

## КОНСТРУИРОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА

### Construction of an antimicrobial peptide

**Тихонов С.Л.**, доктор технических наук, профессор  
**Тихонова Н.В.**, доктор технических наук, профессор,  
Уральский государственный аграрный университет  
(Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, д. 42)

**Аннотация.** Создан новый антимикробный пептид на основе имеющегося натурального пептида. В качестве объекта исследований использован нативный пептид со следующей аминокислотной последовательностью PAFAASSKA. Общее гидрофобное соотношение, определяемое APD = 50%. заряд + 1, гидрофобность пептида по Уимли-Уайту на уровне 1,38. Молекулярная масса входного пептида равна 936,029. Согласно базе данных APD на основе известного пептида создан новый антимикробный пептид со следующей последовательностью: PДАКТАРККГСККАВТКА, который наиболее близок к известному АМП АР00338.

**Ключевые слова:** базы данных, антимикробный пептид, конструирование, аминокислотная последовательность, молекулярная масса.

**Summary.** A new antimicrobial peptide has been created based on the existing natural peptide. A native peptide with the following amino acid sequence PAFAASSKA was used as an object of research. The total hydrophobic ratio determined by APD = 50%. the charge is + 1, the hydrophobicity of the peptide according to Wimley-White is 1.38. The molecular weight of the input peptide is 936.029. According to the APD database, a new antimicrobial peptide has been created based on the known peptide with the following sequence: PДАКТАРККГСККАВТКА, which is closest to the known AMP AP00338.

**Keywords:** databases, antimicrobial peptide, construction, amino acid sequence, molecular weight.

Сегодня зарегистрировано, синтезировано и выделено более 1000 антимикробных пептидов (АМП) были зарегистрированы тысячи АМП [1]. Для всестороннего и эффективного обобщения биологического действия и характеристик АМП они объединены в огромные объемы данных из нескольких баз данных АМП, таких как APD3 [2] и САМР<sub>R3</sub> [3].

Подобно большинству проектов по исследованию и разработке новых лекарственных средств, большинство исследований и разработок АМП потерпели неудачу из-за того, что не выдержали длительного времени экспериментальной проверки или клинических испытаний. Хотя противомикробные препараты против супербактерий становятся все более важными и неотложными в нынешнюю эпоху и в будущем, экономические проблемы, связанные с исследованиями и разработками АМП, обусловленные высокими затратами на НИОКР и чрезвычайно низким коэффициентом конверсии, являются вызовами, которые нельзя игнорировать. С другой стороны, как только развилась лекарственная устойчивость, все усилия по разработке новых антибиотиков или АМП были потрачены впустую, в результате чего НИОКР могут выжить только в крупных фармацевтических компаниях [4]. Используя перекрестное сравнение, установлено, что потенциал возврата инвестиций в области борьбы с инфекциями незначителен по сравнению с потенциалом в других терапевтических областях [5]. Кроме того, действие АМП определяет их кратковременность лечения, которая всегда составляет менее десяти дней. В настоящее время в списке 50 ведущих фармацевтических продуктов, на которые ссылаются мировые продажи, вряд ли можно увидеть АМП.

Существует множество препятствий для использования АМП в клинических целях, таких как токсичность, нестабильность и высокая стоимость. Для решения этих проблем было описано множество методов. Например, замена остатков Trp и Phe менее гидрофобными аминокислотами, что может снизить токсичность АМП. Введение ненатуральных аминокислот (в основном, аминокислот D-формы), циклизация или модификация концевых

областей аминокислот путем ацетилирования или амидирования может улучшить стабильность пептидов [5].

В одном исследовании L-орнитин использовали для создания звездообразных поли-L-орнитинных пептидов против *Pseudomonas aeruginosa*. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что этот пептид обладает мощной антимикробной активностью и антибиопленочной активностью и отличными ранозаживляющими свойствами против патогенов на мышинных моделях инфекции [6.].

Остаток пептидогликана заканчивается "D-аланил-D-лактатом" у бактерий, чувствительных к ванкомицину, и "D-аланил D-лактат/D-аланил D [7]. Это говорит о том, что изменение конфигурации аминокислот может играть значительную роль в развитии лекарственно-устойчивых АМП.

**Цель исследований** – создание нового антимикробного пептида на основе имеющегося натурального пептида.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследований использован нативный пептид со следующей аминокислотной последовательностью PAFAASSSKA.

**Результаты исследований.**

В таблице 1 представлена характеристика аминокислотного состава пептида.

Таблица 1

Характеристика нативного пептида

Гидрофобная аминокислота	I: 0 V: 0 L: 0 F: 1 C: 0 M: 0 A: 4 W: 0
Количество G и P	G: 0 P: 1
Отрицательно заряженная аминокислота	E: 0 D: 0
Положительно заряженная аминокислота	K: 1 R: 0 H: 0
Другие аминокислоты	T: 0 S: 3 Y: 0 Q: 0 N: 0

Процентное содержание каждой аминокислоты в пептиде следующее: Phe - 10%, Ala - 40%, Pro - 10%, Ser - 30%, Lys - 10% Общее гидрофобное соотношение, определяемое APD = 50%. Общий чистый расход = + 1. Гидрофобность пептида по Уимли-Уайту в целом остатке (т.е. сумма энергии переноса пептида без остатка из воды на поверхность раздела РОРС) = 1,38. Молекулярная масса входного пептида = 936,029. Потенциал связывания с белками (индекс Бомана) составляет: 0,55 ккал / моль. Указанные характеристики пептида позволяют создать на его основе новый антимикробный пептид. Согласно базе данных APD на основе известного пептида создан новый антимикробный пептид со следующей последовательностью: PDPAKTAРKKGSKKAVTKA.

Полученный пептид наиболее близок к антимикробному пептиду, характеристика которого представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика известного антимикробного пептида

Идентификатор APD:	AP00338
Название/Класс:	Гистон H2B-1 (HLP-1) (BWQ, природные усилители; рыба, животные, не классифицированы; Другие усилители: HLP-2, большой, 30 кДа, также противогрибковый, последовательность неизвестна)
Источник:	канальный сом <i>Ictalurus punctatus</i>
Последовательность:	PDPAKTAРKKGSKKAVTKA
Длина:	19
Чистая стоимость:	5

Гидрофобный остаток%:	26%
Индекс Бомана:	2.01
ТРЕХМЕРНАЯ структура:	Неизвестно
Метод:	
Идентификатор SwissProt:	Идентификатор SwissProt: P81903 Перейти на SwissProt
Активность:	Анти-Грамм + и Грамм-, Противогрибковы

**Выводы.** Таким образом, на основе нативного пептида сконструирован новый антимикробный пептид, который имеет сходство с известным антимикробным пептидом AP00338.

### Библиографический список

1. Ageitos, J.M., et al., 2017. Antimicrobial peptides (AMPs): ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. *Biochem Pharm.* 133, 117–138. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.018>
2. Wang, G., 2015. Improved methods for classification, prediction, and design of antimicrobial peptides. *Methods Mol. Biol.* 1268 (1268), 43–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2285-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2285-7_3)
3. Wang, G., et al., 2015. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Res.* 44 (D1), D1087–D1093. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1278>
4. Payne, D.J., et al., 2015. Time for a change: addressing R&D and commercialization challenges for antibacterials. *Philos. Trans. R. Soc. B: Biol. Sci.* 370 (1670), 20140086. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0086>
5. Zhang, L., et al., 2018. Identification of novel Amurin-2 variants from the skin secretion of *Rana amurensis*, and the design of cationicity-enhanced analogues. *Biochem Biophys. Res Commun.* 497 (4), 943–949. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.124>
6. Thakur, A., et al., 2022. In pursuit of next-generation therapeutics: Antimicrobial peptides against superbugs, their sources, mechanism of action, nanotechnologybased delivery, and clinical applications. *Int J. Biol. Macromol.* 218, 135–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.103>
7. Sharma, S.K. a V., 2021. D-Amino acids in Antimicrobial Peptides: A Potential Approach to Treat and Combat Antimicrobial Resistance. *Can. J. Microbiol.* 67 (2), 119–137. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0142>