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1701-1709.
9. Егоров Е.С., Баранова И.Н. Бактериоцины: образование свойства, применение. Антибиотики и химиотерапия, 1999, № 6, с. 33-40. [Egorov E.S., Baranova I.N. Bacteriocins: production, properties, application. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 1999, no. 6, pp. 33-40. (In Russ.)]
10. Rea M.C., Ross R.P., Cotter P.D., Hill C. Classification of bacteriocins from gram-positive bacteria// *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications.* / Eds. Drider D., Rebuffat S. Springer Science+Business Media LLC, 2011, pp. 29-53.
11. Abriouel H., Franz C.M.A.P., Ben Omar N., Galvez A. Diversity and applications of *Bacillus* bacteriocins. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 35, pp. 201-232.
12. Severinov K., Semenova E., Kazakov T. Class I microcins: Their structures activities, and mechanisms of resistance. *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications.* / Eds. Drider D., Rebuffat S. New York: Springer, 2011, pp. 289-308.
13. Ross R.P., Morgan S., Hill C. Preservation and fermentation: past, present and future. *Int. J. Food Microbiol.*, 2002, vol. 79, pp. 3-16.
14. Yeo I., Lee N.K., Hahm Y.T. Genome sequencing of *Bacillus subtilis* SC-8, antagonistic to the *Bacillus cereus* group, isolated from traditional korean fermented-soybean food. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, no. 2, pp. 536-537.

15. Thimon L., Peypoux F., Wallach J., Michel G. Effect of the lipopeptide antibiotic, iturin A, on morphology and membrane ultrastructure of yeast cell. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1995, vol. 128, pp. 101-106.
16. Tsuge K., Akiyama T., Shoda M. Cloning, sequencing, and characterization of the iturin A operon. *J. Bacteriol.*, 2001, vol. 183, pp. 6265-6273.
17. Steller S., Vollenbroich D., Leenders F., Stein T., Conrad B., Hofemeister J., Jacques P., Thonart P., Vater J. Structural and functional organization of the fengycin synthetase multienzyme system from *Bacillus subtilis* b213 and A1/3. *Chem. Biol.*, 1999, vol. 6, pp. 31-41.
18. Vanittanakom N., Loeffler W., Koch U., Jung G. Fengycin – A novel antifungal lipopeptide antibiotic produced by *Bacillus subtilis* F-29-3. *J. Antibiot.*, 1986, vol. 39, pp. 888-901.
19. Magnet-Dana R., Thimon L., Peypoux F., Ptak M. Surfactin/iturin A interactions may explain the synergistic effect of surfactin on the biological properties of iturin A. *Biochimie*, 1992, vol. 74, pp. 1047-1051.
20. Bais H.P., Fall R., Vivanco J.M. Biocontrol of *Bacillus subtilis* against infection of *Arabidopsis* roots by *Pseudomonas syringae* is facilitated by biofilm formation and surfactin production. *Plant Physiol.*, 2004, vol. 134, no. 1, pp. 307-319.
21. Raaijmakers J.M., De Bruijn I., Nybroe O., Ongena M. Natural functions of lipopeptides from *Bacillus* and *Pseudomonas*: more than surfactants and antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 34, no. 6, pp. 1037-1062.
22. Fredenhagen A., Angst C., Peter H.H. Digestion of rhizoctinins to (Z)-L-2-amino-5-phosphono-3-pentenoic acid: revision of the absolute configuration of plumbemycins A and B. *J. Antibiot.*, 1995, vol. 48, no. 9, pp. 1043-1045.

PEPTIDE ANTIBIOTICS - STRUCTURAL FEATURES AND REGULARITIES OF BIOLOGICAL ACTIVITY

Rogozhin E.A.^{1,2}

¹ Shemyakin and Ovchinnikov institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences
ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, Moscow, 177997, Russia

² Gause Institute of New Antibiotics
ul. Bolshaya Pirogovskaya, 11-1, Moscow, 119021, Russia; e-mail: rea21@list.ru

Abstract. Due to the wide spread of multidrug resistant pathogens in world medical practice, there is a high demand for antibiotics belonging to the chemical group of peptides (in particular, glycopeptides), due to their significant antibacterial activity against multidrug-resistant pathogens. At the moment, this group of antibiotics in the nomenclature of antibacterial medicines includes daptomycin, ramoplanin, teicoplanin and vancomycin. Antibiotics of this group have activity against gram-positive bacteria and mycobacteria, including *Mycobacterium tuberculosis*. The advantage of glycopeptide antibiotics over a number of antibiotics of other groups is the bactericidal type of action and high activity against microorganisms resistant to many drugs, including β -lactam antibiotics and fluoroquinolones. According to the World Health Organization (WHO), the resistance of pathogens to antibiotics is the main challenge facing modern healthcare. The problem of the rapid spread of resistant forms among pathogenic microorganisms is exacerbated by the lack of a sufficient number of effective antibiotics in modern medicine. According to the World Health Organization, from 2000 to 2015, only 2 new natural antibiotics for clinical trials have been approved worldwide.

Key words: *peptide antibiotics, antimicrobial activity, bacterial strains-producers, structure.*