

Гордейчук А. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ЗНАЧЕНИЕ НЕРИБОСОМНЫХ ПЕПТИДОВ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Принькова Т. Ю.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Нерибосомные пептиды относятся к классу специализированных пептидных вторичных метаболитов. Они обычно синтезируются микроорганизмами без участия рибосом и РНК. Такой синтез называется нематричным. Особенности нерибосомных пептидов являются относительно небольшая длина полипептидной цепи, необычные для белковых молекул связи и большое химическое разнообразие аминокислот. В их состав, помимо протеиногенных аминокислот, могут входить и непротеиногенные, часто встречаются D-стереоизомеры аминокислот, в то время как в рибосомных пептидах обычно присутствуют только L-изомеры. Нерибосомные пептиды обычно представлены димерами или тримерами идентичных последовательностей, которые соединены в цепочку, циклизованы или даже разветвлены.

Синтез таких структур происходит с участием своих собственных ферментативных комплексов – нерибосомных пептидсинтетаз. Эти комплексы специфичны для каждого пептида, для них характерен модульный принцип организации. Минимальный модуль состоит из трёх ферментов-доменов: аденилирующего домена, пептидильного носителя и конденсационного домена. Помимо этих доменов, в их состав могут входить и другие домены, ответственные за постсинтетическую модификацию. Каждый модуль содержит 1000-1500 аминокислотных остатков и действует как независимый фермент, отвечающий за включение в синтезированный продукт одной аминокислоты. Поэтому количество модулей соответствует длине пептида.

Нерибосомные пептиды обладают чрезвычайно широким спектром биологической активности и фармакологических свойств. Они подразделяются на несколько функциональных групп в зависимости от области их применения. Среди них встречаются соединения с бактерицидными (тироцидин А, грамицидин S, ванкомицин и др.), иммуносупрессивными (циклоспорин А), антиангиогенными (пептид RGD) свойствами, агонисты и антагонисты рецепторов, РНК-связывающие пептиды, ингибиторы ферментов, сидерофоры, пигменты и многие другие. Благодаря высокой противомикробной активности нерибосомных пептидов, именно эти соединения в перспективе имеют большое значение для фармакологии и медицины. Они обладают способностью преодолевать вирулентность и устойчивость бактерий за счет воздействия на консервативные структуры микробной клетки (например, на бактериальную стенку). Антимикробные пептиды менее токсичны, чем классические антибиотики, быстро разлагаются в организме человека, при этом резистентность к ним вырабатывается не так часто, как в случае обычных антибиотиков.

Одним из современных направлений науки в борьбе с мультирезистентностью микроорганизмов является поиск новых нерибосомных пептидов, а также разработка стратегий их синтеза. Искусственный синтез таких пептидов возможен благодаря модульной организации нерибосомных пептидсинтетаз. Стратегии синтеза включают специфическую рекомбинацию или изменение отдельных доменов комплекса, что способствует созданию многообразных химических структур за счет включения дополнительных аминокислот, связей, модифицирующих фрагментов. Преобладает создание циклических структур (циклопептидов). Они более устойчивы к действию пептидаз, лучше взаимодействуют с мишенью благодаря своей конформации.

В будущем нерибосомные пептиды смогут найти широкое применение в медицине для лечения многих заболеваний, в том числе онкологических, а также для борьбы с ВИЧ.