

УДК 579.6,606

ПЕПТАИБОЛЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИФУНГАЛЬНЫЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

© 2021 г. И. А. Гаврюшина¹, М. Л. Георгиева^{1,2}, А. Е. Куварина¹*, В. С. Садыкова¹**

¹Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, 119021 Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, 119234 Россия

*e-mail: nastena.lysenko@mail.ru

**e-mail: sadykova_09@mail.ru

Поступила в редакцию 31.03.2021 г.

После доработки 15.04.2021 г.

Принята к публикации 23.04.2021 г.

Одним из возможных путей преодоления сегодняшнего дефицита эффективных антибиотиков могут стать антимикробные пептиды, которые естественным образом синтезируются многими организмами, в том числе растениями, млекопитающими и микроорганизмами. Среди антимикробных пептидов, пептаиболы представляют собой давно изучаемые соединения с разнообразной биологической активностью, включая антибактериальную, антифунгальную, противоопухолевую, антимикоплазматическую, антитрипаносомную и др. В обзоре представлены обобщенные сведения о новых пептаиболах с противоопухолевой и антифунгальной активностями, механизмах их действия и современных тенденциях их потенциального применения в медицине, описанных с 2010 г.

Ключевые слова: пептаиболы, антибактериальное, противогрибковое, противоопухолевое действие, пептидные антибиотики

DOI: 10.31857/S055510992105007X

С момента открытия аламетицина в конце 1960 гг., пептаиболы привлекли к себе пристальное внимание как научного сообщества, так и фармацевтической промышленности [1]. Среди нерибосомных пептидов пептаиболы составляют самую большую группу. У них есть многообещающий потенциал для дальнейшей разработки лекарственных средств, поскольку они действуют на клеточные мембраны, а не на конкретную мишень, тем самым снижая вероятность возникновения множественной лекарственной устойчивости [2, 3]. В первом выпуске базы данных пептаиболов в 1997 г. собрано приблизительно 317 последовательностей [2–6], на сегодняшний день зарегистрировано более 1000 соединений. Большинство из них обобщены в автономной версии Comprehensive Peptaibiotics Database [7], онлайн-база данных Norine <https://bioinfo.cristal.univ-lille.fr/norine/index.jsp>; Protein databases <https://www.rcsb.org/> и DBAASP <https://dbaasp.org/home> [8].

Основными известными продуцентами пептаиболов на сегодня считаются около 30 родов мицелиальных грибов, принадлежащих к порядку Нуроскреалес. Способность продуцировать пептаиболы наиболее изучена у представителей грибов рода *Trichoderma*, среди которых активно

исследуются представители видов *T. viride*, *T. brevicompactum*, *T. longibrachiatum*, *T. virens*, *T. parceramosum* и *T. ghanense* [3–7, 9–13]. Грибы рода *Emericellopsis* также продуцируют антимикробные пептиды из группы пептаиболов: зервамицины, бергофунгины, эмеримицины, эмерициллипсины и антиамоебин. Такая способность установлена для восьми видов этого рода [14–17]. Помимо *Trichoderma* и *Emericellopsis*, продуцентами пептаиболов являются виды из родов *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Tolyocladium*, *Clonostachys*, *Stilbella*, *Bionectria*, *Monocillium*, *Nectriopsis*, *Niesslia*, *Sepedonium*. Также известно, что одни и те же пептаиболы могут синтезироваться разными видами грибов [18–23].

На фоне роста устойчивости патогенных микроорганизмов к имеющимся на рынке антимикробным препаратам, пептаиболы представляют интерес для поиска альтернативных источников антибиотиков “следующего поколения”. С фармакологической точки зрения они обладают разнообразной биологической активностью, включая антибактериальные, антифунгальные, противоопухолевые, иммуносупрессивные, антимикоплазматические, антитрипаносомные и ранозаживляющие свойства [2–7, 9, 18–23].

В настоящем обзоре обобщены имеющиеся в литературе современные сведения (с 2010 г.) о пептаиболах и липопептаиболах, которые обладают антифунгальными и противоопухолевыми свойствами. Уделено внимание продуцентам и источникам их выделения, антимикробной и цитотоксической активностям, структурным особенностям молекул, а также механизму их действия.

СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, СИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГРИБНЫХ ПЕПТАИБОЛОВ

Пептаиболы – самая большая группа пептаибиотиков, представляют собой антимикробные пептиды грибов, содержащие от 4 до 21 аминокислотных остатка, с молекулярной массой от 500 до 2200 Да. Бенедетти с соавт. [2, 24] в 1983 г. определили “пептаиболы” как небольшие пептиды с высоким содержанием остатков α -аминоизмасляной кислоты (Aib), в основном, с N-концевой ацетильной группой и с C-концевой модификацией в виде аминспиртовой группы. Для них также характерно наличие дополнительных небелковых аминокислот, в частности, изовалина и 2-этилаланина. Пептаиболы классифицируются в соответствии с длиной их аминокислотной цепи: 1) пептаиболы с длинной последовательностью (18–21 аминокислотных остатков обычно с центральным расположением Pro и остатками Gln около обоих концов); 2) пептаиболы с короткой последовательностью (11–16 аминокислотных остатков, с несколькими Aib-Pro и обычно либо Ac-Aib-Asn-, либо Ac-Aib-Gln- в качестве N-конца); 3) ультракороткие липопептаиболы (7–11 аминокислотных остатков, с высоким содержанием Gly и N-концевых аминокислотных остатков, ацилированных жирной кислотой C8–C15) [2, 4, 16]. Содержание Aib составляет примерно 40% в длинных пептаиболах и от 14 до 56% в коротких. Основа молекулы пептаибола образует спиральную структуру из-за конформационных ограничений, обусловленных многочисленными Aib.

Существует большое структурное разнообразие пептаибиотиков. Многие описанные соединения этой группы представляют собой гомологи, отличающиеся локальными аминокислотными заменами, например, такие как атровиридины, неоатровиридины, лонгибрахины и эмерициллипсины (рис. 1). Внутри группы у гомологов может быть разный уровень цитотоксичности и специфичности, а также разные количественные уровни и спектры антимикробной активности (от 40 до 99% сходства, в зависимости от тест-культур) [25–28].

Длинноцепочечные пептаиболы (до 21 аминокислотного остатка), такие как лонгибрахины, могут образовывать потенциал-зависимые ионные каналы в липидных мембранах грибных фитопатогенов, влияя на их проницаемость и приводя клет-

ки к гибели [29, 30]. Ряд исследователей показали, что пептаиболы с короткими последовательностями также образуют потенциал-зависимые ионные каналы в липидных мембранах и взаимодействуют со специфическими молекулярными мишенями прямо или косвенно внутри клетки, моделируя различные сигнальные пути. Однако большинство исследований короткоцепочечных пептаибиотиков и ультракоротких липопептаибиотиков сосредоточено на изучении особенностей структур и гораздо меньше известно о механизме их действия внутри клетки [2, 8, 16, 29].

Синтез пептаибиотиков у грибов осуществляется большими многомодульными белковыми комплексами, известными как нерибосомные пептидные синтетазы (NRPS). Каждый модуль катализирует включение одной белковой или небелковой аминокислоты. Предполагается, что одна синтетаза способна продуцировать множество изоформ одного и того же пептаибола [2, 30].

Современные методы изучения механизма действия пептаибиотиков включают равновесный диализ, дифференциальную сканирующую калориметрию, мембранную фильтрацию, хроматографию и флуоресценцию [30], которые обычно необходимы для модификации пептида или липида. Твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ss-ЯМР) и круговой дихроизм (CD) также были апробированы, но пока не дают очевидного представления, почему некоторые пептаиболы активны, а некоторые нет [31–35]. Ориентация и расположение пептаибиотиков на поверхности или в двойном слое клеточных мембран, а также взаимодействие между пептидом и липидной мембраной имеют решающее значение для понимания механизма их действия и антимикробной активности. Было показано, что аламетицин (Alm), взаимодействующий с мембраной посредством механизма бочкообразного стержня (“barrel-stave”), при котором отдельные пептиды собираются в пучки, проникающие через бислой, индуцирует реакции растения, определяющие его устойчивость к патогену [29, 33]. При более высокой концентрации Alm может проникать в апикальную меристему и клетки эпидермиса верхушек корней, но не в клетки базальной меристемы, клетки коры или корневой покров *Arabidopsis thaliana*. Однако если корень был предварительно обработан целлюлазой, проницаемости не наблюдалось, что доказывает индуцированную целлюлозой устойчивость и клеточно-специфическую проницаемость Alm для корней *A. thaliana* [32].

Пьета Е. с соавт. [33] описали порообразование Alm в монослое липидов 1,2-димиристоил-*n*-глицеро-3-фосфохолин/фосфоглицерин (DMPC/PG) с использованием электрохимической сканирующей туннельной микроскопии (EC-STM). Липиды PG составляют мембранную архитектуру грамп-

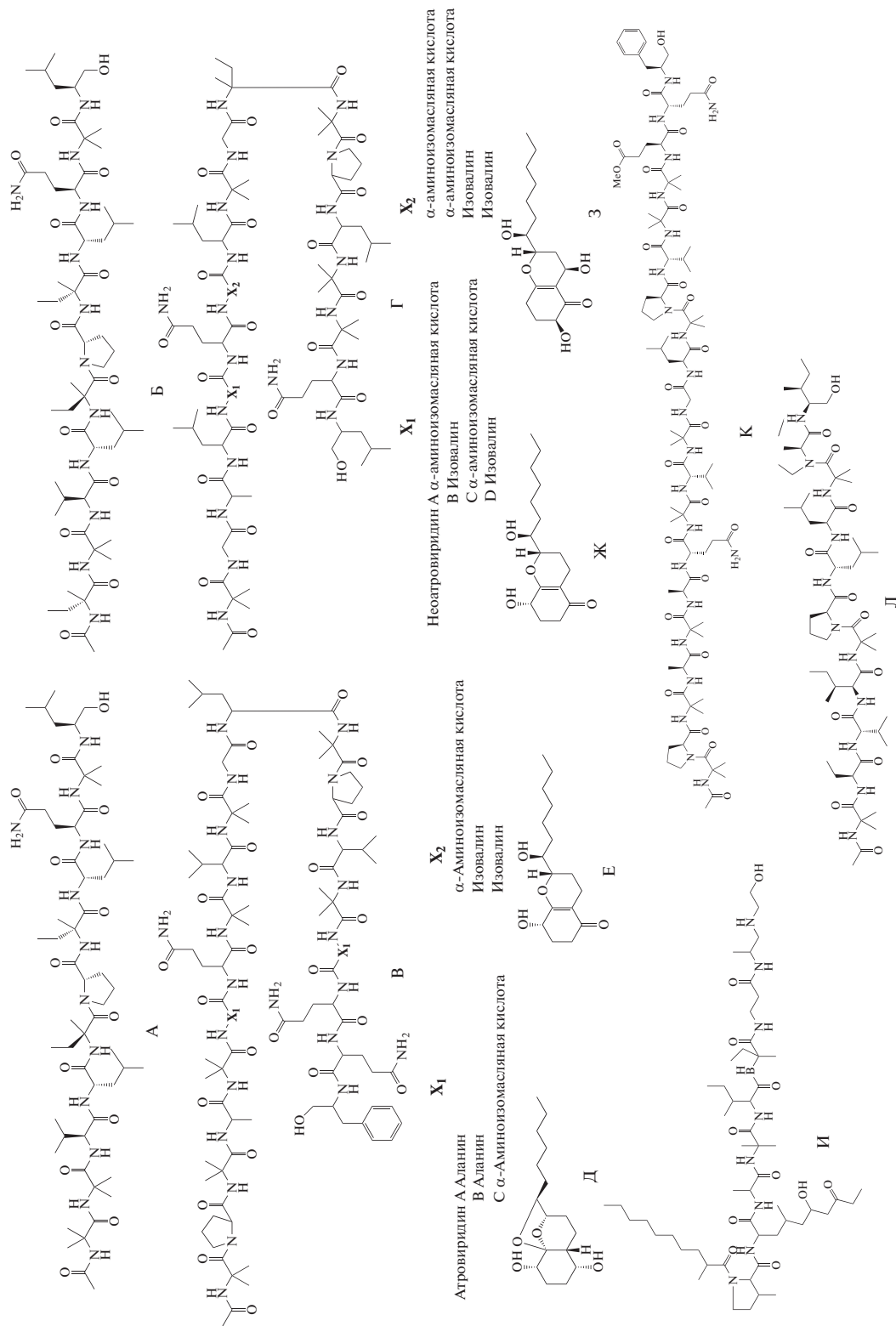


Рис. 1. Структура некоторых пептиболов: А – альбупептин В [7]; Б – альбупептин Д [7]; В – атровиридин А – С [7]; Г – неоатровиридин А – Д [7]; Д – конингин А; Е – конингин Б [7]; Ж – конингин Д [7]; З – конингин Ф [7]; И – эмерициллипсин А [17]; К – Glu (OMe) 18-аламетицин V [7]; Л – грихобревин ВПД-D [7].

ложительных бактерий, а отрицательно заряженные головки PG обеспечивают электростатический поверхностный потенциал, способствующий внедрению амфипатического Alm в мембрану [16]. Также было показано, что другой пептаибол, трихоконин VI, вызывает изменение проницаемости мембран грибов и дезинтеграцию субклеточных структур, влияет на проницаемость митохондриальной мембраны и продукцию внутриклеточных АФК, индуцирует экспонирование фосфатидилсерина и, в конечном итоге, запускает метаксапно-независимый апоптоз в *Fusarium oxysporum* [34, 35]. Лизио с соавт. [36] показала на пептидомиметических фолдамерах, что пространственная структура пептаибола является ключевой особенностью для проникновения в мембрану, и, предположительно, именно поэтому пептаиболы с низким содержанием Aib практически не могут нарушать ее целостность.

Полусинтетические аналоги на основе пептаибола трихогина, выделенного из *Trichoderma* sp., были разработаны и синтезированы для повышения их растворимости в воде и повышения антифунгальной активности в отношении экономически важного грибного патогена растений *Botrytis cinerea*. Эти молекулы имели одиночные аминокислотные замены, преимущественно Gly/Lys, расположенные внутри спиральной структуры [10]. Было показано, что подобная модификация увеличивала амфифильность пептидов и не приводила к критическим изменениям трехмерной ориентации. Что касается функциональных аспектов, большинство синтезируемых аналогов пептаиболов показали увеличение эффекта ингибирования в отношении *B. cinerea* [19, 20].

ПЕПТАИБОЛЫ С АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Многие авторы указывают на антифунгальную активность пептаиболов, но в большинстве случаев эта активность проявляется в отношении грибов – фитопатогенов растений, которая в настоящее время активно изучается для внедрения этих соединений в качестве биофунгицидов [28–32, 34, 35, 37, 38]. Гораздо меньше исследований проведено в направлении изучения активности пептаиболов по отношению к клиническим изолятам патогенных микроскопических грибов [16, 39]. Такие недавно описанные соединения, а также спектр их антифунгальной активности представлены в табл. 1.

Атровиридины А – С и неоатровиридины А – D представляют собой 20- и 18-мерные пептаиболы *Trichoderma atroviride*, обладающие антимикробной активностью не только в отношении фитопатогенных грибов, но и в отношении *Candida albicans*. Пептаибин подавляет рост *Aspergillus fumigatus*, *C. albicans* и *C. neoformans*. Лонгибрахины А-II-b

проявляли ингибирующую активность в отношении условно-патогенного *A. fumigatus* [11]. Гипориенталин А, аналог пептаибола лонгибрахина-А-II, проявлял выраженную активность по отношению к клиническим изолятам *C. albicans* с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) от 2.49 до 19.66 мкМ, что сравнимо с таковой у антифунгального препарата амфотерицина В. Это указывает, что гипориенталин А подходит для лечения кандидоза [25, 40]. Септоцилиндрины А и В структурно родственны хорошо изученному пептаиболу аламетицину. Эти соединения проявляют умеренную активность в отношении *C. albicans* [41, 42]. Трихофунины А – D различаются своей способностью влиять на морфогенез *Phoma destructiva* [43]. Трибакопин AV, полученный из *T. lixii*, эндофита из *Vacopa monnieri*, является новым пептаиболом с уникальной последовательностью (Ac-Gly-Leu-Leu-Leu-Ala-Leu-Pro-Leu-Aib-Val-Gln-OH). Было обнаружено, что этот пептаибол обладает активностью в отношении *C. albicans* при МИК 25 мкг/мл [34]. Четыре новых пептаибола с 11 аминокислотными остатками, альбупептины А – D, были выделены из мицелиальной культуры *Gliocladium album* KSH 719. Альбупептины В и D относятся к редкому классу пептаиболов, которые содержат оба стереоизомера изовалина (Iva) – D- и L-конфигурации. Альбупептины проявили умеренную активность в отношении *B. cinerea* и условно-патогенных *Aspergillus* sp. Примечательно, что эффект ингибирования роста *B. cinerea* увеличивался с увеличением количества присутствующих остатков Iva (IC50: один остаток Iva = 49.6 мкг/мл; два остатка Iva = 38.9 мкг/мл; три остатка Iva = 35.2 мкг/мл; четыре остатка Iva = 24.5 мкг/мл). Альбупептин А также не обладал значительной активностью в отношении *Phytophthora infestans* (IC50, 100 мкг/мл), а соединения В – D проявили только незначительную активность (IC50: два остатка Iva = 97.6 мкг/мл; три остатка Iva = 84.7 мкг/мл; четыре остатка Iva = 84.3 мкг/мл) [18].

Недавно Марик с соавт. [1, 10] идентифицировали две новые группы пептаиболов из грибов рода *Trichoderma*. Конингиопсины были получены из *T. koningiopsis*. Они структурно близки к триконингину KAV, который характеризуется наличием колеблющихся правых и левых спиральных конформаций. Ингибирующей активности экстрактов пептаибола на клинических дрожжах не было выявлено, тогда как условно-патогенные мицелиальные грибы проявляли значительную чувствительность [10]. Пептаиболы с последовательностью из 19 аминокислотных остатков – бревичеселсины, продуцируемые тремя видами (*T. flagellatum* SzMC 22608, *T. sinensis* SzMC 22609 и *T. parareesei* SzMC 22615), проявляли ингибирующее действие на условно-патогенные мицелиальные грибы [1].

Таблица 1. Пептаболы с антифунгальной, противоопухолевой и цитотоксической активностями, известные с 2010 г.

Группа/Название	Продуцент	Антифунгальная активность	Противоопухолевая и цитотоксическая активности	Источник
Glu(OMe)18-аламетицин	<i>T. arundinaceum</i> MSX70741	нд*	Клеточные линии: НСТ 116, DLD-1, HT-29, Hep-G2, Huh-7, HeLa	[52]
Трихобревин ВІІІ-D	<i>T. arundinaceum</i> MSX70741	нд	НСТ 116, HT-29	[51]
Трихоконин VI	<i>T. pseudokoningii</i>	нд	НСС	[26]
Эмерициллипсины А – Е	<i>E. alkalina</i> ВКПМ F-1428	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. niger</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>Cr. neoformans</i> возбудители инвазивных микозов с мультирезистентностью	HepG2, Hela	[17, 39, 45, 46, 49]
Трихоконины (TKs)	<i>T. longibrachiatum</i> SMF2	<i>C. albicans</i>	нд	[47]
Агровиридины А–С	<i>T. atroviride</i>	Фитопатогенные грибы	нд	[31]
Неоатровиридины А–D	<i>T. atroviride</i>	Фитопатогенные грибы	нд	[31]
Гипоренталин А	<i>T. orientale</i> LSBA1	Клинические изоляты <i>C. albicans</i>	Линия клеток Vero	[6, 25, 40]
Лонгибрахины А-II-b	<i>T. longibrachiatum</i> MMS151	Клинические изоляты <i>A. fumigatus</i>	KB Cells	[11]
Трибакопин AV	<i>T. lixii</i> ПІІМ-B4	<i>C. albicans</i>	нд	[34]
Конингиопсин	<i>T. koningiopsis</i> SZMC 12500	<i>C. albicans</i> , <i>S. cerevisiae</i>	нд	[1, 10]
Триконингин KA V	<i>T. koningiopsis</i> SZMC 12500	<i>A. alternata</i> , <i>R. solani</i> , <i>P. cucurbitacearum</i>	нд	[10]
Альбулпептины B and D	<i>G. album</i> KSH 719	<i>B. cinerea</i> , <i>Septoria tritici</i> , <i>Phytophthora infestans</i> , <i>Aspergillus</i> sp.	нд	[18]
Гептабин	<i>Emericellopsis</i> sp. BAUA828	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>	нд	[14, 35]
Трихофумины А–D	<i>Trichoderma</i> sp. НК10276	<i>Phoma destructiva</i>	нд	[43]
Велутиболы А – D	<i>T. velutinum</i>	нд	Миелоидный лейкоз человека (HL-60)	[55]
Бревицелсины	<i>T. flagellatum</i> SzMC 22608, <i>T. sinensis</i> SzMC 22609, <i>T. parareesei</i> SzMC 22615	Опортунистические мицелиальные грибы	нд	[1]
Сферостильбеллины	<i>Sphaerostilbella toxica</i> (микопаразит)	Патогенные <i>C. albicans</i> , <i>Cryptosoccus neoformans</i> , <i>A. fumigatus</i>	Отсутствие токсического действия на мышечные клетки-макрофаги	[44]
Трилонгины ВІ–ВІV	<i>Trichoderma</i> sp. P8BDA1F1 эндофит из <i>Begonia venosa</i>	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Амаститоты <i>Leishmania infantum</i>	[48]

* нд – нет данных.

Минимальные ингибирующие концентрации для сферостильбелинов А и В были установлены в размере 2.0 М для каждого из них в отношении *S. neoformans*, 1.0 М для *A. fumigatus* и 4.0 и 2.0 М, соответственно, для *S. albicans*. Хотелось бы отметить, что при этих концентрациях клетки макрофагов мыши оставались неизменными [44]. Наконец, последняя группа пептаиболов включает в себя эмерициллипсины А – Е из алкалофильного гриба *Emericellopsis alkalina*, продемонстрировавших многообещающую антифунгальную активность в отношении клинических изолятов *Aspergillus terreus* 1133m, *A. fumigatus* 163m, *A. ochraceus* 497m, *Saccharomyces cerevisiae* 77m и *Cryptococcus laurentii* с множественной лекарственной устойчивостью к флуконазолу и амфотерицину В [17, 39, 45, 46].

ПЕПТАИБОЛЫ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЯМИ

Некоторые пептаиболы также рассматриваются и в качестве основы для разработки противоопухолевых препаратов (табл. 1). Действительно, они проявляют избирательную цитотоксичность в отношении раковых клеток, которые отличаются физическими свойствам мембраны по сравнению со здоровыми клетками [46, 49]. Исследование пептидного комплекса из штамма *Trichoderma arundinaceum* MSX70741 привело к выделению трех новых пептаиболов с противоопухолевой активностью [50]. Цитотоксическая активность новых соединений оценивалась на линиях раковых клеток человека: НСТ 116 и DLD-1 (рак толстого кишечника), НТ-29 (раковые клетки эпителия кишечника), SW948 (карцинома толстого кишечника), Нер-G2 и Нuh-7 (гепатоцеллюлярные карциномы), HeLa (аденокарцинома). Трихобревин ВIII-D проявлял умеренную активность против клеток НСТ 116 и НТ-29 со значениями IC50 6.8 и 6.7 мМ, соответственно, и не проявлял активности в отношении клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и аденокарциномы [51]. Glu (OMe) 18-аламетицин F50 был наиболее активным соединением со значениями IC50 от 2.5 до 6.5 мМ, у него отсутствовала селективность в отношении различных клеточных линий. Для 11 пептаиболов, о которых сообщалось ранее, выявлено, что их биоактивность коррелирует с гидрофобностью [52]. Айерс с соавт. [3] исследовали активность нескольких пептаиболов, полученных из экстрактов грибов порядка Нуроскреалес. Они смогли показать, что аламетицин, атровиридин, трихоконин и лонгибрахин проявляют не только цитотоксичность, но и избирательность в отношении раковых клеток. Ши с соавт. [26] обнаружили, что клетки ГЦК более чувствительны к трихоконину VI из *Trichoderma pseudokoningii*, чем нормальные клетки печени. Трихоконин VI вызывал апоптозную и аутофагическую гибель кле-

ток ГЦК, что указывает на потенциал пептаиболов в качестве новых противораковых агентов. Липопептаибол эмерициллипсин А проявил избирательную цитотоксическую активность в отношении двух клеточных линий: НерG2 и HeLa (EC50 2.8 и 0.5 мкМ соответственно). Эмерициллипсин А проявлял меньшую цитотоксическую активность, чем доксорубин (EC50 14 и 0.34 мкМ соответственно), следовательно, он менее токсичен для нормальных клеток, чем последний (~40 раз), но оказывает более сильное цитотоксическое действие на линии опухолевых клеток [20, 49]. Пептаибол гипориенталин А синтезируется штаммом *T. orientale*, выделенным из средиземноморской морской губки *Symbaxinella damicornis*. Цитотоксичность гипориенталина А оценивали на клеточной линии Vero. Было обнаружено, что при концентрации 33.84 мкМ он подавлял жизнеспособность клеток более чем на 90% [6]. Т. Марик с соавт. [1] исследовали частично очищенный экстракт пептаиболов из *T. reesei* QM9414. Они показали, что он ингибирует сперматозоиды кабана и клетки РК-15 почек свиней при концентрации раствора пептаиболов 8 мкг/мл, что вызвало опасения по поводу возможной токсичности *in vivo*. Дегенколб с соавт. предположили, что токсичность пептаиболов может быть ниже порога действия на человека [53].

Из библиотеки соединений Университета Оклахомы (Natural Products Discovery Group) были протестированы 52 пептаиболов и липопептаиболов на цитотоксическую активность в отношении гепатоцитов человека НерG2. Пять новых пептаиболов, аналогичных структуре трихорзина (Trichorzin NPDG А – Е) и восемь новых пептаиболов, аналогичных структуре гарцианина (Harzianin NPDG А-Н) из *T. harzianum*, подавляли рост клеток со значениями IC50 0.42 и 1.14 мкг/мл [54]. В рамках этого обширного исследования было собрано и охарактеризовано 30 новых пептаиболов и липопептаиболов, среди которых особенно стоит отметить гарцианин NPDG I. Было показано, что его показатель EC50 в отношении полирезистентных простейших *Plasmodium falciparum* линии Dd2 – 0.10 мкМ. Отмечено также отсутствие общей токсичности в отношении НерG2 при самых высоких испытанных концентрациях (НерG2 EC50 > 25 мкМ, индекс селективности >250) [54]. Велутибол А, новый пептаибол, содержащий 14 остатков аминокислот, был выделен из психрофильного гриба *T. velutinum*, обнаруженного в Гималаях. Была установлена его цитотоксическая активность в отношении линий раковых клеток. Анализ клеточного цикла был проведен на клетках миелоидного лейкоза человека (HL-60) и выявил образование апоптозных тел в клетках и повреждение их ДНК в зависимости от дозы [55]. Новый пептаибол РК-026А, полученный из *Trichoderma* sp. показал значения цитоток-

сичности IC₅₀ от 0.7 до 4.1 мкг/мл (1.5–8.1 мкг/мл) в отношении клеток K562, при этом отмечалась немедленная гибель раковых клеток [56]. Уникальное разнообразие синтезируемых химических соединений грибов расширяет наши представления о возможностях применения пептаиолов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Открытие новых пептаиолов среди продуцентов микроскопических грибов из морских глубин, из грибов, обитающих в холодных и засоленных почвах, а также из других уникальных экстремальных местообитаний расширяет возможности поиска новых пептидных антибиотиков из природных источников. В этот обзор мы включили информацию о некоторых недавно описанных пептидах, выделенных из экстремофильных грибов. Наличие Aib, придающего устойчивость к протеазам патогена, делает эти эксклюзивные пептидные антибиотики предпочтительными для фармакологических исследований. Несомненно, они будут играть важную роль в дальнейших разработках лекарственных соединений.

Лечение лейшманиоза с использованием пептаиолов — антиамоебина и сузукацилина А показало новые возможности для использования синергетических подходов к лечению с минимальным риском [56]. Новые антимикробные липопептаиолы эмерициллипсина могут стать альтернативой антифунгальным препаратам для терапии инвазивного микоза при аспергиллезе и криптококкозе с множественной лекарственной устойчивостью. Активность эмерициллипсина А в отношении резистентных патогенных клинических изолятов грибов была на уровне амфотерицина В. Кроме того, он показал низкую цитотоксическую активность по отношению к нормальной линии HPF, но обладал селективностью к раковым клеткам, в частности, по отношению к клеточным линиям K-562 и HCT-116. При этом он не проявлял гемолитической активности по отношению к эритроцитам человека [39, 46].

Хорошо известно, что основным молекулярным механизмом действия пептаиолов является мембранно-активный механизм, а линейная полипептидная цепь образует пространственную спиральную структуру. Можно предположить, что все пептаиолы с антифунгальной активностью также обладают цитотоксической активностью в отношении раковых клеток, что, однако, требует экспериментального подтверждения [42, 57, 58]. Доступность сложных биохимических методов и активное использование биоинформатики для открытия новых молекул и расшифровки их структуры, моделирование синтетических пептидов, использование синергетических эффектов двух или более пептаиолов для успешного лечения заболеваний

открывают новые возможности для дальнейших исследований этой группы соединений.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-04-00992.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marik T., Tyagi C., Balázs D., Urbán P., Szepesi A., Bakacsy L., Endre G., Rakk D., Szekeres A., Andersson M.A., Salonen H., Druzhinina I., Vágvölgyi C., Kredics L. // *Front. Microbiol.* 2019. V. 10. № 1434. P. 1–38
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01434>
2. Ramachander Turaga V.N. Peptaibols: Antimicrobial Peptides from Fungi // In Book: Bioactive Natural products in Drug Discovery. / Eds. J. Singh et al. Springer Nature Singapore Ltd. P. 713–730.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-1394-7_26
3. Ayers S., Ehrmann B.M., Adcock A.F., Kroll D.J., Carcache de Blanco E.J., Shen Q., Swanson S.M., Falkingham J.O., Wani M.C., Mitchell S.M., Pearce C.J., Oberlies N.H. // *J. Pept. Sci.* 2012. V. 18. № 8. P. 500–510.
<https://doi.org/10.1002/psc.2425>
4. Zhao P., Xue Y., Li X., Jinghua L., Zhanqin Z., Chunshan Q., Weina G., Xiangyang Z., Xuefei B., Shuxiao F. // *Peptides.* 2019. V. 113. P. 52–65.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.02.002>
5. Park S.C., Park Y., Hahm K.S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2011. V. 12. № 9. P. 5971–5992.
<https://doi.org/10.3390/ijms12095971>
6. Touati I., Ruiz N., Thomas O., Druzhinina I.S., Atanasova L., Tabbene O., Elkahoui S., Benzekri R., Bouslama L., Pouchus Y.F., Limam F. // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2018. V. 34. № 98. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1007/s11274-018-2482-z>
7. Stoppacher N., Neumann N.K., Burgstaller L., Zeilinger S., Degenkolb T., Brückner H., Schuhmacher R. // *Chem. Biodivers.* 2013. V. 10. P. 734–743.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201200427>
8. Waghu F.H., Idicula-Thomas S. // *Protein Science.* 2020. V. 29. P. 36–42.
<https://doi.org/10.1002/pro.3714>
9. Anke H. // *ChemBioChem.* 2009. V. 10. P. 2266–2267.
<https://doi.org/10.1002/cbic.200900404>
10. Marik T., Tyagi C., Racic G., Rakk D., Szekeres A., Vágvölgyi C., Kredics L. // *Microorganisms.* 2018. V. 6. № 85. P. 1–16.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms6030085>
11. Mohamed-Benkada M., Pouchus Y.F., Vérité P., Pagniez F., Caroff N., Ruiz N. // *Chem. Biodivers.* 2016. V. 13. № 5. P. 521–530.
12. Oh L., Kim S.J., Yoo J.H. // *Tetrahedron Letters.* 2000. V. 41. № 1. P. 61–64.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02000-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02000-6)
13. Degenkolb T., von Döhren H., Fog Nielsen K., Samuels G.J., Brückner H. // *Chem. Biodivers.* 2008. V. 5. P. 671–680.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.200890064>
14. Ishiyama D., Satou T., Senda H., Fujimaki T., Honda R., Kanazawa S. // *J. Antibiot. (Tokyo).* 2000. V. 53. P. 728–732.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.53.728>

15. *Inostroza A., Lara L., Paz C., Perez A., Galleguillos F., Hernandez V., Becerra J., González-Rocha G., Silva M.* // *Nat. Prod. Res.* 2018. V. 32. № 11. P. 1361–1364. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1344655>
16. *Ovchinnikova T.V., Levitskaya N.G., Voskresenskaya O.G., Yakimenko Z.A., Tagaev A.A., Ovchinnikova A.Y., Murashev A.N., Kamenskii A.A.* // *Chem Biodivers.* 2007. V. 4. № 6. P. 1374–1387. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790117>
17. *Rogozhin E.A., Sadykova V.S., Baranova A.A., Vasilchenko A.S., Lushpa V.A., Mineev K.S., Georgieva M.L., Kul'ko A.B., Krashennikov M.E., Lyundup A.V., Vasilchenko A.V., Andreev Y.A.* // *Molecules.* 2018. V. 23(11). № 2785. P. 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules23112785>
18. *Otto A., Laub A., Porzel A., Jürgen Schmidt J., Wessjohann L., Westermann B., Arnold N.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2015. V. 34. P. 7449–7459. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501124>
19. *Rivera-Chavez J., Huzefa A.R., Graf T.N., Gallagher J.M., Metri P., Xue D., Pearce C.J., Oberlies N.H.* // *RSC Advances.* V. 7. № 72. P. 75733–75741. <https://doi.org/10.1039/c7ra09602j>
20. *Höfer S., Berg A., Brückner H., Mayerhöfer T.G.* // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2019. V. 223. № 117368. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117368>
21. *Brückner H., Fox S., Degenkolb T.* // *Chem Biodivers.* 2019. V. 16(9):e1900276. P. 1–22. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900276>
22. *Wang C., Wu P., Yao L., Xue J., Xu L., Li H., Deng W., Wei X.* // *J. Antibiot. (Tokyo).* 2018. V. 71. № 11. P. 927–938. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0086-3>
23. *Quandt C.A., Bushley K.E., Spatafora J.W.* // *BMC Genomics.* 2015. V. 16:553. P. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1777-9>
24. *Benedetti E., Bavoso A., Di Blasio B., Pavone V., Pedone C., Toniolo C., Bonora G.M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983. V. 79. P. 7951–7954. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.24.7951>
25. *Marik T., Urbán P., Tyagi C., Szekeres A., Leitgeb B., Vágvölgyi M., Manczinger L., Druzhinina I.S., Kredics L.* // *Chem. Biodivers.* 2017. V. 14. № 6. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700033>
26. *Shi M., Chen L., Wang X.W., Zhang T., Zhao P.B., Song X.Y., Sun C.Y., Chen X.L., Zhou B.C., Zhang Y.Z.* // *Microbiology.* 2012. V. 158. P. 166–175. <https://doi.org/10.1099/mic.0.052670-0>
27. *Song X.Y., Shen Q.T., Xie S.T., Chen X.L., Sun C.Y., Zhang Y.Z.* // *Microbiol. Lett.* 2006. V. 260. P. 119–125. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00316.x>
28. *Szekeres A., Leitgeb B., Kredics L., Antal Z., Hatvani L., Manczinger L., Vágvölgyi C.* // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2005. V. 52. P. 137–168. <https://doi.org/10.1556/AMicr.52.2005.2.2>
29. *Neuhof R., Dieckmann R., Druzhinina I.S., Kubicek C.P., von Döhren H.* // *Microbiology.* 2007. V. 153. P. 3417–3437. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/006692-0>
30. *Tyagi C., Marik T., Vágvölgyi C., Kredics L., Ötvös F.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 4268. P. 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms20174268>
31. *Oh S.U., Yun B.S., Lee S.J., Kim J.H., Yoo I.D.* // *J. Antibiot. (Tokyo).* 2002. V. 55. P. 557–564. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.55.557>
32. *Ding G., Chen L., Zhou C., Jia H.M., Liu Y.T., Chang X., Song B., Liu X.Z., Gu Y.C., Zou Z.M.* // *J. Antibiot.* 2015. V. 68. P. 409–413. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.1>
33. *Singh V.P., Yedukondalu N., Sharma V., Kushwaha M., Sharma R., Chaubey A., Kumar A., Singh D., Vishwakarma R.A.* // *J. Nat. Prod.* 2018. V. 81. P. 219–226
34. *Katoch M., Singh D., Kapoor K.K., Vishwakarma R.A.* // *BMC Microbiology.* 2019. V. 19. № 98. P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1477-8>
35. *Zotti M.D., Biondi B., Peggion C., Park Y., Hahm K.S., Formaggio F., Toniolo C.* // *J. Pept. Sci.* 2011. V. 17. P. 5855–5894. <https://doi.org/10.1002/psc.1364>
36. *Lizio M.G., Campana M., de Poli M., Jefferies D.F., Cul-len W., Andrushchenko V., Chmel N.P., Bouř P., Khalid S., Clayden J., Blanch E., Rodger A., Simon J. Webb S.J.* // *ChemBioChem.* 2021. V. 22. P. 1–13. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000834>
37. *Shenkarev Z.O., Paramonov A.S., Lyukmanova E.N., Gizatullina A.K., Zhuravleva A.V., Tagaev A.A., Yakimenko Z.A., Telezhinskaya I.N., Kirpichnikov M.P., Ovchinnikova T.V., Arseniev A.S.* // *Chem. Biodivers.* 2013. V. 10. № 5. P. 838–863. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201200421>
38. *Berg A., Grigoriev P.A., Degenkolb T., Neuhof T., Härtl A., Schlegel B., Gräfe U.* // *J. Pept. Sci.* 2003. V. 9. P. 810–816. <https://doi.org/10.1002/psc.498>
39. *Baranova A.A., Rogozhin E.A., Georgieva M.L., Bilanenko E.N., Kulko A.B., Yakushev A.V., Alferova V.A., Sadykova V.S.* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2019. V. 55. № 2. P. 145–151. <https://doi.org/10.1134/S0003683819020030>
40. *Kredics L., Szekeres A., Czifra D., Vágvölgyi C., Leitgeb B.* // *Chem. Biodivers.* 2013. V. 10. P. 744–771. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201200390>
41. *Summers M.Y., Kong F., Feng X., Siegel M.M., Janso J.E., Graziani E.I., Carter G.T.* // *J. Nat. Prod.* 2007. V. 70. P. 391–396. <https://doi.org/10.1021/np060571q>
42. *Nelissen J., Nuyts K., de Zotti M., Lavigne R., Lamberigts C., de Borggraeve W.M.* // *PLoS One.* 2012. V. 7(12). № e51708. P. 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051708>
43. *Berg A., Grigoriev P.A., Degenkolb T., Neuhof T., Härtl A., Schlegel B., Gräfe U.* // *J. Peptide Sci.* 2003. V. 9. P. 810–816. <https://doi.org/10.1002/psc.498>
44. *Perlatti B., Nichols C.N., Alspaugh J.A., James B., Gloer J.B., Bills G.F.* // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 1371. P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/biom10101371>
45. *Baranova A.A., Georgieva M.L., Bilanenko E.N., Andreev Ya.A., Rogozhin E.A., Sadykova V.S.* // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2017. V. 53. P. 703–710. <https://doi.org/10.1134/S0003683817060035>

46. Kuvarina A.E., Gavryushina I.A., Kulko A.B., Ivanov I.A., Rogozhin E.A., Georgieva M.L., Sadykova V.S. // *J. Fungi*. 2021. V. 7. № 153. P. 1–19. <https://doi.org/10.3390/jof7020153>
47. Zhao P., Ren A., Dong P., Sheng Y. // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2018. V. 54. № 4. P. 396–403. <https://doi.org/10.1134/S0003683818040154>
48. Grigoletto D.F., Trivella D.B.B., Tempone A.G., Rodrigues A., Correia A.M.L., P. Lira S.P. // *Brazilian J. Microbiology*. 2020. V. 51. P. 989–997. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00270-9>
49. Rogozhin E.A., Sadykova V.S. // *Proceedings*. 2019. V. 22. № 1. P. 4. <https://doi.org/10.3390/proceedings2019022004>
50. Rivera-Chávez J., Raja H.A., Graf T.N., Gallagher J.M., Metri P., Xue D., Pearce C.J., Oberlies N.H. // *Royal society of chemistry*. 2017. V. 7. P. 45733–45741. <https://doi.org/10.1039/C7RA09602J>
51. Li M.-F., Li G.-H., Zhang K.-Q. // *Metabolites*. 2019. V. 9. № 58. P. 1–24. <https://doi.org/10.3390/metabo9030058>
52. Rivera-Chávez J., Raja H.A., Graf T.N., Gallagher J.G., Metri P., Xue D., Pearce C.J., Oberlies N.H. // *RSC Adv*. 2017. V. 7. P. 45733–45741. <https://doi.org/10.1039/C7RA09602J>
53. Degenkolb T., Fog K., Dieckmann N.D., Rocha F.B., Chaverri P., G.J. Samuels G.J., Thrane U., von Dohren H., Vilcinskas A., Bruckner H. // *Chem. Biodivers.* 2015. V. 12. P. 662–684. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201400300>
54. Lee J.W., Collins J.E., Wendt K.L., Chakrabarti D., Cichewicz R.H. // *J. Nat. Prod.* 2021. V. 84. № 2. P. 503–517. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01370>
55. Singh V.P., Pathania A.S., Kushwaha M., Singh S., Sharma V., Malik F.A., Khan I., Kumar A., Singh D., Vishwakarma R.A. // *RSC Advances*. 2020. V.10. № 52. P. 31233–31242. <https://doi.org/10.1039/D0RA05780K>
56. Rawa M.S.A., Nogawa T., Okano A., Futamura Y., Nakamura T., Wahab H.A., Osada H. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2021. V. 85. № 1. P. 69–76. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa051>
57. Martinez A.F., Moraes L.A. // *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2015. V. 68. № 3. P. 178–184. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.120>
58. Claudon P., Violette A., Lamour K., Decossas M., Fournel S., Heurtault B., Godet J., Mely Y., Jamart-Gregoire B., Averlant-Petit M.C., Briand J.P., Duportail G., Monteil H., Guichard G. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010. V. 49. P. 333–336.

Peptaibols as Potential Antifungal and Anticancer Antibiotics: Current and Foreseeable Development (Review)

I. A. Gavryushina^a, M. L. Georgieva^{a,b}, A. E. Kuvarina^{a,*}, and V. S. Sadykova^{a,**}

^a*Gause Institute New Antibiotics, Moscow, 119021 Russia*

^b*Lomonosov Moscow State University, Moscow 119234 Russia*

**e-mail: nastena.lysenko@mail.ru*

***e-mail: sadykova_09@mail.ru*

Today's shortage of effective antimicrobial agents can be overcome by using antimicrobial peptides, which are produced naturally by a wide range of organisms, including microorganisms, plants, and mammals. Among these chemical groups, peptaibols are the well-known compounds with various biological activities, including antibacterial, antifungal, anticancer, antimycoplasmic, antitypanosomal, and others. In this review, we summarize today's knowledge on the sources, direct surface applications, and the mode of action of the peptaibols with anticancer and antifungal activity produced by filamentous fungi.

Keywords: peptaibols, antibacterial, antifungal, anticancer activities, peptide antibiotics