



УДК 577.112

ПЕПТИДЫ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА РАСТЕНИЙ. ЧАСТЬ II. БИОСИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ¹

© 2019 г. Е. И. Финкина*, Д. Н. Мельникова*, И. В. Богданов*, Т. В. Овчинникова*.*

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 10.07.2018 г.

После доработки 15.07.2018 г.

Принята к публикации 20.07.2018 г.

Одним из механизмов регуляции системы врожденного иммунитета растений является активация синтеза разнообразных по структуре защитных пептидов, многие из которых обладают антимикробной активностью. В растениях защитные пептиды имеют различную локализацию, часто синтезируются в виде мультидоменных предшественников или образуются в результате ограниченного протеолиза, а также других способов деградации белков. Помимо антимикробной активности данные пептиды могут оказывать инсектицидное действие, ингибировать эндо- и экзогенные протеазы и α -амилазы, участвовать в доставке строительных и сигнальных гидрофобных молекул, влиять на работу ионных каналов. Благодаря этому пептиды системы врожденного иммунитета не только защищают растения от вирусов, бактерий, грибов и насекомых, но и повышают их устойчивость к различным видам абиотического стресса, а также принимают участие в регуляции их роста и развития. Защитные пептиды растений подавляют рост патогенных для человека микроорганизмов, обладают противоопухолевой активностью, являются пищевыми, ингаляционными и латексными аллергенами и могут найти применение в различных областях медицины. В II части обзора обобщены данные об особенностях биосинтеза, возможных функциях и аспектах практического применения пептидов системы врожденного иммунитета растений.

Ключевые слова: система врожденного иммунитета, защитные пептиды, антимикробная активность, противоопухолевая активность, аллергия

DOI: 10.1134/S0132342319020040

ВВЕДЕНИЕ

Растения постоянно подвергаются воздействию абиотических и биотических стрессовых факторов. Система врожденного иммунитета растений основана на способности в условиях стресса распознавать сигналы опасности, в результате чего происходит перепрограммирование растительной клетки и запуск различных механизмов защиты. К таким механизмам относятся накопление активных форм кислорода и азота, а также различных вторичных метаболитов и низкомоле-

кулярных соединений, увеличение концентрации фитогормонов, в частности салициловой (SA) и жасмоновой кислот (JA) и этилена, изменение липидного состава клеточных мембран, утолщение клеточной стенки и защитных гидрофобных слоев (кутина, суберина, лигнина), а также активация синтеза защитных белков и пептидов, многие из которых обладают антимикробной активностью.

Защитные пептиды растений имеют молекулярную массу до 10 кДа и различную структурную организацию, некоторые из них составляют те или иные классы большого семейства белков, связанных с патогенезом (Pathogenesis-Related Proteins, PR-белков). Многие защитные пептиды имеют компактную, стабилизированную дисульфидными связями структуру, которая обеспечивает их устойчивость к действию протеаз, изменению температуры или pH среды. Пептиды системы врожденного иммунитета растений обладают широким спектром биологической активности и принимают участие в реализации целого ком-

¹ Часть I см. [1].

Список сокращений: AMP (Antimicrobial Peptides) – антимикробные пептиды; ASIT (Allergen-Specific Immunotherapy) – аллерген-специфическая иммунотерапия; BBI (Bowman-Birk Inhibitors) – ингибиторы Бауман-Бирка; GPI (Glycosylphosphatidylinositol) – гликозилфосфатидилинозитол; HR (Hypersensitive Response) – гиперчувствительный ответ; LTP (Lipid Transfer Proteins) – липид-транспортирующие белки; PR (Pathogenesis-Related)-белки – белки, связанные с патогенезом; SAR (Systemic Acquired Resistance) – системная приобретенная резистентность.

Автор для связи: эл. почта: ovch@ibch.ru.

плекса стратегий, направленных на защиту и выживание растения в условиях стресса [1].

Одним из результатов активации системы врожденного иммунитета в растении является развитие гиперчувствительного ответа (*Hypersensitive Response*, HR), который имеет много общего с апоптотической и некрозоподобной гибелью клеток у животных, проявляется в виде небольшого очага некроза тканей в месте заражения и блокирует распространение фитопатогена по тканям растения [2]. Предотвращение распространения HR на здоровые ткани происходит за счет изоляции и деградации сигнальных молекул программируемой клеточной смерти посредством специфической аутофагии [3]. Другим результатом активации системы врожденного иммунитета в растении является развитие системной приобретенной резистентности (*Systemic Acquired Resistance*, SAR), при которой происходит накопление защитных белков и пептидов во всех органах растения вне зависимости от места инфицирования или повреждения [4]. SAR имеет сходство с иммунной памятью адаптивного иммунитета позвоночных животных и человека, позволяет растению использовать прошлый накопленный опыт и обеспечивает его неспецифическую защиту от различных видов патогенов, вредителей и абиотического стресса.

БИОСИНЕЗ И ВОЗМОЖНЫЕ ФУНКЦИИ ЗАЩИТНЫХ ПЕПТИДОВ

Большинство пептидных факторов системы врожденного иммунитета растений синтезируются в виде предшественников, содержащих сигнальный *N*-концевой участок различной длины, который обеспечивает их дальнейшую секрецию и внеклеточную локализацию. Многие защитные пептиды синтезируются в виде препробелков, содержащих различные по строению и функции дополнительные домены, и реализуют свои биологические функции, находясь в плазматической мембране или внутри растительной клетки (табл. 1). Некоторые защитные пептиды образуются в результате ограниченного протеолиза белков или других способов их деградации.

В геноме растений пептиды системы врожденного иммунитета различных классов, в основном, представлены большим числом генов. Дифференциальная экспрессия генов конкретных изоформ происходит в определенных органах и тканях растения, на разных стадиях онтогенеза и активируется под действием абиотических и биотических стрессовых факторов. Атака фитопатогена вызывает в растении комплексный ответ, который характеризуется синтезом белков и пептидов различных классов, обладающих активностью против данного микроорганизма. Избирательный синтез белков и пептидов, принадле-

жащих к различным классам и имеющих разные мишени антимикробного действия, вероятно, является эффективной стратегией борьбы растения с инфекцией, которая также позволяет предотвратить гибель потенциально полезных микроорганизмов.

Функции многих классов пептидов системы врожденного иммунитета растений пока неизвестны, однако показано, что их биологическая роль, как правило, не сводится только к подавлению развития инфекции. Они также участвуют в защите растений от вредителей и формировании устойчивости к различным видам абиотического стресса, репродукции цветковых растений, симбиозе с полезными микроорганизмами, процессах метаболизма, а также в развитии иммунных каскадных реакций (рис. 1).

Дефенсины (PR-12). Растительные дефенсины, как правило, синтезируются в виде предшественников, содержащих сигнальный *N*-концевой домен, и секретируются в апопласт. Дефенсины из цветков и плодов растений семейства *Solanaceae* (Пасленовые) продуцируются в виде предшественников с дополнительным *C*-концевым продоменом, состоящим из 33 а.о. и обеспечивающим внутриклеточный сортинг и локализацию этих дефенсинов в вакуолях [5]. Зрелая форма пептида образуется при протеолитическом отщеплении *C*-концевого продомена.

Считается, что основной функцией дефенсинов является защита растения от патогенных микроорганизмов, насекомых и абиотического стресса [6]. Индукция их синтеза происходит при воздействии на растение самых различных стрессовых факторов, а трансгенные растения с повышенной экспрессией генов дефенсинов характеризуются устойчивостью к биотическому и абиотическому стрессу [7]. Дефенсин-подобный пептид *HaDef1* подсолнечника *Helianthus annuus*, возможно, участвует в защите от паразитарного растения-заразихи *Orobanchе cumana*, вызывая смерть верхушечных клеток проростков этого растения [8]. Предполагается, что дефенсин-подобный пептид *ZmES4* кукурузы *Zea mays* участвует в репродукции растения, задерживает рост пыльцевой трубки, вызывает ее разрыв и взрывоподобное высвобождение спермиев [9].

Тионины (PR-13). Тионины синтезируются в виде препептидов, содержащих помимо зрелого пептида *N*-концевую сигнальную и анионную *C*-концевую последовательность. Зрелые пептиды локализуются преимущественно в вакуолях [10].

Установлено участие тионинов в защите растения в условиях действия различных стрессовых факторов. Экспрессия их генов индуцируется не только фитопатогенными микроорганизмами, но и тяжелыми металлами, различными раститель-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пептидов системы врожденного иммунитета растений.

Название	Структуры предшественников*	Локализация	Возможные функции	Аллергенные свойства
Дефенсины (PR-12)		Апопласт, реже вакуоли; периферические клеточные слои и устьичные клетки	Защита от биотического и абиотического стресса, участие в репродукции	Пыльцевые, ингаляционные и пищевые аллергены
Тионины (PR-13)		Вакуоли	Защита от биотического и абиотического стресса	Пищевые аллергены
LTP (PR-14)		Апопласт, редко плазматическая мембрана или внутриклеточная локализация; могут изменять локализацию; покровные, эмбриональные и сосудистые ткани	Защита от биотического и абиотического стресса, участие в репродукции, симбиозе, секреции, метаболизме липидов, формировании кутикулы, иммунных каскадных реакциях	Пыльцевые, пищевые и латексные аллергены
Линейные нотгинны		Внеклеточная	Защита от фитопатогенов	—
Циклические нотгинны (циклолиды)		Вакуоли	Защита от фитопатогенов, насекомых	—
Гевеин-подобные пептиды		Внутриклеточная	Защита от фитопатогенов	Латексные и пищевые аллергены
Вицилин-подобные пептиды	N/o	N/o	Защита от фитопатогенов	—
α-Гарпинины		N/o	Защита от биотического и абиотического стресса	—
Пептиды I β -AMP		N/o	Защита от биотического и абиотического стресса	—
Снекины		Плазматическая мембрана	Защита от фитопатогенов, участие в процессах метаболизма	—
Шеферины		N/o	Защита от стресса	—
Ингибиторы протеаз (PR-6, ВВ1 бобовых)		Внеклеточная	Защита от фитопатогенов и вредителей, контроль за деградацией белков, запасная функция, участие в иммунных каскадных реакциях	Пищевые, ингаляционные и латексные аллергены

* — N-концевой сигнальный пептид, — зрелый пептид, — C-концевой продомен, — продомен, который заменяется на GR1-якорь, — продомен или линкер, — область N-концевого повтора (NTR). N/o — не определено.

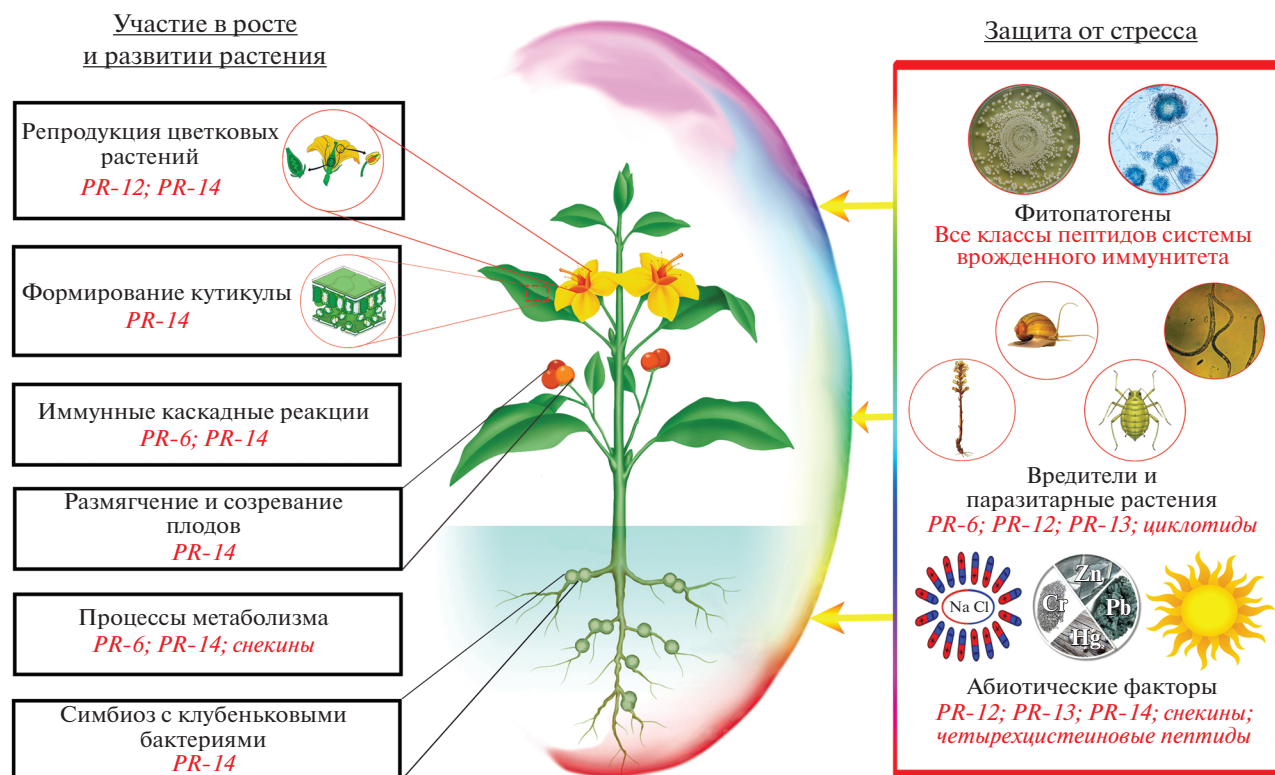


Рис. 1. Разнообразие процессов с возможным участием пептидов системы врожденного иммунитета растений.

ными гормонами, включая жасмоновую (JA), салициловую (SA), гиббереллиновую (GA) кислоты, метилжасмонат и брассинолид [11]. Повышенная экспрессия генов тионинов обеспечивает устойчивость трансгенных растений к широкому спектру фитопатогенных микроорганизмов и нематод [11, 12].

Липид-транспортирующие белки (PR-14). В геноме растений липид-транспортирующие белки (Lipid Transfer Proteins, LTP) представлены набором генов, кодирующих изоформы, экспрессия которых происходит в различных органах на определенных стадиях онтогенеза [13]. LTP присутствуют в семенах, листьях, стеблях, корнях, цветках и плодах растений, причем чаще всего их выявляют в покровных, эмбриональных или сосудистых тканях. В основном, LTP синтезируются в виде пребелков, содержащих сигнальную последовательность из 21–35 а.о., и секретируются в апопласт [14]. Однако отдельные представители класса имеют нехарактерную внутриклеточную локализацию и обнаруживаются в различных компартментах растительной клетки [15, 16]. LTP подкласса G (LTPG) синтезируются в виде предшественников, содержащих C-концевую сигнальную последовательность, обеспечивающую посттрансляционную модификацию с присоединением гликозилфосфатидилинозитного (GPI)

якоря. LTPG локализируются на внешней стороне плазматической мембраны или секретируются в апопласт после отщепления GPI-якоря [17]. В структуре ксилоген-подобных белков, которые имеют внеклеточную локализацию и относятся к арабиногалактановым белкам, присутствует домен LTP. Эти белки синтезируются в виде предшественников, которые в процессе созревания претерпевают ряд посттрансляционных превращений, включая удаление N-концевого сигнального пептида, присоединение GPI-якоря, гидроксигирование пролинов и O-гликозилирование [18].

Растительные LTP являются мультифункциональными пептидами благодаря своей способности связывать и переносить разнообразные гидрофобные молекулы и играют важную роль в жизни растений. Индукция экспрессии генов LTP, как и других PR-белков, происходит в условиях воздействия на растение различных неблагоприятных факторов. Выключение генов, кодирующих LTP, приводит к нарушению роста и развития растений, снижению их устойчивости к стрессу [15]. В литературе представлены данные, указывающие на участие этих пептидов в мобилизации липидов на ранних стадиях эмбриогенеза и прорастании семени, в формировании кутикулы [19, 20]. NtLTP1 табака *Nicotiana tabacum*

участвует в секреции из головок трихом компонентов эфирных масел, которые являются защитными факторами растений [21]. ЛТР лилии *Lilium longiflorum*, арабидопсиса *Arabidopsis thaliana* и риса *Oryza sativa* играют важную роль в репродукции цветковых растений, принимая участие в развитии и адгезии пыльцы, формировании и росте пыльцевой трубки [22]. ЛТР из люцерны *Medicago sativa* принимает участие в регуляции симбиотических отношений с клубеньковыми бактериями [23]. ЛТР кукурузы вызывает высвобождение цитохрома *c* из митохондрий и, возможно, принимает участие в апоптозе [24]. Интересным фактом, является то, что некоторые ЛТР, образуя комплексы с различными липидными молекулами, принимают участие в межклеточных взаимодействиях и активируют различные сигнальные каскады в растениях [15, 25]. Например, ЛТР выступают в роли эндогенных элиситоров, обеспечивающих развитие SAR в условиях инфицирования [26].

Ноттины. Линейные ноттины синтезируются в виде предшественников, содержащих *N*-концевую сигнальную последовательность, и имеют внеклеточную локализацию [27]. Гены, кодирующие циклотиды, в некоторых случаях содержат мультиплетные копии одного и того же или разных циклотидов. Предшественники циклотидов часто включают (как, например, в случае калата В1) следующие домены: *N*-концевой пептид, обеспечивающий транспорт в эндоплазматический ретикулум (ER); продомен; высококонсервативную область *N*-концевого повтора (NTR); домен зрелого циклотида; гидрофобный *C*-концевой продомен. Предшественники циклотидов синтезируются на рибосомах и транспортируются в ER, где происходит ферментативное удаление *N*-концевого сигнального пептида, а стадии ферментативного отщепления NTR и циклизации пептида осуществляются в вакуолях [28, 29].

Роль ноттинов в растениях точно неизвестна. Считается, что основной их функцией является защита растений от патогенных микроорганизмов и насекомых-вредителей [28, 30, 31].

Гевеин-подобные пептиды. Как и описанные выше циклотиды, гевеин-подобные пептиды имеют различные структуры предшественников. Большинство генов гевеин-подобных пептидов кодируют препробелки, содержащие три домена: *N*-концевую сигнальную последовательность, собственно гевеин-подобный пептид, *C*-концевой продомен. Некоторые предшественники содержат домены двух различных гевеин-подобных пептидов [32]. *C*-Концевой фрагмент предшественников 6С-гевеин-подобных пептидов обычно имеет небольшую длину, в то время как у предшественников 8С-гевеин-подобных пептидов он, как правило, кодирует белок, обладающий соб-

ственной биологической активностью [33]. Например, *C*-концевой продомен предшественника гевеина обладает амилоидными свойствами [34]. *C*-Концевой фрагмент предшественников некоторых 10С-гевеин-подобных пептидов содержит каталитический домен, характерный для хитиназ. Однако, в случае 10С-гевеин-подобных пептидов этот домен удаляется посредством протеолиза в ходе посттрансляционных модификаций [35].

Биологическая роль гевеин-подобных пептидов в растениях неизвестна. Считается, что их основной функцией является защита растения от инфицирования. Экспрессия генов данных пептидов с выраженными антимикробными свойствами индуцируется такими фитогормонами, как этилен и салициловая кислота [36].

Вицилин-подобные пептиды. Крупные запасные белки вицилины синтезируются в растениях в виде предшественников с *N*-концевым сигнальным пептидом, после которого в некоторых случаях следует одна или несколько последовательностей четырехцистеиновых пептидов. Вицилин-подобные пептиды возможно являются продуктами соответствующих собственных генов или фрагментами вицилин-подобных 7S-глобулинов, образующимися в результате ограниченного протеолиза или деградации этих белков [37]. Предполагается, что вицилин-подобные пептиды участвуют в защите растений от патогенных микроорганизмов [38].

α -Гарпинины и другие четырехцистеиновые пептиды. α -Гарпинины так же, как циклотиды и гевеин-подобные пептиды, синтезируются в виде больших мультидоменных предшественников, содержащих *N*-концевой сигнальный пептид, одну или несколько последовательностей α -гарпининов и *C*-концевой продомен, который может иметь различную структуру. Это показано, например, для пептидов Sm-AMP-X из звездчатки *Stellaria media* (12 tandemных повторов α -гарпинин-подобных пептидов) [39] и Tk-AMP-X из пшеницы *Triticum aestivum* (5, 6 и 7 четырехцистеиновых пептидов в одном предшественнике) [40]. Как упоминалось выше, *C*-концевой домен четырехцистеиновых пептидов может представлять собой вицилин-подобный белок. В частности, MiAMP2a-d из макадамии *Macadamia integrifolia* синтезируются в виде предшественника, содержащего *N*-концевой сигнальный пептид, последовательности всех четырех пептидов и длинный *C*-концевой вицилин-подобный домен [41]. Четырехцистеиновые пептиды Ib-AMP из бальзамина *Impatiens balsamina* синтезируются также в виде мультидоменного предшественника, содержащего *N*-концевой сигнальный пептид и последовательности шести пептидов Ib-AMP, разделенных пропептидными участками из 16–35 а.о. [42].

Функции четырехцистеиновых пептидов в растениях мало изучены. Поскольку они обладают антимикробной активностью, и экспрессия их генов повышается в условиях биотического и абиотического стресса [40], считается, что данные пептиды участвуют в защите растений от инфекций и других видов стресса.

Ингибиторы протеаз (PR-6). В растениях ингибиторы протеаз выступают в роли запасных белков и осуществляют контроль за деградацией белков, ингибируя активность эндогенных ферментов. Помимо этого, они защищают растение, подавляя активность протеолитических ферментов фитопатогенных микроорганизмов, насекомых, нематод и травоядных животных. Индукция экспрессии их генов наблюдается при ранении и обработке растения фитогормонами, а трансгенные растения, несущие гены ингибиторов протеаз, характеризуются устойчивостью к фитопатогенам [43].

Ингибиторы Бауман-Бирка (**Bowman-Birk Inhibitors, BBI**), как правило, синтезируются в виде предшественников с *N*-концевым сигнальным пептидом [44]. В ходе посттрансляционных модификаций данные ингибиторы подвергаются ограниченному протеолизу, результатом которого является отщепление *N*- и *C*-концевых аминокислотных остатков и образование в растениях множественных высоко гомологичных изоформ BBI [45]. Гены ингибиторов картофеля (**Potato Type II, PT-II**) как правило, кодируют большие предшественники, содержащие последовательности нескольких PT-II [46]. Спорамин, ингибитор типа Кунитца, выделенный из клубней картофеля *Solanum tuberosum*, синтезируется в виде препробелка, содержащего помимо зрелого белка *N*-концевой сигнальный пептид и *C*-концевую последовательность, обеспечивающую его локализацию в вакуолях [47].

Снекины. Гены снекинов относятся к большому семейству генов Snakin/GASA (**Gibberellin Acid-Stimulated from Arabidopsis**), которые кодируют белки-предшественники, содержащие *N*-концевой сигнальный пептид, центральную вариабельную последовательность и *C*-концевой GASA-домен с 12 консервативно расположенными остатками цистеина [48]. Гены снекинов картофеля, например, кодируют предшественники, содержащие *N*-концевой сигнальный пептид, короткий линкер (в случае снекина-2) и аминокислотные последовательности зрелых пептидов, включающие GASA-домен.

В растениях снекины предположительно выполняют защитную функцию. Индукция экспрессии многих, но не всех генов, кодирующих пептиды семейства Snakin/GASA, происходит под действием гиббереллиновой и салициловой кислот. Так, показано, что GA не влияет совсем

или снижает экспрессию генов снекина-1 и снекина-2 из картофеля, соответственно [48]. Экспрессия их генов в различных частях растения наблюдается в условиях биотического стресса, например при инфицировании, ранении или действии фитогормонов (например, метилжасмоната), участвующих в развитии защитных реакций [49]. Выключение гена снекина-1 в картофеле приводит к изменению процессов деления клеток и первичного метаболизма, а также состава клеточных стенок в листьях, что указывает также на участие данного пептида в росте и развитии растения [50].

Шеферины. Два шеферина из пастушьей сумки *Capsella bursa-pastoris* синтезируются в виде одного предшественника, состоящего из 120 а.о. и содержащего сигнальный *N*-концевой пептид, типичный для всех классов богатых глицином белков, последовательности обоих шеферинов, разделенные линкерным дипептидом, и *C*-концевой продомен. Транскрипты предшественника шеферинов обнаружены в корнях растения [51]. Предполагается, что данные пептиды участвуют в защите растений от стресса [52].

ПЕПТИДЫ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА РАСТЕНИЙ И АЛЛЕРГИЯ

Растительными аллергенами чаще всего являются крупные белки, которые содержатся в растениях в больших количествах. Это различные запасные белки семян (7S-глобулярные вицилины, 11S-глобулярные легумины, 2S-альбумины и проламины) и PR-белки, обладающие ферментативной активностью (глюканазы, хитиназы, пероксидазы) [53]. Небольшие белки и пептиды, как правило, присутствуют в растениях в относительно невысоких концентрациях и имеют меньшую значимость в развитии аллергических реакций. Исключением являются гевеин-подобные пептиды и такие PR-белки, как ингибиторы протеаз (PR-6), гомологи основного пыльцевого аллергена березы Bet v 1 (PR-10), которые имеют массу около 18 кДа и не рассматриваются в данном обзоре, дефенсины (PR-12), тионины (PR-13) и LTP (PR-14).

Гевеин и его предшественник прогевеин (Hev b 6), выделенные из млечного сока бразильской гевеи *Hevea brasiliensis*, относятся к важнейшим аллергенам природного латекса. Последний используется для получения латексных полимерных изделий и вызывает развитие системных аллергических реакций, в том числе анафилактического шока. До появления безлатексных перчаток такое развитие аллергических реакций у медицинских работников и пациентов являлось серьезной проблемой [34, 54]. Специфические антитела к гевеину присутствуют в крови большинства медработников и пациентов с аллергией на латекс

[55]. Помимо этого, геветин и его предшественник являются мажорными аллергенами, вовлеченными в развитие латекс-фруктового синдрома, который характеризуется появлением перекрестных аллергических реакций на фрукты (бананы, киви, авокадо и др.) у людей с аллергией на латекс [56]. Перекрестная реактивность антител обусловлена присутствием в этих фруктах хитиназ, в структурах которых, как и в геветине, содержится консервативный хитин-связывающий домен (*Chitin-Binding Domain*, ChBD) [57]. Причиной развития латекс-фруктового синдрома может также являться наличие в пищевых продуктах геветин-подобных аллергенов, например, Fag e 4 гречиши *Fagopyrum esculentum* и Bra g 2 турнепса *Brassica rapa* [58–60].

Еще один из важнейших классов растительных аллергенов составляют ЛТР. Данные пептиды устойчивы к нагреванию, изменениям pH и действию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта [13]. Это обуславливает их способность достигать различные отделы кишечника в иммунногенной форме и вызывать первичную сенсибилизацию, особенно в раннем возрасте, что может быть связано с недоразвитием гастроинтестинального барьера у детей [61]. Широкая распространенность в царстве растений и наличие высоко консервативных участков структуры обуславливают перекрестную реактивность ЛТР. Эти пептиды являются пыльцевыми, пищевыми и латексными аллергенами, которые вызывают развитие перекрестных аллергических реакций различной степени тяжести, в том числе латекс-фруктового синдрома и синдрома пищевой-пыльцевой аллергии.

Долгое время считалось, что клиническая значимость ЛТР ограничена, в основном, странами Средиземноморского бассейна. Однако недавно было показано, что аллергенные представители данного класса играют важную роль в развитии ЛТР-синдрома также за пределами этого региона [62]. Считается, что доминирующую роль в процессе сенсибилизации играет мажорный аллерген персика *Prunus persica* – Pru p 3 [62, 63].

На сегодняшний день шесть растительных дефенсинов охарактеризованы как аллергены [6]. В пыльце трех сорных трав, а именно: полыни *Artemisia vulgaris* (Art v 1), амброзии *Ambrosia artemisiifolia* (Amb a 4) и гваюлы *Parthenium hysterophorus* (Par h 1), обнаружены дефенсин-подобные аллергены, содержащие помимо N-концевого дефенсин-подобного домена еще и C-концевой домен, обогащенный гликозилированными остатками пролина. Для всех трех аллергенов показано, что дефенсин-подобный домен тоже принимает участие во взаимодействии с антителами IgE. Данные пептиды являются перекрестными пыльцевыми аллергенами, возможно, участвующими в

развитии таких аллергических реакций, как поллиноз, сенная лихорадка, ринит и астма [64]. Три других дефенсина-аллергена выделены из растений семейства Бобовые (Fabaceae), а именно: из сои *Glycine max* (Gly m 2) и арахиса *Arachis hypogaea* (Ara h 12, Ara h 13). Gly m 2 из соевой пыли и муки является ингаляционным аллергеном, возможно, участвующим в развитии профессиональной астмы, ринита и гиперчувствительной пневмонии. Ara h 12 и Ara h 13 являются пищевыми аллергенами арахиса, при употреблении которого развиваются аллергические реакции разной степени тяжести [65, 66].

Недавно был идентифицирован новый пищевой аллерген пшеницы *Triticum aestivum* Tri a 37, относящийся к пуротионинам и принимающий участие в развитии местных и системных аллергических реакций на пшеницу [67]. Возможно, пуротионины Sec c 37 из ржи *Secale cereale*, Hor v 37 из ячменя *Hordeum vulgare*, Aeg ta 37 из эгилопса *Aegilops tauschii*, Tri m 37 и Tri ur 37 из дикорастущих видов пшеницы являются перекрестными аллергенами класса тионинов [68].

Ингибиторы протеаз (PR-6) различных классов являются аллергенами, причиной чего, вероятно, служит их относительно большие концентрации в растительных тканях, стабильность структуры и устойчивость к действию высоких температур и гидролитических ферментов. Аллергенные свойства проявляют ингибиторы сериновых протеаз, принадлежащие к первому семейству ингибиторов протеаз картофеля, которые состоят из 60–90 а.о. и не содержат остатков цистеина. Первым охарактеризованным ингаляционным аллергеном этого семейства является Tri a 39 из пшеницы, участвующий в развитии аллергических реакций на пшеничную муку [69, 70]. Другой аллерген этого семейства – Nev b 15 из геветы – принимает участие в развитии аллергии на латекс [71]. Ингибиторы типа Кунитца Sola t 2-4 из картофеля, имеющие массу 16–20 кДа, охарактеризованы как пищевые аллергены [72]. Возможным аллергеном сои является цистатин Gly m CPI [73].

ОБЛАСТИ ВОЗМОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Защитные пептиды, занимающие важное место в системе врожденного иммунитета растений, характеризуются, как было отмечено в первой части обзора [1], широким спектром биологической активности, обладают свойствами аллергенов и могут найти применение в различных сферах жизни человека. Данные пептидные соединения могут быть использованы в сельском хозяйстве для защиты растений и повышения их устойчивости к различным видам стресса, а также в медицине для конструирования на их основе новых лекарственных средств и диагностических тест-систем.

Возможное применение в сельском хозяйстве

Снижение уровня сельскохозяйственной продукции обусловлено, в основном, вредом, наносимым культурным растениям вредителями и возбудителями инфекционных заболеваний. Как было описано выше, пептиды системы врожденного иммунитета ингибируют рост фитопатогенных микроорганизмов, обладают инсектицидной или нематоцидной активностью, участвуют в защите растений от воздействия неблагоприятных абиотических факторов и могут быть использованы для создания растений, устойчивых к различным видам стресса.

К настоящему времени получен целый ряд трансгенных растений, устойчивость которых к инфекциям и насекомым-вредителям обеспечивается гетерологической продукцией представителей различных классов пептидов системы врожденного иммунитета растений, а именно: дефенсинов [74], тионинов [75], ЛТР [76], гевеин-подобных пептидов [77], ингибиторов протеаз [78] и снекинов [79]. В связи с тем, что циклотиды обладают пестицидной активностью, действуют против насекомых и других вредителей растений (улиток, гельминтов), считается возможным создание на их основе пестицидов нового поколения. Так в 2016 году в Австралии одобрен препарат Sero-X, содержащий циклотид и предназначенный для борьбы с вредителями хлопка [31].

Перспективы применения в качестве новых антимикробных средств

Причиной поиска прототипов новых антимикробных средств является наблюдаемое в последнее время увеличение распространенности мультирезистентных штаммов микроорганизмов и частоты развития микозов у людей с ослабленным иммунитетом. Пептиды системы врожденного иммунитета растений часто обладают активностью в отношении не только фитопатогенных, но и патогенных для человека микроорганизмов, в том числе тех из них, которые образуют устойчивые биопленки. Эти пептиды действуют в синергизме друг с другом и в комбинациях с конвенциональными антибиотиками, характеризуются разнообразием механизмов антимикробного действия и, в ряде случаев, отсутствием токсических эффектов на клетки млекопитающих. Некоторые дефенсины [80], ЛТР [81], гевеин- [33] и вицилин-подобные пептиды [38], четырехцистеиновые пептиды [82], ингибиторы протеаз [83] и шеферины [52] подавляют рост условно-патогенных дрожжей рода *Candida* (в том числе *C. albicans*), являющихся причиной развития местных и системных кандидозов различной степени тяжести у людей с ослабленным иммунитетом [84].

Представители тех же и других классов пептидов системы врожденного иммунитета растений также обладают активностью в отношении грибов родов *Aspergillus* и *Fusarium*, которые вызывают инвазивные микозы у людей со сниженным иммунитетом или иммунодефицитными состояниями [84]. Некоторые пептиды действуют также против условно-патогенных для человека бактерий. Например, ингибитор протеаз фистулин ингибирует рост *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* с эффективностью, сопоставимой с таковой у классического антибиотика стрептомицина [85]. Ингибиторы сериновых протеаз из картофеля подавляют рост *S. aureus*, *Listeria monocytogenes* и *E. coli* [83]. Четырехцистеиновые пептиды Ib-AMP обладают активностью в отношении *Micrococcus luteus* и *S. aureus* [42].

Возможность использования в качестве прототипов противоопухолевых средств

Онкологические заболевания, наряду с болезнями сердечно-сосудистой системы, занимают лидирующие позиции в рейтинге причин смертности во всем мире. Используемые для лечения рака противоопухолевые препараты характеризуются низкой специфичностью действия и токсичностью, а многие новообразования в процессе лечения приобретают устойчивость к проводимой лекарственной терапии [86]. Многие пептиды системы врожденного иммунитета растений обладают активностью в отношении опухолевых клеток и могут рассматриваться в качестве возможных прототипов противоопухолевых препаратов нового поколения. Активностью против различных опухолевых клеток обладают представители классов дефенсинов [87, 88], тионинов [89], ЛТР [90, 91], линейных ноттинов [92], циклотидов [93–95] и ингибиторов протеаз [96].

Механизмы противоопухолевого действия этих пептидов мало изучены. Например, показано, что действие дефенсина NaD1 из табака на опухолевые клетки, так же как и его противогрибковая активность, связано с взаимодействием с фосфолипидами (в частности, фосфатидилинозит-4,5-дифосфатом) мембран клеток-мишеней [97]. Тионин из бычьего ореха *Pyralia pubera* вызывает деполяризацию цитоплазматических мембран опухолевых клеток, приток ионов Ca^{2+} , активацию эндогенной фосфолипазы A2 и гибель клеток [89]. Противоопухолевое действие циклотидов, например цикловиолацина O2 из фиалки *Viola odorata* и калаты B1, как и антимикробная активность, связано с их взаимодействием с фосфатидилэтаноламином мембран клеток-мишеней [98]. На основе структур двух ингибиторов сериновых протеаз – MCoPI из гака *Momordica cochinchinensis*, относящегося к линейным ноттинам, и SOTI из шпината *Spinacia oleracea* – созданы пептидные

ингибиторы трансмембранной сериновой протеазы матриптазы-1, которые рассматриваются в качестве прототипов препаратов для лечения рака и артритов [99].

Показано, что очень стабильная структура циклических пептидов делает их перспективными объектами для молекулярного конструирования и придания новых свойств посредством введения новых биологически активных фрагментов. Так, в структуру циклотид калата В1 была введена аминокислотная последовательность, соответствующая антагонисту регулятора ангиогенеза VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) и имеющая антиангиогенную активность. Показано, что полученный модифицированный пептид оказывает антиангиогенное действие, характеризуется менее выраженной, чем у калата В1, гемолитической активностью и, в перспективе, может быть использован для лечения опухолей и ревматоидного артрита, при которых ангиогенез является важным этапом прогрессирования заболевания [100].

Противоопухолевая активность ингибиторов протеаз (PR-6) наиболее изучена и вызывает интерес многих фармацевтических компаний. Особое внимание уделяется ВВ1 в связи с их возможным применением в лечении рака, нейродегенеративных и воспалительных заболеваний. ВВ1 из различных источников демонстрируют эффективность при лечении колоректального рака [101], рака легких, груди и предстательной железы, оральной лейкоплакии, язвенного колита, гингивитов, рассеянного склероза, энцефаломиелита и др. [102, 103]. В качестве нового лекарственного препарата активно исследуется обогащенный ВВ1 экстракт сои (ВВ1С) [102]. Точные механизмы противоопухолевого, химиопревентивного [104] и радиопротекторного [105] действия ингибиторов протеаз неизвестны, однако показано, что трипсин- и химотрипсин-подобные протеазы играют важную роль на ранних стадиях канцерогенеза и могут являться их мишенями [101].

Перспективы применения в аллергологии

В настоящее время в аллергодиагностике используются не только суммарные экстракты, но и индивидуальные природные и рекомбинантные аллергены, предназначенные для выявления основных аллергокомпонентов, к которым sensibilized пациент, и установления причины развития перекрестных аллергических реакций [106]. Среди пептидов системы врожденного иммунитета растений, обладающих аллергенными свойствами, в диагностических тест-системах используются протеин Nev b 6 латекса, дефенсин-подобный Art v 1 полыни, различные пищевые и пыльцевые аллергены класса LTP, а именно: Art v 3 полыни, Pla a 3 платана *Platanus acerifolia*, Par j 2

постенницы *Parietaria judaica*, Ole e 7 оливкового дерева *Olea europaea*, Pru p 3 персика, Cor a 8 фундука *Corylus avellana*, Jug r 3 грецкого ореха *Juglans regia*, Ara h 9 арахиса и Tri a 14 пшеницы.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (Allergen-Specific Immunotherapy, ASIT) является современным методом лечения аллергии, направленным на устранение причины ее развития. Пациенту подкожно вводятся повышающиеся дозы суммарных аллергенных экстрактов через определенные промежутки времени в соответствии со стандартным протоколом [107]. Однако, иногда, при использовании ASIT у пациентов развиваются серьезные осложнения в форме аллергических реакций, что делает невозможным дальнейшее лечение [108]. Новым многообещающим подходом в ASIT является использование высокоочищенных индивидуальных аллергенов или их смесей, способных эффективно заменять суммарные экстракты и вызывающих гораздо меньше побочных эффектов [109]. Полученные клинические данные по ASIT с использованием основного аллергена персика Pru p 3 класса LTP показывают, что данный пептид снижает сенсibilization пациентов не только к персику, но и к другим пищевым аллергенам (например, к арахису) [110]. В клинических испытаниях также показана эффективность проведения ASIT с использованием рекомбинантных аллергенов латекса, в том числе протеина Nev b 6, у детей с аллергией на латекс [111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пептиды системы врожденного иммунитета растений образуются, как правило, в небольших количествах в различных органах и тканях растений. Они синтезируются в виде белков-предшественников, часто включающих аминокислотные последовательности нескольких защитных пептидов и имеющих сигнальные участки, которые обеспечивают их локализацию в плазматической мембране, внутри клеток, во внеклеточном пространстве, или образуются в результате ограниченного протеолиза или других способов деградации крупных белков. Активация биосинтеза пептидов системы врожденного иммунитета растений происходит в условиях стресса и регулируется гормонами, обеспечивающими включение защитных механизмов растений. Они выполняют различные функции в растениях, не только обеспечивают эффективную защиту от воздействия стрессовых факторов, в роли которых выступают патогенные микроорганизмы, вредители или другие неблагоприятные факторы окружающей среды, но и участвуют в различных процессах онтогенеза.

Многие защитные пептиды растений эффективно подавляют рост патогенных для человека микроорганизмов и обладают противоопухолевой активностью. Некоторые классы пептидов

системы врожденного иммунитета растений являются пищевыми, ингаляционными и латексными аллергенами, участвующими в развитии реакций гиперчувствительности различной степени тяжести. Все вышесказанное делает их перспективными объектами для детального изучения и возможного применения в сельском хозяйстве для создания стрессоустойчивых растений, а также в различных областях медицины в качестве прототипов новых лекарственных средств и диагностических тест-систем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00131).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Финкина Е.И., Мельникова Д.Н., Богданов И.В., Овчинникова Т.В. // Биоорган. Химия. 2018. Т. 45 С. 3–5. [E. I. Finkina, D. N. Melnikova, I. V. Bogdanov, and T. V. Ovchinnikova // Rus. J. Bioorgan. Chem. 2018, Vol. 44, No. 6, pp. 573–585].
- Coll N.S., Epple P., Dangl J.L. // Cell Death Differ. 2011. V. 18. P. 1247–1256.
- Hayward A.P., Tsao J., Dinesh-Kumar S.P. // Semin. Cell Develop. Biol. 2009. V. 20. P. 1041–1047.
- Adám A.L., Nagy Z.Á., Kátay G., Mergenthaler E., Viczián O. // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. pii: E1146. doi 10.3390/ijms19041146
- Lay F.T., Anderson M.A. // Curr. Protein Pept. Sci. 2005. V. 6. P. 85–101.
- Финкина Е.И., Овчинникова Т.В. // Биоорган. химия. 2018. Т. 44. С. 247–266. @. [дайте также ссылку на англ. версию]
- Lacerda A.F., Vasconcelos E.A., Pelegrini P.B., Grossi de Sa M.F. // Front Microbiol. 2014. doi 10.3389/fmicb.2014.00116
- De Zelicourt A., Letousey P., Thoiron S., Campion C., Simoneau P., Elmorjani K., Marion D., Simier P., Delavault P. // Planta. 2007. V. 226. P. 591–600.
- Amien S., Kliwer I., Marton M.L., Debener T., Geiger D., Becker D., Dresselhaus T. // PLoS Biol. 2010. doi 10.1371/journal.pbio.1000388
- Florack D.E.A., Stiekema W.J. // Plant Mol. Biol. 1994. V. 26. P. 25–37.
- Ji H., Gheysen G., Ullah C., Verbeek R., Shang C., De Vleeschauwer D., Höfte M., Kyndt T. // Mol. Plant Pathol. 2015. V. 16. P. 870–881.
- Chan Y.L., Prasad V., Chen K.H., Liu P.C., Chan M.T., Cheng C.P. // Planta. 2005. V. 221. P. 386–393.
- Bogdanov I.V., Shenkarev Z.O., Finkina E.I., Melnikova D.N., Rumynskiy E.I., Arseniev A.S., Ovchinnikova T.V. // BMC Plant Biol. 2016. V. 16. P. 107.
- Finkina E.I., Balandin S.V., Serebryakova M.V., Potapenko N.A., Tagaev A.A., Ovchinnikova T.V. // Biochemistry (Moscow). 2007. V. 72. P. 430–438.
- Finkina E.I., Melnikova D.N., Bogdanov I.V., Ovchinnikova T.V. // Acta Naturae. 2016. V. 8. P. 47–61.
- Carvalho Ade O., Gomes V.M. // Peptides. 2007. V. 28. P. 1144–1153.
- Edstam M.M., Edqvist J. // Physiol Plant. 2014. V. 152. P. 32–42.
- Kobayashi Y., Motose H., Iwamoto K., Fukuda H. // Plant Cell Physiol. 2011. V. 52. P. 1095–1106.
- Cameron K. D., Teece M. A., Smart L. B. // Plant Physiology. 2006. V. 140. P. 176–183.
- Sterk P., Booij H., Schellekens G.A., Van Kammen A., De Vries S.C. // Plant Cell. 1991. V. 3. P. 907–921.
- Choi Y.E., Lim S., Kim H.J., Han J.Y., Lee M.H., Yang Y., Kim J.A., Kim Y.S. // Plant J. 2012. V. 70. P. 480–491.
- Zhang D., Liang W., Yin C., Zong J., Gu F., Zhang D. // Plant Physiol. 2010. V. 154. P. 149–162.
- Pii Y., Molesini B., Pandolfini T. // Plant Signal Behav. 2013. V. 8. e24836. doi 10.4161/psb.24836
- Crimi M., Astegno A., Zoccatelli G., Esposti M.D. // Arch. Biochem. Biophys. 2006. V. 445. P. 65–71.
- Kobayashi Y., Motose H., Iwamoto K., Fukuda H. // Plant Cell Physiol. 2011. V. 52. P. 1095–1106.
- Wang X., Wang H., Cao K., Ge X. // Mol. Bio. Rep. 2009. V. 36. P. 745–750.
- Molesini B., Treggiari D., Dalbeni A., Minuz P., Pandolfini T. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2017. V. 83. P. 63–70.
- Gould A., Camarero J.A. // Chembiochem. 2017. V. 18. P. 1350–1363.
- Conlan B.F., Gillon A.D., Barbata B.L., Anderson M. // Am. J. Bot. 2011. V. 98. P. 2018–2026.
- Craik D.J., Daly N.L., Bond T., Waine C. // J. Mol. Biol. 1999. V. 294. P. 1327–1336.
- Henriques S.T., Craik D.J. // Biochemistry. 2017. V. 56. P. 669–682.
- Slavokhotova A.A., Shelonkov A.A., Andreev Y.A., Odintsova T.I. // Biochemistry (Moscow). 2017. V. 82. P. 1659–1674.
- Loo S., Kam A., Xiao T., Tam J.P. // Front Plant Sci. 2017. V. 8:2162. doi 10.3389/fpls.2017.02162
- Berthelot K., Peruch F., Lecomte S. // Biochimie. 2016. V. 127. P. 258–270.
- Van den Bergh K.P., Rouge P., Proost P., Coosemans J., Krouglova T., Engelborghs Y., Peumans W.J., Van Damme E.J. // Planta. 2004. V. 219. P. 221–232.
- Goyal R.K., Mattoo A.K. // Plant Sci. 2014. V. 228. P. 135–149.
- Wang X., Bunkers G.J., Walters M.R., Thoma R.S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. V. 282. P. 1224–1228.
- Vieira Bard G.C., Nascimento V.V., Oliveira A.E., Rodrigues R., Da Cunha M., Dias G.B., Vasconcelos I.M., Carvalho A.O., Gomes V.M. // Biopolymers. 2014. V. 102. P. 335–343.
- Slavokhotova A.A., Rogozhin E.A., Musolyamov A.K., Andreev Y.A., Oparin P.B., Berkut A.A., Vassilevski A.A., Egorov T.A., Grishin E.V., Odintsova T.I. // Plant Mol. Biol. 2014. V. 84. P. 189–202.
- Utkina L.L., Andreev Y.A., Rogozhin E.A., Korostyleva T.V., Slavokhotova A.A., Oparin P.B., Vassilevski A.A., Grishin E.V., Egorov T.A., Odintsova T.I. // FEBS J. 2013. V. 280. P. 3594–608.
- Marcus J.P., Green J.L., Goulter K.C., Manners J.M. // Plant J. 1999. V. 19. P. 699–710.
- Taylor R.H., Acland D.P., Attenborough S., Cammue B.P., Evans I.J., Osborn R.W., Ray J.A., Rees S.B., Broekaert W.F. // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 24480–24487.

43. *Grosse-Holz F.M., van der Hoorn R.A.* // *New Phytol.* 2016. V. 210. P. 794–807.
44. *Clemente A., Domoney C.* // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2006. V. 7. P. 201–216.
45. *Huma Habib, Khalid Majid Fazili* // *Biotech. Mol. Biol. Rev.* 2007. V. 2. P. 068–085.
46. *Antcheva N., Pintar A., Patthy A., Simoncsits A., Barta E., Tchorbanov B., Pongor S.* // *Protein Sci.* 2001. V. 10. P. 2280–2290.
47. *Senthilkumar R., Yeh K.W.* // *Biotechnol. Adv.* 2012. V. 30. P. 1309–1317.
48. *Oliveira-Lima M., Benko-Iseppon A.M., Neto J.R.C.F., Rodriguez-Decuadro S., Kido E.A., Crovella S., Pandolfi V.* // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2017. V. 18. P. 368–374.
49. *Herbel V., Sieber-Frank J., Wink M.* // *J. Plant Physiol.* 2017. V. 208. P. 1–6.
50. *Nahirňak V., Almasia N.I., Fernandez P.V., Hopp H.E., Estevez J.M., Carrari F., Vazquez-Rovere C.* // *Plant Physiol.* 2012. V. 158. P. 252–263.
51. *Park C.J., Park C.B., Hong S.S., Lee H.S., Lee S.Y., Kim S.C.* // *Plant Mol. Biol.* 2000. V. 44. P. 187–197.
52. *Remuzgo C., Oewel T.S., Daffre S., Lopes T.R., Dyszy F.H., Schreier S., Machado-Santelli G.M., Teresa Machini M.* // *Amino Acids.* 2014. V. 46. P. 2573–2586.
53. *Breiteneder H., Radauer C.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 113. P. 821–830.
54. *Bousquet J., Flahault A., Vandenplas O., Ameille J., Duron J.J., Pecquet C., Chevrier K., Annesi-Maesano I.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 118. P. 447–454.
55. *Chen Z., Posch A., Lohaus C., Raulf-Heimsoth M., Meyer H.E., Baur X.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. V. 99. P. 402–409.
56. *Wagner S., Breiteneder H.* // *Biochem. Soc. Trans.* 2002. V. 30. P. 935–940.
57. *Blanco C.* // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003. V. 3. P. 47–53.
58. *Brandtzaeg P.E.* // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. V. 964. P. 13–45.
59. *Geiselhart S., Nagl C., Dubiela P., Pedersen A.C., Bublin M., Radauer C., Bindslev-Jensen C., Hoffmann-Sommergruber K., Mortz C.G.* // *Clin. Exp. Allergy.* 2018. V. 48. P. 217–224.
60. *Hänninen A.R., Mikkola J.H., Kalkkinen N., Turjanmaa K., Ylitalo L., Reunala T., Palosuo T.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 104. P. 194–201.
61. *Asero R., Piantanida M., Pinter E., Pravettoni V.* // *Clin. Exp. Allergy.* 2018. V. 48. P. 6–12.
62. *Azofra J., Berroa F., Gastaminza G., Saiz N., Gamboa P.M., Vela C., García B.E., Lizarza S., Echenagusia M.A., Joral A., Aranzabal M.A., Quiñones M.D., Jauregui I., Madera J.F., Navarro J.A., Lizaso M.T., Bernad A., Goikoetxea M.J.* // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016. V. 169. P. 181–188.
63. *Finkina E.I., Melnikova D.N., Bogdanov I.V., Ovchinnikova T.V.* // *Curr. Med. Chem.* 2017. V. 24. P. 1772–1787.
64. *Léonard R., Wopfner N., Pabst M., Stadlmann J., Petersen B.O., Duus J.Ø., Himly M., Radauer C., Gadermaier G., Razzazi-Fazeli E., Ferreira F., Altmann F.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 27192–27200.
65. *Codina R., Lockey R.F., Fernández-Caldas E., Rama R.* // *Clin. Exp. Allergy.* 1997. V. 27. P. 424–430.
66. *Petersen A., Kull S., Rennert S., Becker W.M., Krause S., Ernst M., Gutschmann T., Bauer J., Lindner B., Jappe U.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 136. P. 1295–1301.
67. *Pahr S., Selb R., Weber M., Focke-Tejkl M., Hofer G., Dordić A., Keller W., Papadopoulos N.G., Giavi S., Mäkelä M., Pelkonen A., Niederberger V., Vrtala S., Valenta R.* // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 11:e111483. doi 10.1371/journal.pone.0111483
68. *Pahr S., Constantin C., Papadopoulos N.G., Giavi S., Mäkelä M., Pelkonen A., Ebner C., Mari A., Scheibhofer S., Thalhamer J., Kundl M., Vrtala S., Mittermann I., Valenta R.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. V. 132. P. 1000–3.e1–4. doi 10.1016/j.jaci.2013.05.016
69. *Constantin C., Quirce S., Grote M., Touraev A., Swoboda I., Stoecklinger A., Mari A., Thalhamer J., Heberle-Bors E., Valenta R.* // *J. Immunol.* 2008. V. 180. P. 7451–7460.
70. *Sander I., Rihs H.P., Doekes G., Quirce S., Krop E., Rozynek P., van Kampen V., Merget R., Meurer U., Brüning T., Raulf M.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. V. 135. P. 1529–1537.
71. *Rihs H.P., Sander I., Heimann H., Meurer U., Brüning T., Raulf M.* // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015. V. 25. P. 160–162.
72. *Seppälä U., Majamaa H., Turjanmaa K., Helin J., Reunala T., Kalkkinen N., Palosuo T.* // *Allergy.* 2001. V. 56. P. 619–626.
73. *Batista R., Martins I., Jenó P., Ricardo C.P., Oliveira M.M.* // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007. V. 144. P. 29–38.
74. *Gao A., Hakimi S.M., Mittanck C.A., Wu Y., Woerner B.M., Stark D.M., Shan D.M., Liang J., Rommens C.M.* // *Nature Biotechnology.* 2000. V. 18. P. 1307–1310.
75. *Hao G., Stover E., Gupta G.* // *Front Plant Sci.* 2016. V. 7. P. 1078.
76. *Sarowar S., Kim Y.J., Kim K.D., Hwang B.K., Ok S.H., Shin J.S.* // *Plant Cell Rep.* 2009. V. 28. P. 419–427.
77. *Shukurov R.R., Voblikova V.D., Nikonorova A.K., Komakhin R.A., Komakhina V.V., Egorov T.A., Grishin E.V., Babakov A.V.* // *Transgen. Res.* 2012. V. 21. P. 313–325.
78. *Gatehouse J.A.* // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2011. V. 12. P. 409–416.
79. *García A.N., Ayub N.D., Fox A.R., Gómez M.C., Diéguez M.J., Pagano E.M., Berini C.A., Muschietti J.P., Soto G.* // *BMC Plant Biol.* 2014. V. 14:248. doi 10.1186/s12870-014-0248-9
80. *Vriens K., Cools T.L., Harvey P.J., Craik D.J., Braem A., Vleugels J., De Coninck B., Cammue B.P., Thevissen K.* // *Peptides.* 2016. V. 75. P. 71–79.
81. *Zottich U., Da Cunha M., Carvalho A.O., Dias G.B., Silva N.C., Santos I.S., do Nascimento V.V., Miguel E.C., Machado O.L., Gomes V.M.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. V. 1810. P. 375–383.
82. *Lee D.G., Shin S.Y., Kim D.-H., Seo M.Y., Kang J.H., Lee Y., Kim K.L., Hahm K.-S.* // *Biotech. Letters.* 1999. V. 21. P. 1047–1050.
83. *Kim J.Y., Gopal R., Kim S.Y., Seo C.H., Lee H.B., Cheong H., Park Y.* // *Cell. Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. P. 4349–4360.
84. *Thevissen K.I., Kristensen H.H., Thomma B.P., Cammue B.P., François I.E.* // *Drug Discov. Today.* 2007. V. 2. P. 966–971.
85. *Arulpandi I., Sangeetha R.* // *ISRN Pharm.* 2012:584073. doi 10.5402/2012/584073

86. Guzmán-Rodríguez J.J., Ochoa-Zarzosa A., López-Gómez R., López-Meza J.E. // *Biomed. Res. Int.* 2015:735087. doi 10.1155/2015/735087
87. Anaya-López J.L., López-Meza J.E., Baizabal-Aguirre V.M., Cano-Camacho H., Ochoa-Zarzosa A. // *Biotechnol. Lett.* 2006. V. 28. P. 1101–1108.
88. Wong J.H., Zhang X.Q., Wang H.X., Ng T.B. // *Peptides.* 2006. V. 27. P. 2075–2081.
89. Evans J., Wang Y.D., Shaw K.P., Vernon L.P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1989. V. 86. P. 5849–5853.
90. Ooi L.S., Tian L., Su M., Ho W.S., Sun S.S., Chung H.Y., Wong H.N., Ooi V.E. // *Peptides.* 2008. V. 29. P. 2101–2109.
91. Lin P., Xia L., Wong J.H., Ng T.B., Ye X., Wang S., Shi X. // *J. Pept. Sci.* 2007. V. 13. P. 642–648.
92. Postic G., Gracy J., Perin Ch., Chiche L., Gelly J.-Ch. // *Nucleic Acids Research.* 2018. V. 46. P. D454–D458. doi 10.1093/nar/gkx1084
93. Esmaeili M.A., Abagheri-Mahabadi N., Hashempour H., Farhadpour M., Gruber C.W., Ghassempour A. // *Fito-terapia.* 2016. V. 109. P. 162–168.
94. Hu E., Wang D., Chen J., Tao X. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. V. 8. P. 4059–4065.
95. Pinto M.F.S., Silva O.N., Viana J.C., Porto W.F., Migliolo L., da Cunha N.B., Gomes N.Jr., Fensterseifer I.C.M., Colgrave M.L., Craik D.J., Dias S.C., Franco O.L. // *J. Nat. Prod.* 2016. V. 79. P. 2767–2773.
96. Wang S., Lin J., Ye M., Ng T.B., Rao P., Ye X. // *Peptides.* 2006. V. 27. P. 3129–3136.
97. Poon I.K., Baxter A.A., Lay F.T., Mills G.D., Adda C.G., Payne J.A., Phan T.K., Ryan G.F., White J.A., Veneer P.K., van der Weerden N.L., Anderson M.A., Kvensakul M., Hulett M.D. // *Elife.* 2014. V. 3:e01808. doi 10.7554/eLife.01808
98. Henriques S.T., Huang Y.H., Rosengren K.J., Franquellim H.G., Carvalho F.A., Johnson A., Sonza S., Tachedjian G., Castanho M.A., Daly N.L., Craik D.J. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 24231–24241.
99. Glotzbach B., Reinwarth M., Weber N., Fabritz S., Tomaszowski M., Fittler H., Christmann A., Avrutina O., Kolmar H. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 10:e76956 doi 10.1371/journal.pone.0076956
100. Gunasekera S., Foley F.M., Clark R.J., Sando L., Fabri L.J., Craik D.J., Daly N.L. // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 7697–7704.
101. Clemente A., Arques Mdel C. // *World J. Gastroenterol.* 2014. V. 20. P. 10305–10315.
102. Srikanth S., Chen Z. // *Front Pharmacol.* 2016. V. 7. P. 470.
103. Clemente A., Marín-Manzano M.C., Arques M.C., Domoney C. // *Bioactive Food Peptides in Health and Disease.* 2013. P. 23–44.
104. Kennedy A.R., Billings P.C., Wan X.S., Newberne P.M. // *Nutr. Cancer.* 2002. V. 43. P. 174–186.
105. Gueven N., Dittmann K., Mayer C., Rodemann H.P. // *Cancer Lett.* 1998. V. 125. P. 77–82.
106. Van Winkle R.C., Chang C. // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014. V. 46. P. 211–224.
107. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. V. 102. P. 558–562.
108. Nelson H.S., Lahr J., Rule R., Bock A., Leung D. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. V. 99. P. 744–751.
109. Nony E., Bouley J., Le Mignon M., Lemoine P., Jain K., Horiot S., Mascarell L., Pallardy M., Vincentelli R., Leone P., Roussel A., Batard T., Abiteboul K., Robin B., de Beaumont O., Arvidsson M., Rak S., Moingeon P. // *Allergy.* 2015. V. 70. P. 795–804.
110. Gomez F., Bogas G., Gonzalez M., Campo P., Salas M., Diaz-Perales A., Rodriguez M.J., Prieto A., Barber D., Blanca M., Torres M.J., Mayorga C. // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. V. 47. P. 339–350.
111. Lasa Luaces E.M., Tabar Purroy A.I., García Figueroa B.E., Anda Apiñaniz M., Sanz Laruga M.L., Raulf-Heimsoth M., Barber Hernández D. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. V. 108. P. 367–372.

Peptides of Plant Innate Immune System. Part II. Biosynthesis, Biological Functions and Possible Practical Application

E. I. Finkina*, D. N. Melnikova*, I. V. Bogdanov*, and T. V. Ovchinnikova*^{*,#}

[#]e-mail: ovch@ibch.ru

*Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, Moscow, 117997 Russia

One of mechanisms of the plant innate immune system regulation is an activation of the synthesis of various defense peptides having diverse structural organization. Some of them possess antimicrobial activity. In plants, defense peptides have various localization, often are synthesized as multi domain precursor proteins, are produced by limited proteolysis or by some other way of degradation. In addition to antimicrobial activity, some of these peptides also display an insecticidal effect, inhibit endo- and exogenous proteases as well as α -amylases, participate in the transfer of signal and building hydrophobic molecules, affect the operation of ion channels. As a result, peptides of the plant innate immune system not only protect plants against viruses, bacteria, fungi, and insects, but also reinforce their resistance toward various types of abiotic stresses and participate in the regulation of plant growth and development. In addition, plant defense peptides can suppress the growth of some human pathogens, possess antitumor activity, exhibit properties of food, inhalation, and latex allergens and can be used in various areas of medicine. This review summarizes data on the biosynthesis, biological functions and possible practical application of the peptides of plant innate immune system.

Keywords: plant innate immune system, defense peptides, antimicrobial activity, antitumor activity, allergy