

УДК 615.32: 612.017.1

## ПЕПТИДЫ-АНТИБИОТИКИ

© 2019 г. Д. Ю. Кормилец<sup>1</sup>, А. Д. Поляновский<sup>2</sup>, В. А. Дадали<sup>3</sup>, А. Т. Марьянович<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: atm52@mail.ru

Поступила в редакцию 16.11.2018 г.

После доработки 23.12.2018 г.

Принята к публикации 25.02.2019 г.

В работе обобщены современные представления о структуре, функциях, механизмах действия и перспективах применения в медицинской практике широкого спектра антимикробных пептидов. Особое внимание уделено дефензину как наиболее изученному пептидному антибиотику. В настоящее время идентифицировано несколько тысяч пептидов-антибиотиков, которые продуцируются организмами, стоящими на всех ступенях биологической эволюции – от прокариот до человека. Они действуют на патологические микроорганизмы всех типов – археи, бактерии, грибы и простейшие. Синтез пептидных антибиотиков осуществляется как рибосомальным, так и внерибосомальным путем. Связывание пептидов-антибиотиков с оболочкой микроорганизма осуществляется связыванием со специфическими рецепторами, либо силами электростатического взаимодействия. В результате в мембране образуются поры, сквозь которые в клетку проникают сами пептиды-антибиотики или другие вещества из состава внеклеточной жидкости. Мишенью пептидов-антибиотиков могут быть и органеллы внутри клетки, например, рибосомы. Преимущество пептидов-антибиотиков перед традиционными антибиотиками – в меньшей способности стимулировать развитие резистентности.

*Ключевые слова:* пептиды, антибиотики, эволюция

**DOI:** 10.1134/S0044452919040089

### ВВЕДЕНИЕ

Антимикробные пептиды (АМП) или пептиды защиты организма-хозяина (host defense peptides) были описаны в середине прошлого века [1], и с тех пор из организмов разной степени сложности выделено и идентифицировано несколько тысяч таких веществ [2, 3]; они широко распространены в мире живого [4]. АМП не вызывают развития резистентности или вызывают его в минимальной степени, тогда как рост устойчивости патогенных микроорганизмов к традиционным антибиотикам становится все более серьезной проблемой. К такой ситуации привели продолжающееся десятилетиями скармливание сельскохозяйственным животным субтерапевтических доз антибиотиков и некорректное медицинское применение лекарственных препаратов [5].

АМП – часть системы врожденного иммунитета [6, 7], они присутствуют у всех эукариот [8] и прокариот [9]. Они выступают как медиаторы конкуренции между микроорганизмами [4, 10, 11], в том числе, и между родственными таксонами. Некоторые АМП, например дефензины, считаются пере-

носчиками информации между системами врожденного и приобретенного иммунитета [12]. АМП активны против вирусов, бактерий, грибов, простейших [1, 13] и даже против архей, в принципе менее восприимчивых к антимикробным агентам [14]. АМП способны накапливаться в области распространения инфекции, они избирательно цитотоксичны для микроорганизмов и минимально – для макроорганизмов [2].

Некоторые авторы оценивают количество уже известных семейств и субсемейств АМП трехзначными числами [15]. К АМП функционально близки белковые молекулы, обладающие антимикробным действием, например, растительные белки липидного переноса (plant lipid transfer proteins, PLTPs) или лактоферрины.

Растущее количество обзоров, посвященных антимикробным пептидам, привело нас к решению написать “обзор обзоров”, сделав акцент на механизмах взаимодействия АМП с микроорганизмами.

СТРУКТУРА И БИОСИНТЕЗ  
АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

**Конформации молекул АМП.** Среди АМП различают молекулы, характеризующиеся четырьмя видами вторичной структуры [16]:

$\alpha$ -спирали, например человеческий кателицидин LL-37;

$\beta$ -листы, или  $\beta$ -складчатые структуры, например, полифемузин;

смешанные структуры, например, человеческий  $\beta$ -дефензин-2;

ни  $\alpha$ -, ни  $\beta$ -структуры, например, индолицидин.

Белки-предшественники АМП покидают продуцирующую их клетку по тем же путям, что и другие белки, выходящие из цитоплазмы в межклеточную жидкость. В жидкостях организм молекулы АМП могут циркулировать в иных конформациях и лишь при взаимодействии с мембраной бактериальной клетки принимать формы  $\alpha$ -спирали или  $\beta$ -складчатой структуры [16]. Самая распространенная из конформаций АМП –  $\alpha$ -спираль. Она снижает селективность связывания АМП с клеточными мембранами [16]. В  $\alpha$ -спиралях широко представлены обладающие высокой спиральной тенденцией аминокислотные остатки: аланин (А), лейцин (L), аргинин (R) и лизин (K) [16]. Строение молекулы дефензинов получило название “мотив стабилизированной цистеином  $\alpha$ -спирали/ $\beta$ -складчатой структуры” (cysteine-stabilized  $\alpha$ -helix/ $\beta$ -sheet motif, C $\alpha\beta$ ) [4].

**Биосинтез АМП.** Большая часть АМП (а у высших животных – все) образуется путем классического рибосомального синтеза: ДНК → РНК → рибосома → синтез белка → ограниченный протеолиз (ферментами) → пептиды (в том числе, АМП). Молекула пептида может претерпевать разнообразные посттрансляционные изменения: гликозилирование, амидирование, галогенирование, фосфорилирование, включение D-аминокислот, в том числе непротеиногенных, и циклизацию [16].

Бактерии синтезируют АМП как в рибосомах, так и вне их [17, 18]. Микроорганизмы сохранили способность, которую более сложные организмы утратили, – в своей цитоплазме (вне рибосом) с помощью набора специальных ферментов соединять аминокислоты (числом до нескольких десятков) в линейную цепочку. Иногда такая цепочка также ферментативно замыкается в цикл. Самый известный пример: циклоспорин А – циклический пептид из 11 аминокислотных остатков, синтезируемый в цитоплазме микроорганизмов циклоспоринсинтетазой [19]. В состав нерибосомальных пептидов, как правило, входят наряду с протеиногенными L-аминокислотами и D-формы аминокислот, аминокислотные и другие кислоты. Некоторые из таких нерибосомальных пептидов обладают антимикробными свойствами: грамицидин S, липопептиды [16] и упомянутые выше циклоспорины.

ПРОДУЦЕНТЫ АНТИМИКРОБНЫХ  
ПЕПТИДОВ

Спектр организмов, продуцирующих АМП, простирается от почвенных бактерий, грибов и растений до млекопитающих, включая человека [1, 8, 20]. **Бактерии** продуцируют АМП путем как рибосомального, так и нерибосомального (ферментативного) синтеза [18] и с их помощью взаимодействуют с другими микроорганизмами, в том числе обитающими внутри организма-хозяина [11].

**Растения.** АМП растений обнаружены в начале 1990-х годов [21]. Они являются компонентами защитного барьера растений и присутствуют в корнях, семенах, цветах, стеблях и листьях [22]. Молекулы АМП растений имеют положительный заряд и богаты цистеином; образуемые дисульфидные мостики стабилизируют структуру пептида [21, 22]. Некоторые из растительных АМП действуют и на бактерии, патогенные для человека [22].

**Беспозвоночные.** Морские беспозвоночные [4] и особенно ракообразные [4, 7] продуцируют множество АМП. Антимикробные пептиды обнаружены у моллюсков [4], присутствуют они и в яде скорпиона [23]. Антимикробные пептиды пиррокоридин, дрозидин и апицидин продуцируются клопами, мухами и пчелами соответственно. АМП, выделяемые личинками насекомых, исследованы и доведены до практического применения [24, 25].

**Низшие позвоночные.** АМП морских костных рыб нацелены на липополисахариды оболочки грамотрицательных бактерий [26]. Один из самых богатых источников АМП – кожа амфибий, особенно бурых лягушек рода *Rana* [13]. Например, *Rana esculenta* продуцируют эскулентины (esculentin-1a и -1b) – одни из самых длинных (46 аминокислотных остатков) АМП в природе [13]. Кожа жаб рода *Bombina* продуцирует катионные АМП, названные бомбининами Н [27]. Некоторые члены этого семейства сосуществуют в секретах кожи как изомеры, в которые одна D-аминокислота (аллоизолейцин или лейцин) включается в ходе посттрансляционной модификации. Такая замена придает пептиду устойчивость к расщеплению протеазами и препятствует потере биологической активности [27].

**Млекопитающие** синтезируют в своем организме АМП, в том числе противогрибковые [8]. Человеческие дефензины инактивируют бактериальные токсины и обладают противовирусным действием [28]. В ротовой полости человека обнаружено более 40 антимикробных пептидов и белков [3]. В частности, из белка человеческой слюны BPIFA2 получен действенный антимикробный пептид GL13K [27].



**Рис. 1.** Типовые структурные формулы дефензинов: А –  $\alpha$ -дефензин человека-2, HNP2; В –  $\beta$ -дефензин человека-2, BD2; С –  $\theta$ -дефензины макаки-1 и -2, RTD-1 и RTD-2 (см. [16, 35]). В формуле  $\theta$ -дефензина скобками обозначены обычные пептидные связи между остатками глицина и аргинина, образующими полюса трехосного эллипсоида. Прямые линии – дисульфидные мостики (–S–S–), соединяющие попарно остатки цистеина.

## ДЕФЕНЗИНЫ – НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ

Впервые обнаруженные в 1985 г. в нейтрофилах человека, дефензины (от англ. defense: защита) – наиболее изученные антимикробные пептиды, имеющиеся у представителей всех типов эукариот [4, 29]. Все три типа дефензинов ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\theta$ -) проявляют антимикробную активность, благодаря способности взаимодействовать с оболочками микроорганизмов [30]. Молекула дефензина содержит не менее шести остатков цистеина (С), соединенных попарно дисульфидными мостиками (S–S). При этом относительно длинные пептидные цепочки  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинов (у человека это соответственно 29 и 41 аминокислотный остаток) имеют линейную форму;  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензины млекопитающих существенно отличаются по структуре от дефензинов насекомых.

Циклические молекулы  $\theta$ -дефензинов состоят из 18 аминокислотных остатков и обладают большим структурным сходством. В протеомах организмов они содержатся в виде двух (иногда идентичных, иногда различных) нонамотивов. Формирование  $\theta$ -дефензина происходит, предположительно, в таком порядке: (1) рибосомальный синтез белка(ов)-предшественника(ов); (2) ограниченный протеолиз с высвобождением двух “пригодных” нонапептидов; (3) соединение двух нонапептидов по принципу “голова–хвост” в единый линейный октадекапептид; (4) замыкание трех пар SH-групп, и наконец (5) замыкание свободных концов молекулы с образованием уникальной эллиптической структуры. Первичная структура дефензинов ли-

нейных ( $\alpha$ - и  $\beta$ -) и циклических ( $\theta$ -) представлена на рис. 1. Циклическая структура  $\theta$ -дефензинов придает им особые свойства [31]: они не вызывают гемолиза и практически нецитотоксичны *in vitro* [32]. Все три дисульфидных мостика в молекуле  $\theta$ -дефензина расположены в одной плоскости, благодаря чему молекула способна изгибаться вокруг своей короткой оси и менее гибка относительно длинной оси. Искусственно произведенный разрыв циклической молекулы  $\theta$ -дефензина-1 (RTD-1) макаки-резус между глицином в 1-м положении (G1) и аргинином в 18-м (R18) приводит к образованию так называемого открытого  $\theta$ -дефензина, антимикробная активность которого втрое ниже, чем его замкнутого аналога [33, 34] (рис. 2).

$\theta$ -Дефензины – единственные известные рибосомально синтезируемые циклические пептиды высших позвоночных. Считается, что  $\theta$ -дефензины есть у приматов только у макак *Macaca*, орангутанов *Pongo* и гиббонов *Hylobates* [4], но у горилл *Gorilla*, шимпанзе *Pan* и человека *Homo* способность синтезировать белок – потенциальный предшественник  $\theta$ -дефензинов – утрачена. Анализ генома человека показал, что в результате изменчивости в кодирующем гене появился стоп-кодон, и из необходимых 18 аминокислотных остатков в пептидную цепочку встраиваются только 12 (RCICGRGICRLL), чего для построения циклической молекулы  $\theta$ -дефензина недостаточно [35]. Соответственно ген  $\theta$ -дефензина рассматривается как псевдоген [4]. Авторы полагают, что приматы Старого и Нового Света занимают разные экологические ниши и сталкиваются с “разными микроб-

ными вызовами” [35]. Между тем, входящие в состав семейства гоминид (*Hominidae*) роды горилл (*Gorilla*) и орангутанов (*Pongo*) разошлись в своем развитии лишь 15.2 млн. лет назад [36], что представляется нам слишком коротким сроком для беспричинной утраты столь важного и явно полезного (защитного) механизма; мы полагаем, что мотив для синтеза  $\theta$ -дефензина в протеоме человека обнаружен будет.

Синтезированы искусственные гомологи  $\theta$ -дефензинов — ретроциклины; применение в клинике доказало их высокую антимикробную активность и способность инактивировать бактериальные токсины [37].

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ С КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНОЙ

АМП взаимодействуют с клеточной стенкой бактерий в дискретных фокусах [9]. Лизис клеточной стенки считается главным среди механизмов действия АМП на микроорганизмы: пептиды формируют поры в стенке и частично разрушают ее [6, 17, 18, 38–40]. Организованный дефект мембраны может иметь одну из трех форм: “тороид” (*thoroid*), “ковёр” (*carpet*) и “бочарная клепка” (*barrel stave*). Через образовавшиеся поры происходит утечка ионов и, возможно, некоторых метаболитов; за этим следуют деполяризация, нарушение клеточного дыхания и гибель клетки [22]. Перед тем, как образовать поры в клеточной мембране, молекулы АМП должны связаться с ней одним из двух способов: (а) взаимодействием с находящимися на ее поверхности специфическими рецепторами или (б) взаимодействием с собственно мембраной за счет электростатического и других видов слабого взаимодействия.

*Связывание с рецепторами на клеточной мембране.* Так действуют бактериоцины класса IIa [41], вырабатываемые бактериями для подавления бактерий-конкурентов. Другой пример: микроцины, проникающие в цитоплазму грамотрицательных энтеробактерий после связывания с мембранными железо-сидерофорными рецепторами [4].

*Электростатическое притяжение АМП к клеточной мембране.* Катионные АМП часто амфифильны, что облегчает связывание их с соответствующими — гидрофобными и гидрофильными — участками мембраны бактерий [3, 4]. Катионные остатки аминокислот молекул АМП электростатически притягиваются к отрицательно заряженным молекулам оболочки, например, анионным группам фосфолипидов, липополисахаридов или тейхоевых кислот [4, 9].

Молекулы АМП накапливаются на поверхности клеточной мембраны, образуют липид-пептидные комплексы и создают ионные каналы, а молекулы АМП выполняют роль внутренней выстилки таких каналов [38, 41, 42]. Например, с анионными областями на поверхности бактерий связываются человеческий кателицидин и бактериоцины, продуцируемые



Рис. 2.  $\theta$ -Дефензин-1 (RTD-1) макаки-резус в его естественной циклической (А) и искусственной “открытой” (Б) формах.

одними бактериями против других [9]. За этим следуют утечка ионов и метаболитов, деполяризация, нарушение клеточного дыхания и гибель клетки [22, 43].

### ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

Нелитические механизмы описаны пока лишь для немногих АМП [6]. Например, на белковые мишени внутри бактериальной клетки нацелены антимикробные пептиды пиррокорицин, дрозцин, апидецин и *Vac7* [44]. Противогрибковое действие АМП также требует проникновения пептидов в клетку [8]. Главными мишенями для АМП внутри бактериальной клетки служат рибосомы [45]. Контактная с нуклеиновыми кислотами, АМП изменяют синтез белков — структурных и ферментов [3, 6, 20, 31].

Действуя в рамках макроорганизма, АМП стимулируют апоптоз [20, 38], продукцию хемокинов, ангиогенез и заживление ран [20]. Некоторые АМП инактивируют токсины, вырабатываемые патогенными микроорганизмами [46].

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПЕПТИДАМ

АМП могут действовать и там, где к обычным антибиотикам уже развилась резистентность. В отношении развития резистентности у микроорганизмов АМП обладают преимуществами перед конвенциональными антибиотиками: повышение устойчивости к АМП затрудняется тем, что для каждого такого пептида мишень в клетке может быть не одна [44].

Тем не менее, и АМП не гарантированы от развития резистентности микроорганизмов к ним. Патогены выработали стратегии преодоления эффектов АМП, такие как модификация поверхности клеточной оболочки, экспрессия эффлюксных насосов и секреция протеаз [20, 40].

У бактерий есть механизмы, способные противостоять действию катионных АМП, например, лизинилирование фосфатидилглицерина для образования

катионного лизилфосфатидилглицерина и аланилирования липотейхоевой кислоты [9]. Для защиты от АМП в клетке-мишени экспрессируются соответствующие гены и синтезируются детерминанты специфической резистентности (specific resistance determinants). Подробности механизмов, с помощью которых микроорганизмы защищаются от пептидоантибиотиков (как собственных, так и экзогенных), представлены в обзоре Вольфа и Машера [10].

Клиническое применение АМП может вызывать развитие резистентности к ним, а вместе с этим и к собственным антимикробным пептидам защиты организма-хозяина человека, однако, искусственное внесение небольших модификаций в молекулы АМП позволяет преодолеть это препятствие [3].

## ВЫВОДЫ

Пептиды-антибиотики продуцируются организмами, стоящими на всех ступенях биологической эволюции – от прокариот до человека. Они действуют на патологические микроорганизмы всех типов – археи, бактерии, грибы и простейшие. Синтез пептидных антибиотиков осуществляется как рибосомальным, так и внерибосомальным путем. Контакт пептидов-антибиотиков с оболочкой микроорганизма осуществляется путем связывания со специфическими рецепторами или силами электростатического взаимодействия. В результате в мембране образуются поры, сквозь которые в клетку проникают сами пептиды-антибиотики или другие вещества из состава внеклеточной жидкости. Мишенью пептидов-антибиотиков могут быть и органоиды клетки, например рибосомы. Преимущество пептидов-антибиотиков перед традиционными антибиотиками – в меньшей способности стимулировать развитие резистентности. Некоторые пептиды-антибиотики доведены до практического применения.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Преимущества АМП перед традиционными антибиотиками следующие:

В применении пробиотиков (бактерий-продуцентов АМП) накоплен огромный опыт [11], начало которому положил еще И.И. Мечников. Естественные антимикробные пептиды потенциально имеют широкий спектр антимикробной активности (действуют на вирусы, бактерии, грибы и простейших); механизмы их действия разнообразны [7]. Все острее ощущается потребность в новых антибиотиках, особенно против патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, например *Pseudomonas aeruginosa*. АМП действуют и на резистивные формы патогенных микроорганизмов [39], при этом сами либо не вызывают резистентности, либо вызывают низкую [47]. АМП могут

действовать и там, где к обычным антибиотикам уже развилась резистентность. Например, такими свойствами обладает низин, продуцируемый бактерией *Lactococcus lactis* и присутствующий в коровьем молоке [48]. Некоторые АМП амфибий обладают большей антимикробной активностью, чем АМП млекопитающих. Эти и другие АМП низших позвоночных – кандидаты для разработки новых противомикробных препаратов [13].

Рост числа аллергических заболеваний и резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам требует отказа от практики скармливания сельскохозяйственным животным традиционных антибиотиков. АМП могли бы стать частью решения этой проблемы [5, 18, 49]. Низкая эффективная концентрация в отношении грибов (0.1–10 мкМ) и безопасность для млекопитающих и птиц дают некоторым АМП (например, растительным дефензинам) преимущества перед химическими веществами в деле борьбы с грибковыми инфекциями сельскохозяйственных культур [21]. Принципиально возможно применение АМП в сочетании с уменьшенными дозами обычных антибиотиков, и такие стратегии уже разрабатываются [14].

За последние десятилетия создано немного новых классов антибиотиков [50, 51]. Разработка АМП могла бы ускорить прогресс в этой области. Варьируя гликозилирование, амидирование, галогенирование, фосфорилирование и включение D-аминокислот, фармакологи создают новые формы АМП [16].

Выявленные ограничения к применению АМП немногочисленны [47]: АМП подвержены расщеплению протеазами и имеют короткий период полураспада. Лишь немногие АМП доступны к клиническому применению из-за недостаточной изученности вопроса об их токсичности. Высоко оцениваются перспективы клинического применения таких АМП, как дефензины, кателицидин LL-37 [46], пептид GL13K [3] применяются АМП и при туберкулезе [52].

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена за счет средств госбюджета, программа АААА-А18-118013090245-6.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с участием животных или людей в качестве объектов исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biswalo L.S., da Costa Sousa M.G., Rezende T.M.B., Dias S.C., Franco O.L. Antimicrobial peptides and nanotechnology, recent advances and challenges. *Front. Microbiol.* 9: 855. 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00855>

2. *Ebenhan T., Gheysens O., Kruger H.G., Zeevaert J.R., Satheke M.M.* Antimicrobial peptides: their role as infection-selective tracers for molecular imaging. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014: 867381. <https://doi.org/10.1155/2014/867381>
3. *Bechinger B., Gorr S.U.* Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance. *J. Dent. Res.* 96: 254–260. 2017.
4. *Schmitt P., Rosa R.D., Destoumieux-Garzón D.* An intimate link between antimicrobial peptide sequence diversity and binding to essential components of bacterial membranes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1858: 958–970. 2016.
5. *Cheng G., Hao H., Xie S., Wang X., Dai M., Huang L., Yuan Z.* Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? *Front. Microbiol.* 5: 217. 2014. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00217>
6. *Scocchi M., Mardirossian M., Runti G., Benincasa M.* Non-membrane permeabilizing modes of action of antimicrobial peptides on bacteria. *Curr. Top. Med. Chem.* 16: 76–88. 2016.
7. *Zanjani N.T., Miranda-Saksena M., Cunningham A.L., Dehghani F.* Antimicrobial peptides of marine crustaceans: the potential and challenges of developing therapeutic agents. *Curr. Med. Chem.* 25: 2245–2259. 2018.
8. *van der Weerden N.L., Bleackley M.R., Anderson M.A.* Properties and mechanisms of action of naturally occurring antifungal peptides. *Cell. Mol. Life Sci.* 70: 3545–3570. 2013.
9. *Rashid R., Veleba M., Kline K.A.* Focal targeting of the bacterial envelope by antimicrobial peptides. *Front. Cell. Dev. Biol.* 4: 55. 2016. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00055>
10. *Wolf D., Mascher T.* The applied side of antimicrobial peptide-inducible promoters from Firmicutes bacteria: expression systems and whole-cell biosensors. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100: 4817–4829. 2016.
11. *Elshaghabe F.M.F., Rokana N., Gulhane R.D., Sharma C., Panwar H.* Bacillus as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Front. Microbiol.* 8: 1490. 2017. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01490>
12. *Yang D., Chertov O., Bykovskaia S.N., Chen Q., Buffo M.J., Shogan J., Anderson M., Schröder J.M., Wang J.M., Howard O.M., Oppenheim J.J.* Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science.* 286 (5439): 525–528. 1999.
13. *Mangoni M.L., Luca V., McDermott A.M.* Fighting microbial infections: A lesson from amphibian skin-derived esculentin-1 peptides. *Peptides.* 71: 286–295. 2015.
14. *Varnava K.G., Ronimus R.S., Sarojini V.* A review on comparative mechanistic studies of antimicrobial peptides against archaea. *Biotechnol. Bioeng.* 114: 2457–2473. 2017.
15. *Seshadri Sundararajan V., Gabere M.N., Pretorius A., Adam S., Christoffels A., Lehvälaiho M., Archer J.A., Bajic V.B.* DAMPD: a manually curated antimicrobial peptide database. *Nucleic Acids Res.* 40: D1108–D1112. 2012.
16. *Mojsoska B., Jenssen H.* Peptides and peptidomimetics for antimicrobial drug design. *Pharmaceuticals (Basel).* 8: 366–415. 2015.
17. *Tajbakhsh M., Karimi A., Fallah F., Akhavan M.M.* Overview of ribosomal and non-ribosomal antimicrobial peptides produced by Gram positive bacteria. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 63 (10): 20–32. 2017.
18. *Sumi C.D., Yang B.W., Yeo I.C., Hahm Y.T.* Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus*: a new era for antibiotics. *Can. J. Microbiol.* 61: 93–103. 2015.
19. *Lawen A.* Biosynthesis of cyclosporins and other natural peptidyl prolyl cis/trans isomerase inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta.* 1850: 2111–2120. 2015.
20. *Guilhelmelli F., Vilela N., Albuquerque P., Derengowski Lda S., Silva-Pereira I., Kyaw C.M.* Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front. Microbiol.* 4: 353. 2013. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00353>
21. *Lacerda A.F., Vasconcelos E.A., Pelegrini P.B., Grossi de Sa M.F.* Antifungal defensins and their role in plant defense. *Front. Microbiol.* 5: 116. 2014. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00116>
22. *Nawrot R., Barylski J., Nowicki G., Broniarczyk J., Buchwald W., Goździcka-Józefiak A.* Plant antimicrobial peptides. *Folia Microbiol. (Praha).* 59: 181–196. 2014.
23. *Harrison P.L., Abdel-Rahman M.A., Miller K., Strong P.N.* Antimicrobial peptides from scorpion venoms. *Toxicon.* 88: 115–137. 2014.
24. *Chernysh S., Gordya N., Tulin D., Yakovlev A.* Biofilm infections between *Scylla* and *Charybdis*: interplay of host antimicrobial peptides and antibiotics. *Infect. Drug Resist.* 11: 501–514. 2018. eCollection 2018. <https://doi.org/10.2147/IDR.S157847>
25. *Gordya N., Yakovlev A., Kruglikova A., Tulin D., Potolitsina E., Suborova T., Bordo D., Rosano C., Chernysh S.* Natural antimicrobial peptide complexes in the fighting of antibiotic resistant biofilms: *Calliphora vicina* medicinal maggots. *PLoS One.* 12 (3): e0173559. 2017. eCollection 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173559>
26. *Gopal R., Seo C.H., Park Y.* The role of biophysical parameters in the antilipopolysaccharide activities of antimicrobial peptides from marine fish. *Drugs.* 12: 1471–1494. 2014.
27. *Mangoni M.L.* A lesson from Bombinins H, mildly cationic diastereomeric antimicrobial peptides from Bombina skin. *Curr. Protein Pept. Sci.* 14: 734–743. 2013.
28. *Kudryashova E., Koneru P.C., Kvaratskhelia M., Strömstedt A.A., Lu W., Kudryashov D.S.* Thermodynamic instability of viral proteins is a pathogen-associated molecular pattern targeted by human defensins. *Sci. Rep.* 6: 32499. 2016. <https://doi.org/10.1038/srep32499>
29. *Silva P.M., Gonçalves S., Santos N.C.* Defensins: antifungal lessons from eukaryotes. *Front. Microbiol.* 5: 97. 2014. eCollection2014. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00097>
30. *Dong H., Lv Y., Zhao D., Barrow P., Zhou X.* Defensins: The case for their use against mycobacterial infections. *J. Immunol. Res.* 2016. 2016: 7515687. <https://doi.org/10.1155/2016/7515687>
31. *Dehghan Esmatabadi M.J., Bozorgmehr A., Hajjari S.N., Sadat Sombolestani A., Malekshahi Z.V., Sadeghizadeh M.* Review of new insights into antimicrobial agents. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 63: 40–48. 2017.
32. *Olli S., Nagaraj R., Motukupally S.R.* A hybrid cationic peptide composed of human  $\beta$ -defensin-1 and human-

- ized  $\theta$ -defensin sequences exhibits salt-resistant antimicrobial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 59: 217–225. 2015.
33. Tang Y.Q., Yuan J., Osapay G., Osapay K., Tran D., Miller C.J., Ouellette A.J., Selsted M.E. A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated alpha-defensins. *Science*. 286 (5439): 498–502. 1999.
  34. Trabi M., Schirra H.J., Craik D.J. Three-dimensional structure of RTD-1, a cyclic antimicrobial defensin from Rhesus macaque leukocytes. *Biochem.* 40: 4211–4221. 2001.
  35. Li D., Zhang L., Yin H., Xu H., Satkoski Trask J., Smith D.G., Li Y., Yang M., Zhu Q. Evolution of primate  $\alpha$  and  $\theta$  defensins revealed by analysis of genomes. *Mol. Biol. Rep.* 41: 3859–3866. 2014.
  36. Hedges S.B., Dudley J., Kumar S. TimeTree: A public knowledge-base of divergence times among organisms. *Bioinformatics*. 22: 2971–2972. 2006.
  37. Kudryashova E., Seveau S., Lu W., Kudryashov D.S. Retrocyclins neutralize bacterial toxins by potentiating their unfolding. *Biochem.* 467: 311–320. 2015.
  38. Lee J., Lee D.G. Antimicrobial peptides (AMPs) with dual mechanisms: membrane disruption and apoptosis. *J. Microbiol. Biotechnol.* 25: 759–764. 2015.
  39. Grassi L., Maisetta G., Esin S., Batoni G. Combination strategies to enhance the efficacy of antimicrobial peptides against bacterial biofilms. *Front. Microbiol.* 8: 2409. 2017. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02409>
  40. Machado L. D., de Carvalho E.V., Silva F.V., Cabreira P.V., Franco O.L. Elucidating unusual modes of action and resistance of antibacterial peptides. *Curr. Top. Med. Chem.* 17: 520–536. 2017.
  41. Ríos Colombo N.S., Chalón M.C., Navarro S.A., Bellomio A. Pediocin-like bacteriocins: new perspectives on mechanism of action and immunity. *Curr. Genet.* 64: 345–351. 2018.
  42. Sharma S., Sahoo N., Bhunia A. Antimicrobial peptides and their pore/ion channel properties in neutralization of pathogenic microbes. *Curr. Top. Med. Chem.* 16: 46–53. 2016.
  43. Vineeth Kumar T.V., Sanil G. A review of the mechanism of action of amphibian antimicrobial peptides focusing on peptide-membrane interaction and membrane curvature. *Curr. Protein Pept. Sci.* 18: 1263–1272. 2017.
  44. Shah P., Hsiao F.S., Ho Y.H., Chen C.S. The proteome targets of intracellular targeting antimicrobial peptides. *Proteomics*. 16: 1225–1237. 2016.
  45. Polikanov Y.S., Aleksashin N.A., Beckert B., Wilson D.N. The mechanisms of action of ribosome-targeting peptide antibiotics. *Front. Mol. Biosci.* 5: 48. 2018. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00048>
  46. Pachón-Ibáñez M.E., Smani Y., Pachón J., Sánchez-Céspedes J. Perspectives for clinical use of engineered human host defense antimicrobial peptides. *FEMS Microbiol. Rev.* 41: 323–342. 2017.
  47. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules*. 8. pii. E4. 2018. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>
  48. Ko K.Y., Park S.R., Lee C.A., Kim M. Analysis method for determination of nisin A and nisin Z in cow milk by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Dairy Sci.* 98: 1435–1442. 2015.
  49. Gadde U., Kim W.H., Oh S.T., Lillehoj H.S. Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. *Anim. Health Res. Rev.* 18: 26–45. 2017.
  50. Dorotkiewicz-Jach A., Augustyniak D., Olszak T., Drulis-Kawa Z. Modern therapeutic approaches against *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr. Med. Chem.* 22: 1642–1664. 2015.
  51. Smith P.A., Koehler M.F.T., Girgis H.S., Yan D., Chen Y., Chen Y., Crawford J.J., Durk M.R., Higuchi R.I., Kang J., Murray J., Paraselli P., Park S., Phung W., Quinn J.G., Roberts T.C., Rougé L., Schwarz J.B., Skippington E., Wai J., Xu M., Yu Z., Zhang H., Tan M.W., Heise C.E. Optimized arylomycins are a new class of Gram-negative antibiotics. *Nature*. 561 (7722): 189–194. 2018.
  52. Muciño G., Castro-Obregón S., Hernandez-Pando R., Del Rio G. Autophagy as a target for therapeutic uses of multifunctional peptides. *IUBMB Life*. 68: 259–267. 2016.

## Antibiotic Peptides

D. Yu. Kormilets<sup>a</sup>, A. D. Polyanovsky<sup>b</sup>, V. A. Dadali<sup>c</sup>, and A. T. Maryanovich<sup>c, #</sup>

<sup>a</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>c</sup> Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>#</sup>e-mail: atm52@mail.ru

The review summarizes current ideas about structure, function, action mechanisms and medical application prospects of a wide range of antimicrobial peptides with a special focus on defensins as most studied of them. By now, several thousands of antibiotic peptides have been identified that are produced by organisms occupying virtually all rungs of the evolutionary ladder – from prokaryotes to humans. They are active against all types of pathological microorganisms – archaea, bacteria, fungi and protozoa. Antibiotic peptides are synthesized both on and beyond ribosomes. They bind to the capsule of a microorganism either via specific receptors or electrostatically, leading in both cases to the formation of pores for their penetration. Specific targets of antibiotic peptides include intracellular organelles, e.g., ribosomes. Antibiotic peptides offer a great potential for medical use because they promote the development of resistance to a much lesser extent than conventional synthetic antibiotics.

**Keywords:** peptides, antibiotics, evolution