

УДК 615.281.9

**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ
МЕДИЦИНСКОЙ ПИЯВКИ *HIRUDO MEDICINALIS******Е.Н. Графская, К.Д. Надеждин, Е.Р. Павлова, П.В. Баширов, В.Н. Лазарев****ФНКЦ ФХМ ФМБА России, Москва, Россия**МФТИ (ГУ), Долгопрудный, Россия*

Широкое распространение антибиотикорезистентных патогенов привело к потребности в разработке новых эффективных терапевтических агентов, механизм действия которых принципиально отличается от используемых на практике противомикробных соединений. Среди всего множества молекулярных факторов, используемых для борьбы с резистентными микроорганизмами, можно выделить универсальные и эволюционно древние компоненты системы врожденного иммунитета организмов – антимикробные пептиды (АМП). АМП способны ингибировать рост различных патогенов и по сравнению с традиционными антибиотиками обладают рядом преимуществ.

В качестве объекта исследования нами была выбрана медицинская пиявка *H. medicinalis*. Известно, что кровососущие пиявки хранят проглатываемую кровь в течение длительного периода времени практически интактной. Иммунная система пиявок развивалась для защиты крови, попадающей во время кормления внутрь пиявки, от экзогенных патогенных микроорганизмов и для контроля микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Ранее, нами были идентифицированы антимикробные пептиды медицинской пиявки *H. medicinalis* с помощью биоинформатического анализа черновой сборки генома и протеомных данных секрета слюнных желез медицинской пиявки *H. medicinalis* [1]. Были охарактеризованы антибактериальная активность в отношении грамположительных *Bacillus subtilis* (168НТ), грамотрицательных *Escherichia coli* (K12 substr MG1655) и *Chlamydia trachomatis* D/UW3/Cx бактерий, гемолитическая, цитотоксическая активности обнаруженных антимикробных пептидов [2].

Цель данного исследования заключалась в анализе механизма действия активных АМП медицинской пиявки. Методом ЯМР-спектроскопии высокого разрешения было показано, что пептиды 3967, 536_2 и 12530 проявляют α -спиральную структуру, что характерно для большинства известных АМП, проявляющих литический механизм действия. С использованием сканирующей электронной микроскопии было исследовано воздействие пептидов 536_1 и 3967 на целостность клеточных мембран бактерий и было продемонстрировано, что пептиды вызывают дезинтеграцию бактериальных клеточных стенок. Эксперименты по измерению интенсивности флуоресценции метки, высвобождаемой из везикул разного липидного состава, показали, что пептиды проявляют большую активность в отношении везикул, имитирующих бактериальные клеточные стенки (POPS), чем мембраны эукариот (POPC).

Полученные данные позволяют предложить, что активные АМП медицинской пиявки обладают литическим механизмом действия. Поиск и изучение АМП, выполняющих функции защитных факторов животных, позволяет лучше понять закономерности функционирования системы врожденного иммунитета и открывает путь к разработке новых лекарственных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

Babenko V. V et al. Far beyond common leeching: insights into an ancient medical device through integrated omics data // bioRxiv. 2018. P. 357681

Grafskaja E.N. et al. Medicinal leech antimicrobial peptides lacking toxicity represent a promising alternative strategy to combat antibiotic-resistant pathogens // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2019. Vol. 180. P. 143–153.