

IRSTI: 619:630:5767.8

M.Kh. NARMURATOVA¹, Z.U. USMANOVA², E.M. GHAFoori¹, A.Zh. ASKAR¹,
A.M. ZHUNISBEK¹, Zh.B. NARMURATOVA^{1,3*}

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³Satbayev University, Almaty, Kazakhstan

*e-mail: janarka.90b@gmail.com

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MILK PROTEIN PEPTIDES

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.03

Abstract

This article describes the antimicrobial activity of milk proteins and peptides formed from them. Today, the global problem of modern medicine and the entire humanity is the resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics. Widespread and uncontrolled use of antimicrobial drugs, as well as non-compliance with treatment regimens, contributes to the proliferation of this phenomenon. The emergence of antibiotic-resistant types of pathogenic microorganisms, which contribute to the development of incurable and fatal diseases, is especially dangerous. In this regard, the search and development of new groups of drugs that can affect the activity and development of pathogenic microorganisms is relevant. Antimicrobial peptides are one of the potential groups of compounds with the desired set of effects against pathogenic microorganisms. Antimicrobial peptides are a family of small peptides that occur in nature and play an important role in the body's innate immune system. In addition, antimicrobial peptides can be produced from various protein sources such as milk by enzymatic hydrolysis or fermentation with microorganisms. Antimicrobial peptides are widely used in the food and pharmaceutical industries.

Keywords: milk, protein, antimicrobial peptides.

In recent years, milk and dairy products have attracted the attention of both consumers and scientists around the world and are directly related to proper nutrition and a healthy lifestyle. The increasing scientific interest in dairy products was formed as a result of the study of the properties of intact milk proteins. It was later discovered that certain protein fragments, classified as biologically active peptides (BAPs), may play important roles in cancer prevention, blood pressure management, type 2 diabetes treatment, and sleep improvement in healthy older adults. Determining the amino acid sequence of milk peptides and studying the extent to which they can improve human health by reducing the risk of chronic diseases or enhancing natural immune defenses has attracted not only scientific but also commercial interest [1].

In milk, BAPs are initially in an inactive state, encoded in the protein amino acid sequence. BAP is present in the chain of amino acids of casein (α -, β -, γ - and κ -casein) and in the chain of serum proteins (β -lactoglobulin, α -lactalbumin, serum albumin, immunoglobulins, lactoferrin, etc.). BAP usually consists of 2-20 amino acid residues and becomes active after being released from the native protein. BAP can be separated in various ways: through enzymatic hydrolysis with digestive enzymes (such as pepsin, trypsin, and chymotrypsin) or commercially available enzyme preparations isolated from proteolytic microorganisms [1-4].

By using the right hardware and technical design for the enzymatic hydrolysis of milk proteins, it is possible to continuously extract BAP with confirmed positive biological effects. BAPs of raw milk are described in the scientific literature as having positive biological effects, including antimicrobial, antihypertensive, antithrombotic, immunomodulatory, and opioid activity.

Mammalian milk contains antimicrobial peptides such as α -lactalbumin, β -lactoglobulin, lactoferrin, casein, and other proteins, which are the main source of these peptides. Using natural substances for food preservation is crucial for maintaining food quality and preventing the spread of diseases to consumers [5]. Antimicrobial peptides or AMPs, have been proposed as a natural

alternative to chemical preservatives for food preservation. They can also replace antibiotics used in animal protection for preventive or therapeutic purposes. Unlike antibiotics, which target specific cellular activities, AMPs target the cell membrane of microorganisms. This difference makes AMPs more effective than antibiotics because they can bypass common resistance mechanisms, limiting microbial resistance [6]. AMPs are composed of amino acids with a positive charge of +2 to +9 or more. These positively charged AMPs target the negatively charged bacterial cell membranes, contributing to the rupture and destabilization of the membranes [7-8].

Based on activity, AMPs can be divided into 18 main categories (from the perspective of the ADP3 database). These categories include antimicrobial (antibacterial, antiviral, antifungal, antiparasitic, antihuman immunodeficiency virus, and antitumor) peptides. A significant number of AMPs have antibacterial activity against common pathogenic bacteria. A number of synthetic antimicrobial peptides exhibit inhibitory activity against gram-positive and gram-negative pathogens. An *in silico* study highlighted goat milk proteins as a potential source of AMPs used in the food sector [9]. AMPs have been found active against pathogenic organisms such as *Escherichia*, *Helicobacter*, *Listeria*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, yeasts, etc. [10]. This review focuses on antimicrobial peptides derived from milk proteins.

Over the past few years, casein protein has been recognized as a source of biologically active peptides and has been broadly classified according to κ -casein, α_{s1} -casein, α_{s2} -casein and β -casein proteins. Hydrolysis of bovine κ -casein with chymosin enzyme results in generalization of hydrophobic N-part f(1-105) and f(106-169) peptides in C-part, namely caseinomacropeptide (CMP) (Table 1). Glycosylated CMP and its derivatives, κ -casein-A f(138-158), inhibit pathogen adhesion and toxin to the cell wall and protect cells against infections by *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, and *S. sobrinus*. κ -Casecidin, obtained by hydrolyzing κ -casein with trypsin, exhibits bactericidal activity against *S. aureus*, *E. coli*, and *S. typhimurium*. In addition, fragments of several other peptides derived from casein, such as f(18-24), f(139-146) and f(30-32), have been shown to have pathogenic antimicrobial activity. Research on the innate antimicrobial peptide casein- α_{s1} has also identified two other peptides called caseicin A and caseicin B that inhibit several pathogens (*Staphylococcus*, *Sarcina*, *Bacillus subtilis*, *Diplococcus pneumoniae*, and *Streptococcus pyogenes*) that contain digestive enzymes. It has been proven that casecidin released by chymosin digestion of casein- α_{s1} is active against pathogens [3-4].

Table 1 - Casein-derived antimicrobial peptides released by digestive protease action, and their main properties [4]

Antimicrobial peptides	Source	Enzymatic activity	Activity against pathogens
Casecidins	bovine α_{s1} -casein	Chymosin	Gram positive bacteria
Isracidin f(1-23)	bovine α_{s1} -casein	Chymosin	Gram positive, negative bacteria
Casocidin-I f(150-188)	bovine α_{s2} -casein	Trypsin	Gram positive, negative, yeasts
Casocidin-I f(181-207)	bovine α_{s2} -casein	Chymosin	Gram positive, negative bacteria
Casocidin-I f(175-207)	bovine α_{s2} -casein	Chymosin	Mainly Gram positive bacteria
Casocidin-I f(165-170)	bovine α_{s2} -casein	Pepsin	Mainly Gram positive bacteria
Casocidin-I f(165-181)	bovine α_{s2} -casein	Pepsin	Gram positive and negative bacteria
Kappacin f(106-169)	bovine κ casein	Pepsin	Mainly Gram positive bacteria
Kappacin f(42-49)	bovine κ casein	Chymosin	Gram positive and negative bacteria

Lactoferricin (Lfcin) is well known multifunctional peptide derived from lactoferrin (Table 2). The peptide is generated through the pepsin digestion of lactoferrin [11]. Lactoferricin B was isolated from the N part of bovine lactoferrin. Lactoferricin B has a sequence of 25 amino acid residues which consists of Phe-Lys-Cys-Arg-Arg-TrpGln-Trp-Arg-Met-Lys-Lys-Leu-Gly-AlaPro-Ser-Ile-Thr-Cys-Val-Arg-Arg-Ala -Phe [10].

Compared to the native protein, Lfcin exhibits a stronger bactericidal effect, which may be partly due to its smaller size, which facilitates access to the target site on the surface of microbes

[7-8; 11]. Several in vivo studies have been conducted to investigate the effects of lactoferricin. It has been studied to have a protective effect against infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Toxoplasma gondii*. In addition, lactoferrampin (LFampin) is chemically synthesized and has shown activity against *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Table 2 - Antibacterial peptides derived from whey protein [4]

Antimicrobial peptides	Source	Enzymatic activity	Activity against pathogens
β -lactoglobulin f(15-20)	β -lactoglobulin	Trypsin	Gram positive
β -lactoglobulin f(25-40)	β -lactoglobulin	Trypsin	Gram positive
Lactoferricin f(17-41)	Lactoferrin	Pepsin	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , viruses, and fungi
β -lactoglobulin f(78-83)	β -lactoglobulin	Trypsin	Gram positive
β -lactoglobulin f(92-100)	β -lactoglobulin	Trypsin	Gram positive

Proteolytic cleavage of α -lactalbumin with pepsin, trypsin and chymotrypsin gave three polypeptide fragments with bactericidal properties. They are: a pentapeptide with the sequence EQLTK (residues 1-5), and the other, GYGGVSLPEWVCTTF ALCSEK (residues (17-31) S-S (109-114)), consisted of two polypeptide chains joined by a disulfide bond. Fragmentation of α -lactalbumin with chymotrypsin resulted in the polypeptide CKDDQNP H ISCDKF (residues (61-68) SS (75-80)), which also consists of two polypeptide chains joined by a disulfide bond. The above-mentioned polypeptides have been found to have an antimicrobial effect. Polypeptides have shown activity mainly against Gram-positive bacteria [12-13].

Four peptides with bactericidal activity VAGTWY (amino acid residues 15-20), AASDISLLDAQSAPLR (amino acid residues 25-40), IPAVFK (amino acid residues 78-83) and VLVLDTDYK (residues 92-100) were obtained after hydrolysis of bovine β -lactoglobulin protein with trypsin. Four peptides were synthesized, which were found to have a bactericidal effect only against gram-positive bacteria. The amino acid sequence of the VLVLDTDYK peptide was modified to understand the structural requirements for antibacterial activity. Substitution of Asp (98) residues with Arg and addition of Lys residues to the C terminus led to the formation of the peptide VLVLDTRYKK, which extended the spectrum of bactericidal activity against Gram-negative bacteria *Escherichia coli* and *Bordetella bronchiseptica* [12-13].

The mechanism of action of AMPs is under extensive investigation, and an amphiphilic, predominantly α -helical conformation and positive charge are suggested to initiate interactions with the bacterial cell for membrane penetration [14]. Cationic peptides inhibit Gram-negative bacteria by various mechanisms, including interactions with lipopolysaccharides and electrostatic interactions with negatively charged lipid headgroups in the membrane, leading to the release of essential nutrients [15-16]. Lactoferricin, one of the multifunctional peptides, exhibits antimicrobial, antifungal, antitumor, and antiviral properties due to the tryptophan/arginine-rich portion of the peptide, as well as anti-inflammatory and immunomodulatory properties due to the positively charged region of the molecule [11]. The antibacterial activity of LFCin is known to be initiated by electrostatic interactions with the negatively charged membranes of bacteria. In this primary binding, lipopolysaccharide (LPS) and teichoic acid have been identified as binding sites in gram-negative and gram-positive bacteria, respectively. It has been proven that bacterial protein synthesis is inhibited when the peptide reaches the cytoplasm [10].

Mechanisms of cell penetration of antibacterial membrane-active peptides. In recent years, several different models have been proposed to explain how antibacterial peptides are incorporated into the bacterial membrane and form transmembrane pores in it, leading to an increase in its permeability [17].

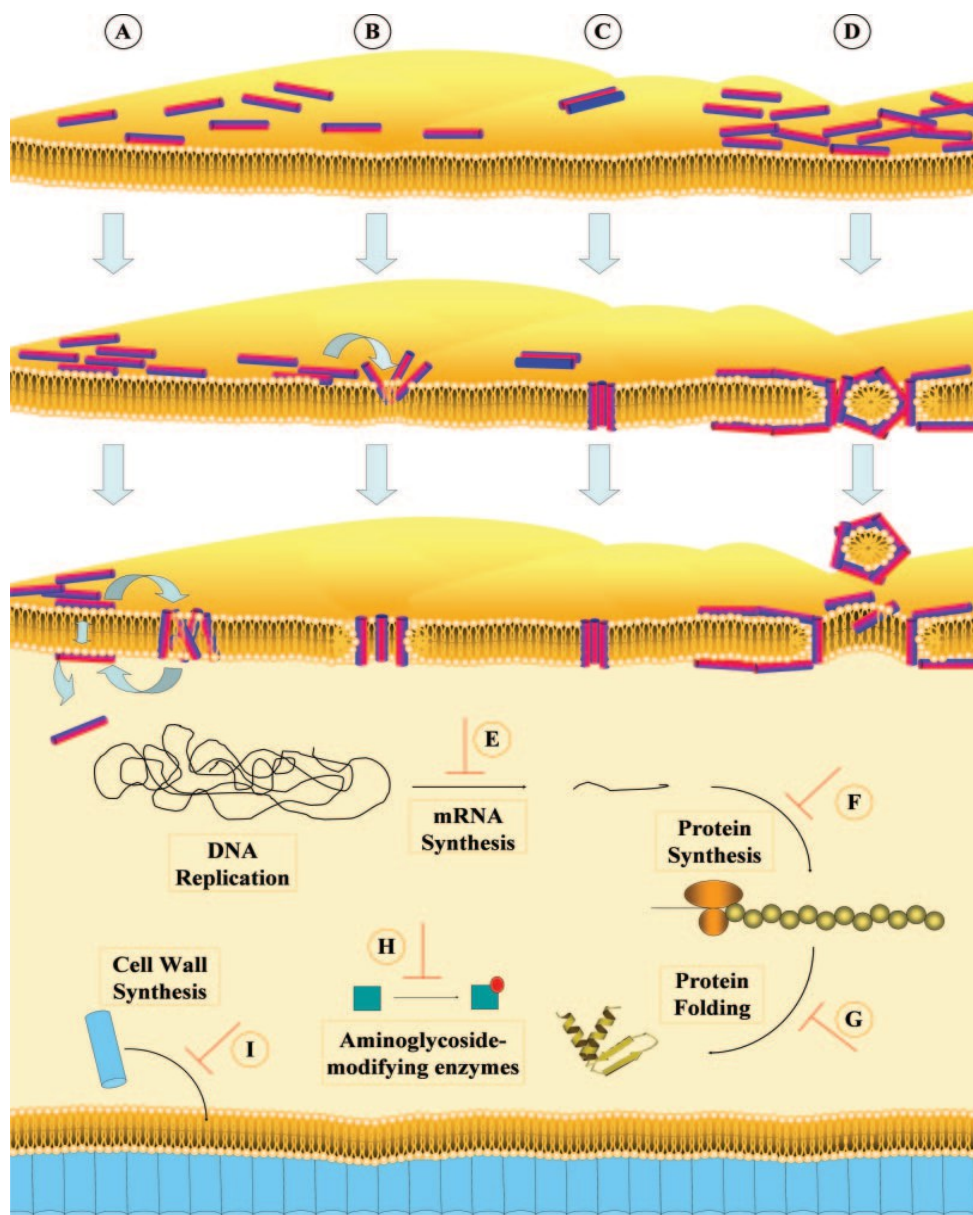


Figure 1 - Mechanisms of action of antibacterial peptides [18]

Processes occurring on the membrane: A - “aggregation” model. Peptides aggregate and cover the membrane, micelle-like complexes consisting of peptides and membranes are formed, there is no specific spatial orientation of the peptides; B – “toroidal pore” model. Peptides are embedded perpendicular to the plane of the membrane, the hydrophilic regions of the peptides face the heads of the lipids, the hydrophobic ones face the tails, the membrane bends inward, the lipid bilayer bends around the line of the formed pore; C – “barrel riveting” model. Peptides are also embedded perpendicular to the plane of the membrane and form, as it were, “rivets” near the “barrel”; the hydrophilic regions face the channel lumen, and the hydrophobic regions interact with the lipid bilayer; D – “carpet” model. Peptides aggregate, located parallel to the lipid bilayer, cover the membrane area like a “carpet”; when a certain concentration threshold is overcome, the peptides behave as a detergent, initiating the formation of micelles and membrane pores. *Processes occurring in the cytoplasm:* E – antimicrobial peptides inhibit the synthesis of DNA and RNA in the minimum concentration inhibiting the growth of microorganisms, do not destroy the cell membrane; F – bacterial protein synthesis peptides; G, H – the peptide affects the activity of enzymes. Other peptides inhibit enzymes involved in the modification of aminoglycosides; I - the influence of peptides on the formation of structural components of the bacterial cell, for example

the cell wall. The lantibiotics nisin and mersacidin inhibit the transglycosylation of lipid II, an essential participant in the synthesis of peptidoglycans [18-23]. In all proposed models, it is assumed that at the first stage, peptides interact predominantly with negatively charged lipid heads on the surface of the microorganism membrane, as a result of which they are located parallel to the membrane surface.

Antimicrobial peptides (AMPs) are a heterogeneous group of molecules involved in the innate and acquired immune response of various organisms, starting from prokaryotes and ending with mammals, including humans. They consist of 12-50 amino acid residues, have different physical, chemical and biological properties. The most common feature is their ability to destroy the cell membrane of prokaryotes, thereby causing cell death. Some other molecules of AMP can attach to the surface of a bacterial cell and form areas of increased concentration, when reaching a critical number of which they act like detergents. The advantages of AMP include high metabolic activity, low probability of addiction and side effects. In addition, it is difficult for bacterial pathogens that previously had resistance to any AMP to develop a strategy to combat them. In connection with this, AMPs are considered the most promising molecules-substitutes of traditional antibiotics [24].

Conclusion

The World Health Organization reports that the resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics is increasing worldwide and that we are approaching a time when antibiotics will no longer be effective in treating infections. Epidemics and outbreaks in recent years have demonstrated the potentially global threat to public health from infectious diseases, and the need for modern and effective antimicrobials to combat emerging microbial diseases continues. AMPs are multifunctional therapeutic agents effective against a wide range of microorganisms. They are called "natural antibiotics". Some AMPs can rapidly kill Gram-positive and Gram-negative bacteria, fungi, parasites, viruses, or tumor cells within minutes. AMPs have a low risk of developing resistance and can even inhibit antibiotic-resistant microorganisms. All these advantages make AMPs good candidates for use in nutritional supplements and pharmacological drugs.

References:

- 1 Kruchinin A.G., Agarkova E.Yu. Biologicheski aktivnye peptidy moloka: obzor. *Pishevaya promyshlennost*. 2020, 12:92-96.
- 2 Park Y.W. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: a review. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*. 2015, 35(6):831-840. (doi: 10.5851/kosfa.2015.35.6.831)
- 3 Mohanty D.P. Milk derived bioactive peptides and their impact on human health: a review. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2016, 23(5):577-583. (10.1016/j.sjbs.2015.06.005)
- 4 Mohanty D., Jena R., Choudhury P.K., Pattnaik R., Mohapatra S., Saini M.R. Milk derived antimicrobial bioactive peptides: a review. *Int J Food Prop*. 2016, 19:837-46. (doi:10.1080/10942912.2015.104835637)
- 5 Anamika Singh, Rachael Terumbur Duche, Arundhati Ganesh Wandhare, Jaspreet Kaur Sian, Brij Pal Singh, Manvesh Kumar Sihag, Kumar Siddharth Singh, Vikas Sangwan, Shreya Talan, and Harsh Panwar. Milk-Derived Antimicrobial Peptides: Overview, Applications, and Future Perspectives. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023; 15(1): 44-62. (doi:10.1007/s12602-022-10004-y)
- 6 Sharma C., Rokana N., Chandra M., Singh B.P., Gulhane R.D., Gill JPS., Ray P., Puniya A.K., Panwar H. Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. *Front Vet Sci*. 2018, 4:1-27. (doi:10.3389/fvets.2017.00237)
- 7 Lopez Cascales J.J., Zenak S., García de La Torre J., Lezama O.G., Garro A., Enriz R.D. Small cationic peptides: influence of charge on their antimicrobial activity. *ACS omega*. 2018, 3:5390-5398. (doi:10.1021/acsomega.8b00293)
- 8 Lopez-exposito I. & Recio I. Protective effect of milk peptides: antibacterial and antitumor properties. In: BOSZE, Z. (ed.) *Bioactive components of milk*. New York: Springer. 2008, 271-293. (doi: 10.1007/978-0-387-74087-4_11)

- 9 Sansi M.S., Iram D., Zhanab S., Vij S., Puniya A.K., Singh A., Meena S. Antimicrobial bioactive peptides from goat Milk proteins: in silico prediction and analysis. *J Food Biochem.* 2022, 5: e1431. (doi:10.1111/jfbc.14311)
- 10 Kameli Alamdari E., Ehsani M.R. Antimicrobial Peptides Derived from Milk: A Review. *Journal of Food Biosciences and Technology.* 2017, 7(1):49-56.
- 11 Vogel H. J., Schibli D. J., Weiguo J., Lohmeier-Vogel E.M., Epanand R. F. & Epanand R. M. Towards a structure-function analysis of bovine lactoferricin and related tryptophan and arginine containing peptides. *Biochemistry and Cell Biology.* 2002, 80:49-63. (doi:10.1139/o01-213)
- 12 Pellegrini A., Thomas U., Bramaz N., Hunziker P. & von Fellenberg R. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine α -lactalbumin molecule. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1999, 1426:439-448. (doi:10.1016/s0304-4165(98)00165-2)
- 13 Pellegrini A., Dettling U., Thomas P. & Hunziker P. Isolation and characterization of four bactericidal domains in the bovine β -lactoglobulin. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2001. 1526: 131-140. (doi:10.1016/s0304-4165(01)00116-7)
- 14 Floris R., Recio I., Berkhout B. & VISSER S. Antibacterial and antiviral effects of milk proteins and derivatives thereof. *Current Pharmaceutical Design.* 2003, 9:1257-1275. (doi: 10.2174/1381612033454810)
- 15 Pritchard S. R. & Kailasapathy K. Chemical, Physical and Functional Characteristics of Milk and Dairy Ingredients. Dairy Ingredients for Food Processing. -Wiley Blackwell: Western Sydney University, 2011. -P.57.
- 16 Pritchard S. R. Isolation and characterization of bioactive peptides derived from milk and cheese. University of Western Sydney, Australia. 2012, 123-124.
- 17 Brogden K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. 3:238-250. (doi: 10.1038/nrmicro1098)
- 18 Jenssen H., Hamill P., Hancock R. E. W. Peptide antimicrobial agents // Clinical microbiology reviews. 2006. 19 (3): 491-511. (doi:10.1128/cmr.00056-05)
- 19 Patrzykat A., C. L. Friedrich, L. Zhang, V. Mendoza, and R. E. W. Hancock. Sublethal concentrations of pleurocidin-derived antimicrobial peptides inhibit macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. 46:605-614. (doi:10.1128/AAC.46.03.605-614.2002)
- 20 Boman H. G., Agerberth B., and Boman A. Mechanisms of action on *Escherichia coli* of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infect. Immun.* 1993. 61:2978-2984. (doi:10.1128/iai.61.7.2978-2984.1993)
- 21 Friedrich C. L., A. Rozek A. Patrzykat, and R. E. Hancock. Structure and mechanism of action of an indolicidin peptide derivative with improved activity against gram-positive bacteria. *J. Biol. Chem.* 2001. 276:24015-24022. (doi:10.1074/jbc.M009691200)
- 22 Kragol G., S. Lovas G., Varadi B.A., Condie R., Hoffmann and Otvos L. The antibacterial peptide pyrrolicidin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding. *Biochemistry.* 2001. 40:3016-3026. (doi: 10.1021/bi002656a)
- 23 Otvos L., Rogers M. E., Consolvo P.J., Condie B.A., Lovas S., Bulet P. and Blaszczyk-Thurin M. Interaction between heat shock proteins and antimicrobial peptides. *Biochemistry.* 2000. 39:14150-14159. (doi: 10.1021/bi0012843)
- 24 Musin Kh.G. Antimikrobnye peptidy-potencialnaya zamena tradicionnym antibiotikam. *Infekciya i immunitet.* 2018, 8(3):295-308. (doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-295-308)

М.Х. НАРМУРАТОВА¹, З.У.УСМАНОВА², Е.М. ГНАФООРИ¹, А. Ж. АСКАР¹,
А.М. ЖУНИСБЕК¹, Ж.Б. НАРМУРАТОВА^{1,3*}

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

²Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан

³Казахский национальный технический университет имени К.И. Сәтпаева, Алматы,
Казахстан

*e-mail: janarka.90b@gmail.com

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ МОЛОЧНЫХ БЕЛКОВ

Аннотация

В данной статье описана антимикробная активность молочных белков и образующихся на их основе пептидов. Сегодня глобальной проблемой современной медицины и всего человечества является устойчивость патогенных микроорганизмов к антибиотикам. Широкому распространению этого явления способствует широкое и бесконтрольное применение препаратов против патогенных микроорганизмов, нарушение схем лечения. Особенно опасно появление устойчивых к антибиотикам видов патогенных микроорганизмов, которые способствуют развитию неизлечимых и смертельных заболеваний. В связи с этим актуальны поиск и разработка новых групп препаратов, способных влиять на активность и развитие патогенных микроорганизмов. Антимикробные пептиды (антимикробные пептиды) представляют собой одну из потенциальных групп соединений с желаемым набором эффектов против патогенных микроорганизмов. По сути, антимикробные пептиды представляют собой семейство небольших пептидов, которые встречаются в природе и играют важную роль во врожденной иммунной системе организма. Кроме того, антимикробные пептиды можно получать из различных источников белка, таких как молоко, путем ферментативного гидролиза или ферментации с участием микроорганизмов. Антимикробные пептиды широко используются в пищевой и фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: молоко, белок, антимикробные пептиды.

FTAMP: 619:630:5767.8

М.Х. НАРМУРАТОВА¹, З.У.УСМАНОВА², Е.М. ГНАФООРИ¹, А.Ж. АСҚАР¹,
А.М. ЖҮНИСБЕК¹, Ж.Б. НАРМУРАТОВА^{1,3*}

¹әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

²Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент, Өзбекстан

³Қ.И. Сәтпаев атындағы Қазақ ұлттық-зерттеу техникалық университеті, Алматы,
Қазақстан

*e-mail: janarka.90b@gmail.com

СҮТ БЕЛОГЫ ПЕПТИДТЕРІНІҢ АНТИМИКРОБТЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.03

Түйін

Бұл мақалада, сүт белоктары және олардан түзілелін пептидтердің антимикробтық белсенділігі туралы сипатталған. Қазіргі уақытта заманауи медицинаның және бүкіл адамзаттың жаһандық мәселесі патогенді микроорганизмдер антибиотиктерге төзімділігі болып табылады. Бұл құбылыстың кең таралуына патогенді микроорганизмдерге қарсы препараттарды кеңінен және бақылаусыз қолдану, емдеу режимдерін бұзу ықпал етеді. Әсіресе, емделмейтін және өлімге әкелетін аурулардың дамуына ықпал ететін патогенді микроорганизмдердің антибиотиктерге төзімді түрлерінің пайда болуы қауіпті. Осыған байланысты патогенді микроорганизмдердің тіршілік әрекеті мен дамуына әсер ете алатын дәрілік заттардың жаңа топтарын іздеу және дамыту өзекті болып табылады. Патогенді микроорганизмдерге қарсы әсерлердің қажетті жиынтығы бар қосылыстардың потенциалды топтарының бірі микробқа қарсы пептидтер (антимикробтық

пептидтер). Негізінен, антимикробтық пептидтер - бұл табиғатта кездесетін және организмнің туа пайда болған иммундық жүйесінде маңызды рөл атқарады. Бұдан басқа, антимикробтық пептидтер сүт сияқты әртүрлі белок көздерінен ферменттік гидролиз немесе микроорганизмдер көмегімен ашыту арқылы өндірілуі мүмкін. Антимикробтық пептидтер тағам және фармацевтика өнеркәсібінде кеңінен қолданылады.

Кілтгі сөздер: сүт, белок, антимикробтық пептидтер.

Соңғы жылдары сүт және сүт өнімдері дүние жүзіндегі тұтынушылардың да, ғалымдардың да назарын аударуда, себебі дұрыс тамақтану салауатты өмір салтымен тікелей байланысты. Сүт өнімдеріне деген ғылыми қызығушылықтың артуы нативты сүт белоктарының қасиеттерін зерттеу нәтижесінде қалыптасты. Кейінірек биологиялық белсенді пептидтер (ББП) ретінде жіктелген кейбір белок фрагменттері қатерлі ісіктің алдын алуда, қан қысымын реттеуде, 2 типті қант диабетін емдеуде және дені сау егде жастағы адамдарда ұйқыны жақсартуда маңызды рөл атқаруы мүмкін екендігі анықталды. Сүт пептидтерінің аминқышқылдарының реттілігін анықтау және олардың созылмалы аурулардың қаупін азайту немесе табиғи иммундық қорғанысты күшейту арқылы адам денсаулығын жақсартуға әсер ету дәрежесін зерттеу ғылыми ғана емес, сонымен қатар коммерциялық қызығушылықты да тудырды [1].

Сүтте ББП-тер бастапқыда белок аминқышқылдарының тізбегінде шифрланған түрде болады. ББП казеин (α -, β -, γ - және κ -казеин) және сарысу белоктарының (β -лактоглобулин, α -лактальбумин, сарысу альбумині, иммуноглобулиндер, лактоферрин, және т.б.) аминқышқылдарының тізбегінде бар. ББП-тер әдетте 2-20 аминқышқылы қалдықтарынан тұрады және нативты белоктан босатылғаннан кейін белсенді болады. ББП-дің бөлінуі бірнеше жолмен жүруі мүмкін: ас қорыту ферменттерінің (пепсин, трипсин, химотрипсин) қатысуымен ферментативті гидролизі немесе протеолитикалық микроорганизмдерден оқшауланған коммерциялық қол жетімді ферменттік препараттармен және т.б. [1-4]. Осылайша, сүт белоктарын ферментативты гидролиздеу процесінің аппараттық және техникалық дизайнына биологиялық әсері дәлелденген ББП-ды үздіксіз оқшаулауға болады. Сүт шикізатының ББП-тері ғылыми әдебиеттерде микробқа, гипертензияға, тромбозға қарсы, иммуномодуляциялық және опиоидтық белсенділікті қамтитын оң биологиялық әсерлері сипатталады.

Сүтқоректілердің сүті микробқа қарсы пептидтердің көзі, атап айтатын болсақ α -лактальбумин, β -лактоглобулин, лактоферрин, казеин және т.б. белоктары антимикробтық пептидтердің (АМП) негізгі анықталған көзі болып табылады. Табиғи заттарды қолдана отырып, тағамды сақтау әдістерін қолдану азық-түліктің сапасы мен тұтынушыларға таралатын аурулардың алдын алу үшін өте маңызды [5]. Тағамды сақтау үшін қолданылатын химиялық консерванттарға балама ретінде АМП-ді ұсынады. Сондай-ақ, АМП-дер профилактикалық немесе емдік мақсатта жануарларды қорғауда қолданылатын антибиотиктерді алмастыра алады. АМП-тер микроорганизмдердің жасушалық мембранасына бағытталғандығымен ерекшеленеді, ал антибиотиктер ДНК, белок немесе жасуша қабырғасының синтезі сияқты белгілі бір жасушалық әрекеттерге бағытталған. АМП-тер антибиотиктермен салыстырғанда тиімдірек, өйткені олардың жалпы қарсылық механизмдерін айналып өту қабілеті микробтардың төзімділігін шектейді [6]. АМП-тер оң заряды +2-ден +9-ға дейінгі немесе оданда жоғары аминқышқылдарынан тұратын молекулалар. Бұл оң зарядталған АМП-тер теріс зарядталған бактерия жасуша мембраналарына бағыттайды және олардың жасуша мембраналарының жарылуы мен тұрақсыздығына ықпал етеді [7-8].

Белсенділік негізінде АМП-ды 18 негізгі санатқа бөлуге болады (ADP3 дерекқоры тұрғысынан). Бұл санаттарға микробқа қарсы (бактерияға қарсы, вирусқа қарсы, зеңге қарсы, паразиттерге қарсы, адамның иммун тапшылығы вирусына қарсы және ісікке қарсы) пептидтер жатады. АМП-дің айтарлықтай саны қарапайым патогенді бактерияларға қарсы белсенділікке ие. Синтетикалық микробқа қарсы пептидтердің саны грам-оң және грам-

теріс патогендерге қарсы тежеу белсенділігін көрсетеді. *Silico* зерттеуде ешкі сүтінің белоктары тағам секторында қолданылатын АМП-тің әлеуетті көзі ретінде атап өтілген [9]. АМП-тер *Escherichia*, *Helicobacter*, *Listeria*, *Salmonella* және *Staphylococcus*, ашытқылар және т.б. патогенді микроағзаларға қарсы белсенді болатындығы анықталған [10]. Бұл шолуда сүт белоктарынан алынған микробқа қарсы пептидтерге назар аударылады.

Соңғы бірнеше жыл ішінде казеин белогы биологиялық белсенді пептидтердің көзі болып табылатыны және κ -казеин, α_{s1} -казеин, α_{s2} -казеин және β -казеин белоктарына сәйкес кеңінен жіктелгені белгілі. Сиырдың κ -казеинін химозин ферментімен гидролиздеген кезде N-бөлігіндегі f(1-105) және және C-бөлігіндегі f(106-169) казеиномакропептид (caseinomacropепptide CMP) түзілген. CMP және оның туындылары, κ -казеин-A f(138-158) жасуша қабырғасына патогендік адгезия мен токсинді тежейді және жасушаны *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *Porphyromonas gingivalis* және *S. sobrinus* арқылы болатын инфекциялардан қорғайды. κ -казеинді трипсинмен гидролиздеу арқылы алынған κ -казецидин (κ -casecidin) *S.aureus*, *E.coli* және *Styphimurium*-ға қарсы бактерицидтік белсенділігін көрсеткен. Бұдан басқа, f(18-24), f(139-146) және f(30-32) сияқты казеиннен алынған бірнеше пептидтердің фрагменттері патогенді микробқа қарсы белсенділігі дәлелденген. Казеин- α_{s1} туа біткен микробқа қарсы пептидті зерттеу сонымен қатар ас қорыту ферменттері бар бірнеше патогендердің (*Staphylococcus*, *Sarcina*, *Bacillus subtilis*, *Diplococcus pneumoniae* және *Streptococcus pyogenes*) тежелуін қамтамасыз ететін казеицин (Casecidin) А және казеицин В деп аталатын тағы екі пептидті анықталған. Казеин- α_{s1} -нің химозин арқылы қорытылуы арқылы бөлінетін казецидиннің патогендерге қарсы белсенді болатындығы дәлелденген [3-4].

Кесте 1 - Асқорыту протеазасының әсерінен бөлінетін казеиннен алынған микробқа қарсы пептидтер және олардың негізгі қасиеттері [4]

Антимикробтық пептидтер	Кездесетін көзі	Әсер ететін фермент	Патогендерге қарсы белсенділік
Casecidins	сиыр сүті α_{s1} -casein	Химозин	Грамм оң бактериялар
Isrcacidin f(1-23)	сиыр сүті α_{s1} -casein	Химозин	Грамм оң және теріс бактериялар
Casocidin-I f(150-188)	сиыр сүті α_{s2} -casein	Трипсин	Грамм оң және теріс бактериялар
Casocidin-I f(181-207)	сиыр сүті α_{s2} -casein	Химозин	Грамм оң және теріс бактериялар
Casocidin-I f(175-207)	сиыр сүті α_{s2} -casein	Химозин	Негізінен грамм оң бактериялар
Casocidin-I f(165-170)	сиыр сүті α_{s2} -casein	Пепсин	Негізінен грамм оң бактериялар
Casocidin-I f(165-181)	сиыр сүті α_{s2} -casein	Пепсин	Грамм оң және теріс бактериялар
Karracin f(106-169)	сиыр сүті κ casein	Пепсин	Негізінен грамм оң бактериялар
Karracin f(42-49)	сиыр сүті κ casein	Химозин	Грамм оң және теріс бактериялар

Лактоферрицин (Lfcin) лактоферриннен алынған ең танымал көп функциялы пептид болып табылады (кесте 2). Бұл пептид лактоферриннің асқорыту жүйесінде пепсин ферментімен қорытылуы арқылы түзіледі [11]. Сиыр лактоферринінің N бөлігінен лактоферрицин В бөлініп алынды. Лактоферрицин В 25 амин қышқылы қалдықтары тізбегінен Phe-Lys-Cys-Arg-Arg-TrpGln-Trp-Arg-Met-Lys-Lys-Leu-Gly-AlaPro-Ser-Ile-Thr-Cys-Val-Arg-Arg-Ala-Phe тұрады [10].

Нативты белокпен салыстырғанда Lfcin күшті бактерицидтік әсер көрсетеді, бұл ішінара оның кішігірім өлшеміне байланысты болуы мүмкін, бұл патогенді микробтардың беткі қабатындағы мақсатты сайтқа қол жеткізуді жеңілдетеді [7-8; 11]. Лактоферрициннің әсерін зерттеу үшін бірнеше *in vivo* зерттеулер жүргізілген. Оның *Staphylococcus aureus* және *Toxoplasma gondii* тудыратын инфекцияларға қарсы қорғаныс әсері бар екені

зерттелген. Сонымен қатар, лактоферрамин (LFampin) - химиялық жолмен синтезделген және *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* және *Pseudomonas aeruginosa*-ға қарсы белсенділікті көрсеткен.

Кесте 2 - Сүт сарысуынан бөлініп алынған антимикробтық пептидтер [4]

Антимикробтық пептидтер	Кездесетін көзі	Әсер ететін фермент	Патогендерге қарсы белсенділік
β -лактоглобулин f(15-20)	β -лактоглобулин	Трипсин	Грам оң бактериялар
β -лактоглобулин f(25-40)	β -лактоглобулин	Трипсин	Грам оң бактериялар
Лактоферрицин f(17-41)	Лактоферрин	Пепсин	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , вирустар және саңырауқұлақтар
β -лактоглобулин f(78-83)	β -лактоглобулин	Трипсин	Грам оң бактериялар
β -лактоглобулин f(92-100)	β -лактоглобулин	Трипсин	Грам оң бактериялар

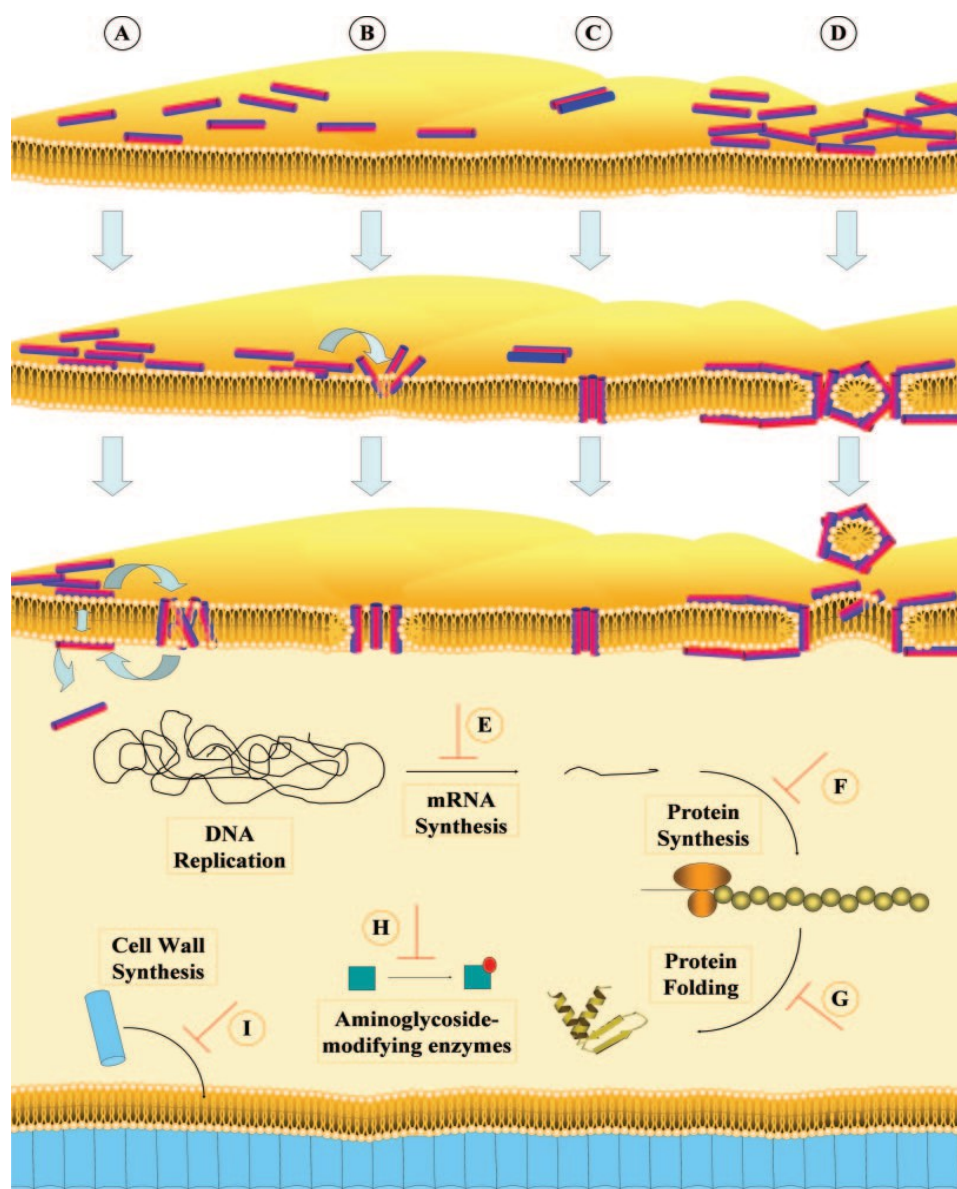
α -лакталбуминді пепсин, трипсин және химотрипсинмен протеолитикалық гидролиздеу нәтижесінде бактерицидтік қасиеттері бар үш полипептид фрагменттерін берді. Олар: EQLTK (қалдықтар 1-5) тізбегі бар пентапептид болса, ал екіншісі, GYGGVSLPEWVCTTF ALCSEK (қалдықтар (17-31) S-S (109-114)) дисульфидтік байланыс арқылы біріктірілген екі полипептидтік тізбектен тұрды. α -лакталбуминді химотрипсинмен фрагментациялау нәтижесінде CKDDQNPН ISCDKF (қалдықтар (61-68) SS (75-80)), сонымен қатар дисульфидтік байланыс арқылы біріктірілген екі полипептидтік тізбектен тұратын полипептид пайда болды. Жоғарыда аталған полипептидтердің микробқа қарсы әрекет көрсететіні анықталған. Полипептидтер негізінен грам-позитивті бактерияларға қарсы белсенділік көрсеткен [12-13].

Ірі қара малдың β -лактоглобулин белогын трипсинмен гидролиздеу нәтижесінде бактерицидтік белсенділігі бар төрт пептид VAGTWY (аминқышқылы қалдықтары 15-20), AASDISLLDAQSAPLR (аминқышқылы қалдықтары 25-40), IPA VFK (аминқышқылы қалдықтары 78-83) және VLVLDTDYK (қалдықтар 92-100) алынған. Төрт пептид синтезделген, олар тек грам оң бактерияларға қарсы бактерицидтік әсер көрсететіні анықталған. Бактерияға қарсы белсенділікке қойылатын құрылымдық талаптарды түсіну үшін VLVLDTDYK пептидінің аминқышқылдарының тізбегі өзгертілді. Asp (98) қалдықтарын Arg-мен алмастыру және Lys қалдықтарын қосу VLVLDTRYKK пептидінің пайда болуына әкелту, ол бактерицидтік белсенділік спектрін *Escherichia coli* және *Bordetella bronchiseptica* Грамм теріс бактерияларына әсерін кеңейтті [12-13].

АМП-дің әсер ету механизмі жан-жақты зерттелуде және мембранаға ену үшін бактерия жасушасымен өзара әрекеттесуді бастауда амфифильді, негізінен α спиральді түзіліс және оң заряд ұсынылатыны көрсетілген [14]. Катиондық пептидтер грам теріс бактерияларды әртүрлі механизмдер арқылы тежейді, соның ішінде липополисахаридтермен әрекеттесу және мембранадағы теріс зарядталған липидтердің бас топтарымен электростатикалық әрекеттесу, бұл маңызды қоректік заттардың сыртқа шығуына әкеледі [15-16]. Лактоферрицин, көп функциялы пептидтердің бірі, пептидтің триптофанға/аргининге бай үлесіне байланысты микробқа қарсы, саңырауқұлаққа қарсы, ісікке қарсы және вирусқа қарсы қасиеттерін, сондай-ақ молекуланың оң зарядталған аймағына байланысты қабынуға қарсы және иммуномодуляциялық қасиеттерін көрсетеді [11]. LFcIn бактерияға қарсы белсенділігі бактериялардың теріс зарядталған мембраналарымен электростатикалық әрекеттесуден басталатыны белгілі. Бұл бастапқы байланыстыруда липополисахарид (LPS) және тейхой қышқылы сәйкесінше грам теріс және грам-позитивті бактерияларда байланысу орындары ретінде анықталған. Пептид цитоплазмаға жеткенде бактериялық белок синтезі тежелетіні дәлелденген [10].

Бактерияға қарсы мембраналық белсенді пептидтердің жасушаға ену механизмдері. Соңғы жылдары бактерияға қарсы пептидтердің бактериялық мембранаға қалай енетінін

және оның өткізгіштігінің жоғарылауына әкелетін трансмембраналық саңылауларды құрайтынын түсіндіру үшін бірнеше түрлі модельдер ұсынылған [17].



Сурет 1 - Антибактериалды пептидтердің әсер ету механизмдері [18]

Мембранада жүретін процестер: А – "агрегация" моделі. Пептидтер агрегацияланады және мембрананы қоршайды, пептидтер мен мембраналардан тұратын мицелла тәрізді кешендер түзіледі, пептидтердің белгілі бір кеңістіктік бағдары болмайды (сурет 1); В – «тороидты кеуек» үлгісі. Пептидтер мембрана жазықтығына перпендикуляр салынған, пептидтердің гидрофильді аймақтары липидтердің ұшына, гидрофобтары соңына қарайды, содан кейін мембрана ішке қарай бігіледі, липидті қосқабат түзілген саңылау сызығына қарай иіледі; С – "тойтару" моделі. Пептидтер сонымен қатар мембрана жазықтығына перпендикуляр енгізіліп, "бөшкеде" "тойтармалар" түзеді, гидрофильді аймақтар каналдың люменіне қарайды, гидрофобты — липидтің қос қабатпен әрекеттеседі; D – "кілем" моделі. Пептидтер липидтердің қос қабатына параллель орналасып, мембрана аймағын "кілем" тәрізді жабады, белгілі бір концентрация шегіне жеткен кезде пептидтер жуғыш зат ретінде әрекет етеді. Цитоплазмада жүретін процестер: E – микробқа қарсы пептидтер микроорганизмдердің минималды өсуін тежейтін концентрациясында ДНҚ мен РНҚ синтезін тежейді, жасуша мембранасын бұзбайды; F - пептидтер бактериялық белок

синтезінің деңгейін төмендетеді; G, H - пептидті пирроцидин ферменттердің белсенділігіне әсер етеді. Басқа пептидтер аминогликозидтердің модификациясына қатысатын ферменттерді тежейді; I – пептидтердің бактерия жасушасының құрылымдық компоненттерінің, мысалы, жасуша қабырғасының түзілуіне әсері. Нисин және мерсацидин лантибиотиктері пептидогликандар синтезінің маңызды қатысушысы липидтің трансгликозилденуін тежейді [18-23]. Барлық ұсынылған модельдерде бірінші кезеңде пептидтер микроорганизм мембранасының бетіндегі теріс зарядталған липидті қабатпен өзара әрекеттеседі, нәтижесінде олар мембрана бетіне параллель орналасады деп болжанады.

Сонымен қатар, АМП прокариоттардан бастап сүтқоректілерге, соның ішінде адамдарды қоса алғанда, әртүрлі организмдердің туа біткен және бейімделген иммундық реакциясына қатысатын молекулалардың гетерогенді тобы болып табылады. Олар 12-50 аминқышқылдарының қалдықтарынан тұрады және әртүрлі физика-химиялық және биологиялық қасиеттері бар. Ең кеңінен тараған ерекшелігі - олардың прокариоттардың жасушалық қабықшасын бұзу қабілеті, осылайша жасушалардың өлімін тудырады. Кейбір басқа АМП-тер молекулалары бактерия жасушасының бетіне жабысып, жоғары концентрация аймақтарын құра алады, олардың критикалық санына жеткенде, олар жуғыш заттар сияқты жоюға әрекет етеді. АМП артықшылықтары олардың жоғары метаболикалық белсенділігін, тәуелділіктің төмен ықтималдығын және жанама әсерлерін қамтиды. Бұған қоса, бұрын кез келген АМП-ға төзімділігі болмаған бактериялық патогендерге олармен күресу стратегиясын жасау қиын. Осыған байланысты, АМП-тер дәстүрлі антибиотиктердің ең перспективалы молекулалық алмастырғыштары болып табылады [24].

Қорытындылай келгенде, дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) патогенді микроорганизмдердің антибиотиктерге төзімділігі бүкіл әлемде артып келе жатқанын және антибиотиктер инфекцияларды емдеуде тиімді болмайтын уақытқа жақындап келе жатқанын хабарлайды. Соңғы жылдардағы эпидемиялар мен індеттер қоғамдық денсаулыққа жұқпалы аурулардан әлеуетті түрде жаһандық қауіп төніп тұрғанын көрсетті және жаңадан пайда болған микробтық аурулармен күресу үшін заманауи және тиімді микробқа қарсы препараттарға қажеттілік жалғасуда. АМП- бұл микроорганизмдердің кең ауқымына қарсы тиімді көп функциялы емдік агенттер. Оларды «табиғи антибиотиктер» деп атайды. Кейбір АМП бірнеше минут ішінде грам-оң және грам-теріс бактериялардың, саңырауқұлақтардың, паразиттердің, вирустардың немесе ісік жасушаларының жылдам өліміне әкелуі мүмкін. АМП-дің төзімділіктің даму қаупі төмен және тіпті антибиотиктерге төзімді микроорганизмдерді тежей алады. Барлық осындай артықшылықтар АМП-ді тағамдық қоспалар мен фармакологиялық препараттарда қолдану үшін жақсы үміткерлер етеді.

Әдебиеттер:

- 1 Кручинин А.Г., Агаркова Е.Ю. Биологически активные пептиды молока: обзор. Пищевая промышленность. 2020, 12:92-96. (doi:10.24411/0235-2486-2020-10151)
- 2 Park Y.W. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: a review. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*. 2015, 35(6):831–840. (doi:10.5851/kosfa.2015.35.6.831)
- 3 Mohanty D.P. Milk derived bioactive peptides and their impact on human health: a review. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2016, 23(5):577–583. (doi:10.1016/j.sjbs.2015.06.005)
- 4 Mohanty D., Jena R., Choudhury P.K., Pattnaik R., Mohapatra S., Saini M.R. Milk derived antimicrobial bioactive peptides: a review. *Int J Food Prop*. 2016, 19:837-46. (doi:10.1080/10942912.2015.104835637)
- 5 Anamika Singh, Rachael Terumbur Duche, Arundhati Ganesh Wandhare, Jaspreet Kaur Sian, Brij Pal Singh, Manvesh Kumar Sihag, Kumar Siddharth Singh, Vikas Sangwan, Shreya Talan, and Harsh Panwar. Milk-Derived Antimicrobial Peptides: Overview, Applications, and Future Perspectives. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023; 15(1):44-62. (doi: 10.1007/s12602-022-10004-y)

6 Sharma C., Rokana N., Chandra M., Singh B.P., Gulhane R.D., Gill J.P.S., Ray P., Puniya A.K., Panwar H. Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. *Front Vet Sci.* 2018, 4:1-27. (doi: 10.3389/fvets.2017.00237)

7 Lopez Cascales J.J., Zenak S., García de La Torre J., Lezama O.G., Garro A., Enriz R.D. Small cationic peptides: influence of charge on their antimicrobial activity. *ACS omega.* 2018, 3:5390-5398. (doi:10.1021/acsomega.8b00293)

8 Lopez-exposito I. & Recio I. Protective effect of milk peptides: antibacterial and antitumor properties. In: BOSZE, Z. (ed.) *Bioactive components of milk.* New York: Springer. 2008, 271-293. (doi:10.1007/978-0-387-74087-4_11)

9 Sansi M.S., Iram D., Zanab S., Vij S., Puniya A.K., Singh A., Meena S. Antimicrobial bioactive peptides from goat Milk proteins: in silico prediction and analysis. *J Food Biochem.* 2022, 5: e1431. (doi: 10.1111/jfbc.14311)

10 Kameli Alamdari E., Ehsani M.R. Antimicrobial Peptides Derived from Milk: A Review. *Journal of Food Biosciences and Technology.* 2017, 7(1):49-56.

11 Vogel H. J., Schibli D. J., Weiguo J., Lohmeier-Vogel E.M., Epand R. F. & Epand R. M. Towards a structure-function analysis of bovine lactoferricin and related tryptophan and arginine containing peptides. *Biochemistry and Cell Biology.* 2002, 80:49-63. (doi: 10.1139/o01-213)

12 Pellegrini A., Thomas U., Bramaz N., Hunziker P. & von Fellenberg R. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine α -lactalbumin molecule. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1999, 1426:439-448. (doi: 10.1016/s0304-4165(98)00165-2)

13 Pellegrini A., Dettling U., Thomas P. & Hunziker P. Isolation and characterization of four bactericidal domains in the bovine β -lactoglobulin. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2001. 1526: 131-140. (doi: 10.1016/s0304-4165(01)00116-7)

14 Floris R., Recio I., Berkhout B. & VISSER S. Antibacterial and antiviral effects of milk proteins and derivatives thereof. *Current Pharmaceutical Design.* 2003, 9:1257-1275. (doi:10.2174/1381612033454810)

15 Pritchard S. R. & Kailasapathy K. Chemical, Physical and Functional Characteristics of Milk and Dairy Ingredients. In Chandan, R. C., Kilara, A. (Eds.) *Dairy Ingredients for Food Processing.* 2011, Wiley Blackwell.

16 Pritchard S. R. Isolation and characterization of bioactive peptides derived from milk and cheese. University of Western Sydney, Australia. 2012, 123-124.

17 Brogden K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3. P. 238-250. (doi: 10.1038/nrmicro1098)

18 Jenssen H., Hamill P., Hancock R. E. W. Peptide antimicrobial agents // *Clinical microbiology reviews.* 2006. 19 (3): 491-511. (doi:10.1128/cmr.00056-05)

19 Patrzykat A., C. L. Friedrich, L. Zhang, V. Mendoza, and R. E. W. Hancock. Sublethal concentrations of pleurocidin-derived antimicrobial peptides inhibit macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. 46:605-614. (doi:10.1128/AAC.46.03.605-614.2002)

20 Boman H. G., Agerberth B., and Boman A. Mechanisms of action on *Escherichia coli* of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infect. Immun.* 1993. 61:2978-2984. (doi:10.1128/iai.61.7.2978-2984.1993)

21 Friedrich C. L., A. Rozek A. Patrzykat, and R. E. Hancock. Structure and mechanism of action of an indolicidin peptide derivative with improved activity against gram-positive bacteria. *J. Biol. Chem.* 2001. 276:24015-24022. (doi:10.1074/jbc.M009691200)

22 Kragol G., S. Lovas G., Varadi B.A., Condie R., Hoffmann and Otvos L. The antibacterial peptide pyrrolicorin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding. *Biochemistry.* 2001. 40:3016-3026. (doi: 10.1021/bi002656a)

23 Otvos L., Rogers M. E., Consolvo P.J., Condie B.A., Lovas S., Bulet P. and Blaszczyk-Thurin M. Interaction between heat shock proteins and antimicrobial peptides. *Biochemistry.* 2000. 39:14150-14159. (doi: 10.1021/bi0012843)

24 Мусин Х.Г. Антимикробные пептиды-потенциальная замена традиционным антибиотикам. *Инфекция и иммунитет.* 2018. 8(3):295-308. (doi:10.15789/2220-7619-2018-3-295-308)