

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.757.577.112.345

**КАТИОННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДОМИМЕТИКИ
НА ОСНОВЕ *L*-ЛИЗИНА И АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ЭНАНТИОМЕРОВ ВАЛИНА И ЛЕЙЦИНА****Юлия Владимировна Козлова, Анастасия Владимировна Князева,
Ульяна Александровна Буданова, Юрий Львович Себякин**

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, 119571, Москва, просп. Вернадского, 86.

Автор, ответственный за переписку: Ульяна Александровна Буданова,
c-221@yandex.ru

Аннотация. Установлено, что ряд патогенных штаммов бактерий, например ESCAPE, может легко приобретать устойчивость к традиционным антибиотикам. Это приводит к появлению мультирезистентности без доступного в настоящее время эффективного лечения заболеваний, которые они вызывают. Резистентность к противомикробным препаратам становится глобальной проблемой и требует поиска новых подходов к ее решению. Исследования последних десятилетий сосредоточены на использовании антимикробных пептидов и низкомолекулярных пептидомиметиков как соединений с многообещающей потенциальной активностью против патогенных бактерий. В работе представлены данные о перспективности дальнейшей разработки и использовании липодипептидов на основе производных *L*-лизина и оптических изомеров эфиров алифатических аминокислот валина и лейцина. Показано, что синтезированные катионные амфифилы проявляют высокий уровень активности против тестовых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Значительных различий в эффективности оптических изомеров производных двух аминокислот не обнаружено. Определяющим моментом в активности образцов является, очевидно, несколько больший уровень гидрофобности катионных липодипептидов LysValCn и LysLeuCn с различием в длине углеводородных радикалов полученных соединений.

Ключевые слова: катионные амфифилы, пептидомиметики, липодипептиды, оптическая активность производных аминокислот, антибактериальная активность

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-3-240-248

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА, получившего поддержку Минобрнауки РФ (соглашение от 01.09.2021 № 075-15-2021-689).

Для цитирования: Козлова Ю.В., Князева А.В., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Катионные антимикробные пептидомиметики на основе *L*-лизина и алифатических производных энантиомеров валина и лейцина // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 3. С. 240–248.

ORIGINAL ARTICLE

**CATIONIC ANTIMICROBIAL PEPTIDOMIMETICS BASED
ON *L*-LYSINE AND ALIPHATIC DERIVATIVES OF ENANTIOMERS
OF VALINE AND LEUCINE**

Yulia V. Kozlova, Anastasia V. Knyazeva, Ulyana A. Budanova, Yurii L. Sebyakin

MIREA – Russian Technological University (Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry named after N.A. Preobrazhensky, 119571, Moscow, pr. Vernadskogo, 86.

Corresponding author: Ulyana A. Budanova, c-221@yandex.ru

Abstract. It has been established that a number of pathogenic bacterial strains, such as ESCAPE, can easily acquire resistance to traditional antibiotics. This leads to the emergence of multidrug resistance without currently available effective treatment of the diseases they cause. Antimicrobial resistance is becoming a global problem and requires the search for new approaches to solving this problem. Research in recent decades has focused on the use of AMPs and low-molecular peptidomimetics as compounds with promising potential activity against pathogenic bacteria. The paper presents data on the prospects for further development and use of lipodipeptides based on *L*-lysine derivatives and optical isomers of esters of aliphatic amino acids valine and leucine. It is shown that the synthesized cationic amphiphiles exhibit a high level of activity against test gram-positive and gram-negative bacteria. No significant differences in the efficiency of optical isomers of the two amino acid derivatives were found. The determining factor in the activity of the samples is obviously a slightly higher level of hydrophobicity of the cationic lipodipeptides LysValCn and LysLeuCn with a difference in the length of the hydrocarbon radicals of the obtained compounds.

Keywords: cationic amphiphiles, peptidomimetics, lipodipeptides, optical activity of amino acid derivatives, antibacterial activity

Financial Support. The work was carried out using the equipment of the Shared Utilities Center of the Russian Technological University MIREA, which received support from the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (agreement dated 01.09.2021 No. 075-15-2021-689).

For citation: Kozlova Yu.V., Knyazeva A.V., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Cationic antimicrobial peptidomimetics based on *L*-lysine and aliphatic derivatives of valine and leucine enantiomers // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya. 2025. T. 66. № 3. S. 240–248.

Антибиотикорезистентность – тема, волнующая сегодня все человечество. Многие антибиотики уже неактивны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Для решения этой проблемы было предложено использовать антимикробные пептиды (АМП), которые широко распространены в клетках живых организмов и входят в систему иммунной защиты организма. АМП могут воздействовать как на бактериальную мембрану, разрушая клетку (бактерицидный эффект), так и проникать внутрь клетки, вмешиваясь в обменно-ферментативные процессы, нарушая рост и размножение микроорганизмов

(бактериостатический эффект) [1–4]. В структуре АМП выделяют три важнейшие особенности – суммарный положительный заряд, гидрофобность и амфифильность соединений, которые в комплексе определяют уровень их антибактериальной активности [5, 6].

Положительный заряд антимикробных пептидов (от 2+ до 13+) является одним из наиболее существенных факторов. Он создается при физиологических значениях рН за счет присутствия в структуре остатков *L*-аргинина и *L*-лизина [7, 8]. Кроме того, заряженные АМП конкурируют за связывание нативных ионов Mg(II) и Ca(II) с

липополисахаридами бактерий, что облегчает их проникновение в клетку [9].

Гидрофобные остатки способствуют встраиванию пептидов в бактериальную мембрану и ее дальнейшему разрушению за счет дестабилизации липидного бислоя. Гидрофобность сильно коррелирует с активностью АМП. Повышение степени гидрофобности до определенного уровня улучшает антимикробную активность образцов. Амфифильность описывается гидрофобным моментом, определяемым векторной суммой гидрофобности последовательности аминокислот, находящейся в конформации альфа-спирали [4, 10, 11].

Несмотря на положительные аспекты в исследованиях АМП, существуют серьезные проблемы, связанные с их практическим применением, которые необходимо преодолевать. Одним из основных препятствий для применения АМП является протеолитическая нестабильность пептидных препаратов. Пептиды являются мишенью для многочисленных протеолитических ферментов, находящихся в биологических жидкостях и тканях хозяина. Кроме того, АМП могут распознаваться как антиген и становиться мишенью для иммунной системы человека [12, 13].

Высокая токсичность АМП в эукариотических клетках – еще один их недостаток, который может приводить к гемолизу, нефротоксичности и нейротоксичности. Нужны дополнительные исследования для определения правильной дозировки препарата, которая будет поддерживать баланс между положительными и отрицательными эффектами. Биодоступность АМП довольно низкая. Пептиды практически не всасываются слизистой оболочкой кишечника и их фармакологическое распределение требует дополнительных финансовых затрат [5, 14].

Перспективной заменой АМП могут служить низкомолекулярные пептидомиметики, которые обладают относительно высокой антимикробной активностью. Пептидомиметики состоят из гидрофильной части (аминокислоты, наиболее распространенными из которых являются *L*-аргинин, *L*-лизин, *L*-гистидин и *L*-орнитин), а также гидрофобной части (алифатические цепи – производные аминов, кислот, спиртов, состоящие из 10–14 метиленовых звеньев) и связывающей части – линкера (сложноэфирная связь, амидная связь и др.). Благодаря использованию производных аминокислот достигаются хорошая биосовместимость и низкая токсичность. При этом широкий спектр источников аминокислот и гидрофобных компонентов обеспечивает низкую себестоимость конечных продуктов [15, 16]. Антимикробная ак-

тивность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий проявляется одинаково для разных катионных аминокислот, однако липопептиды с короткой алкильной цепью проявляют более высокую гемолитическую активность по сравнению с длинноцепными аналогами. Недостатком синтетических пептидомиметиков является возможность расщепления пищеварительными ферментами, но он может быть нивелирован использованием непротоиногенной аминокислоты *L*-орнитина (Orn), которую эти ферменты практически не распознают. Такой подход повышает химическую стабильность Orn-содержащих липопептидов без существенного влияния на общую химическую структуру и антимикробную активность целевых продуктов [1, 17].

Селективность действия антимикробных препаратов зависит от существенных различий в клеточной стенке прокариот и плазматических мембран эукариот. Поскольку большинство бактериальных мембран богаты анионными фосфолипидами, а внешние монослои мембран эукариот состоят из цвиттер-ионных вариантов фосфорилированных форм липидов, мембраны прокариот имеют больший отрицательный заряд, чем мембраны эукариот. Более того, у последних анионные фосфолипиды концентрируются в основном в нижнем слое мембранного бислоя. Высокая плотность отрицательных зарядов мембраны бактерий позволяет антибактериальным препаратам принимать активные формы, взаимодействовать с ней и разрушать, формируя соответствующие поры [2, 13].

Анализ литературных данных свидетельствует об актуальности исследований, связанных с поиском средств для лечения социально значимых заболеваний, ассоциированных с резистентностью патогенных штаммов бактерий. Эти исследования находятся в приоритетных направлениях науки и являются междисциплинарными, так как проводятся в нескольких областях химии, биологии и медицины.

Цель настоящей работы – синтез новых катионных амфифилов на основе липодипептидов и изучение их антибактериальной активности. Полярный блок соединений представлен остатком *L*-лизина с суммарным положительным зарядом +2. Гидрофобный участок формируется сложным эфиром с алифатическими спиртами длиной в девять или десять углеродных атомов. Центральным звеном или линкером служат остатки валина или лейцина, причем они представлены в виде различных энантиомеров: *L*-, *D*- или *D*, *L*-изомеров. Предполагается, что

включение *D*-аминокислот в определенное положение липодипептида вместо традиционных *L*-аминокислот может повлиять на формирование вторичной структуры и привести к увеличению аффинности связывания амфифилов с компонентами бактериальной клеточной стенки, биологической стабильности липодипептидов и, в конечном итоге, антимикробной активности.

Экспериментальная часть

¹H-ЯМР-спектры регистрировали в дейтеро-хлороформе (CDCl₃) на ЯМР-спектрометре Bruker DPX-300 с рабочей частотой 300 МГц. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре LC-MS Agilent Infinity 1260 (США). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках с силикагелем «Сорбфил» (Россия) в системах растворителей: (А) этилацетат – толуол (3:1); (Б) хлороформ – метанол (9:1); (В) этилацетат – толуол (1:1). Препаративную тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках с силикагелем TLC silica gel 60 (Merck, Германия). Вещества, содержащие свободные аминогруппы, обнаруживали, используя 3%-й раствор нингидрина с последующим нагреванием до 50–80 °С. В работе использовали нониловый и дециловый спирты категории «х.ч.» и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 99% (Lancaster, Великобритания).

Дециловый эфир *L*-валина (2a). 3,0 г *L*-валина (25,6 ммоль), 6,1 мл (38,4 ммоль) 1-деканола и 9,7 г (51,2 ммоль) *n*-толуолсульфонокислоты перемешивали в течение 1,5 ч при температуре 130 °С. Реакционную массу растворяли в 100 мл хлороформа, обрабатывали 15%-м водным раствором K₂CO₃ (5×30 мл), а затем промывали дистиллированной водой (5×50 мл). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, растворитель упаривали. Получали 2,25 г (60%) соединения **2a**, R_f (А) 0,72. ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 2885 (С-Н), 1739 (С=О), 1170 (С-О), 1117 (CH₂-О).

Дециловый эфир *D*-валина (2b). Реакцию проводили аналогично получению соединения **2a**. Из 3,0 г (25,6 ммоль) соединения **1b** получали 1,43 г (61%) соединения **2b**, R_f (А) 0,70.

Дециловый эфир *D,L*-валина (2c). Реакцию проводили аналогично получению соединения **2a**. Из 0,18 г (7,0 ммоль) соединения **1c** получали 0,13 г (67%) соединения **2c**, R_f (А) 0,68

Нониловый эфир *L*-лейцина (2d). Реакцию проводили аналогично получению соединения **2a**. Из 0,31 г (2,3 ммоль) соединения **1d** получали 0,03 г (63%) соединения **2d**, R_f (Б) 0,70.

Нониловый эфир *D*-лейцина (2e). Реакцию проводили аналогично получению соединения **2a**. Из 3,0 г (23 ммоль) соединения **1e** получали 1,03 г (59%) соединения **2e**, R_f (Б) 0,72.

Нониловый эфир *D,L*-лейцина (2f). Реакцию проводили аналогично получению соединения **2a**. Из 3,1 г (23 ммоль) соединения **1f** получали 1,5 г (61%) соединения **2f**, R_f (Б) 0,72.

Дециловый эфир Вос₂-*L*-лизил-*L*-валина (3a). К раствору 0,94 г (0,27 ммоль) Вос₂-защищенного *L*-лизина в 10 мл хлористого метилена приливали при перемешивании раствор 0,95 г (0,46 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в 10 мл хлористого метилена и каталитическое количество диметиламинопиридина. Через 10 мин в реакционную смесь добавляли 0,51 г (0,18 ммоль) децилового эфира *L*-валина (**2a**). По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, раствор промывали дистиллированной водой (5×30 мл), высушивали сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали от примесей с помощью препаративной хроматографии на пластинке с силикагелем. Получали 0,06 г (60%) соединения **3a**, R_f (В) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,80 (т, 3H, CH₂CH₃, 6H, CHCH₃), 1,30 (м, 16H, CH₂), 1,45 (с, 18H, C(CH₃)₃), 1,57 (м, 4H, β CH₂), 1,63 (т, 1H, CHCH₃), 1,9 (м, 2H, β CH₂ (Lys)), 3,15(д, 2H, CH₂NH), 3,47 (м, 1H, CH₂NH), 3,75 (м, 1H, CHNH (Woc)), 4,15 (м, 2H, α CH₂ (C₁₀H₂₁OH)), 4,52 (м, 1H, CH (Val)), 5,17 (д, 1H, NH (Val)).

Дециловый эфир Вос₂-*L*-лизил-*D*-валина (3b). Реакцию проводили аналогично получению соединения **3a**. Из 0,52 г (0,18 ммоль) соединения **2b** получали 0,06 г (58%) соединения **3b**, R_f (В) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,87 (т, 3H, CH₂CH₃, 6H, CHCH₃), 1,27 (м, 16H, CH₂), 1,45 (с, 18H, C(CH₃)₃), 1,57 (м, 4H, β CH₂), 1,65 (т, 1H, CHCH₃), 1,84 (м, 2H, β CH₂ (Lys)), 3,13 (д, 2H, CH₂NH), 3,50 (м, 1H, CH₂NH), 3,70 (м, 1H, CHNH (Woc)), 4,12 (м, 2H, α CH₂ (C₁₀H₂₁OH)), 4,51 (м, 1H, CH (Val)), 5,19 (д, 1H, NH (Val)).

Дециловый эфир Вос₂-*L*-лизил-*D,L*-валина (3c). Реакцию проводили аналогично получению соединения **3a**. Из 0,13 г (0,47 ммоль) соединения **2c** получали 0,018 г (60%) соединения **3c**, R_f (В) 0,16.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,85 (т, 3H, CH₂CH₃, 6H, CHCH₃), 1,28 (м, 16H, CH₂), 1,45 (с, 18H, C(CH₃)₃), 1,57 (м, 4H, β CH₂), 1,65 (т, 1H, CHCH₃), 1,87 (м, 2H, β CH₂ (Lys)), 3,17 (д, 2H, CH₂NH), 3,47 (м, 1H, CH₂NH), 3,75 (м, 1H, CHNH (Woc)), 4,13 (м, 2H, α CH₂ (C₁₀H₂₁OH)), 4,51 (м, 1H, CH (Val)), 5,17 (д, 1H, NH (Val)).

Нониловый эфир Вос₂-L-лизил-L-лейцина (3d). Реакцию проводили аналогично получению соединения **3a**. Из 0,07 г (0,25 ммоль) соединения **2d** получали 0,10 г (67%) соединения **3d**, R_f (B) 0,79.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,87 (т, 3H, CH₂CH₃), 6H, CH(CH₃), 1,33 (м, 14H, CH₂), 1,43 (с, 18H, C(CH₃)₃), 1,58 (м, 4H, β CH₂), 1,66 (т, 1H, CHCH₃), 1,73 (д, 2H, CH₂ (Leu)), 1,85 (м, 2H, β CH₂ (Lys)), 3,11 (д, 2H, CH₂NH), 3,60 (м, 1H, CH₂NH), 3,76 (м, 1H, CHNH (Boc)), 4,12 (м, 2H, α CH₂ (C₉H₁₉OH)), 4,71 (м, 1H, CH (Leu)), 5,05 (уш.с., 1H, NH (Leu)).

Нониловый эфир Вос₂-L-лизил-D-лейцина (3e). Реакцию проводили аналогично получению соединения **3a**. Из 0,50 г (1,9 ммоль) соединения **2e** получали 0,06 г (58%) соединения **3e**, R_f (B) 0,68.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,89 (т, 3H, CH₂CH₃), 6H, CH(CH₃), 1,31 (м, 14H, CH₂), 1,45 (с, 18H, C(CH₃)₃), 1,57 (м, 4H, β CH₂), 1,65 (т, 1H, CHCH₃), 1,72 (д, 2H, CH₂ (Leu)), 1,85 (м, 2H, β CH₂ (Lys)), 3,12 (д, 2H, CH₂NH), 3,59 (м, 1H, CH₂NH), 3,76 (м, 1H, CHNH (Boc)), 4,07 (м, 2H, α CH₂ (C₉H₁₉OH)), 4,63 (м, 1H, CH (Leu)), 5,00 (уш.с., 1H, NH (Leu)).

Нониловый эфир Вос₂-L-лизил-D,L-лейцина (3f). Реакцию проводили аналогично получению соединения **3a**. Из 0,41 г (1,6 ммоль) соединения **2f** получали 0,06 г (62%) соединения **3f**, R_f (B) 0,71.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,89 (т, 3H, CH₂CH₃), 6H, CH(CH₃), 1,33 (м, 14H, CH₂), 1,44 (с, 18H, C(CH₃)₃), 1,58 (м, 4H, β CH₂), 1,65 (т, 1H, CHCH₃), 1,73 (д, 2H, CH₂ (Leu)), 1,85 (м, 2H, β CH₂ (Lys)), 3,13 (д, 2H, CH₂NH), 3,59 (м, 1H, CH₂NH), 3,76 (м, 1H, CHNH (Boc)), 4,11 (м, 2H, α CH₂ (C₉H₁₉OH)), 4,72 (м, 1H, CH (Leu)), 5,05 (уш.с., 1H, NH (Leu)).

Трифторацетат децилового эфира L-лизил-L-валина (4a). К раствору 4,5 мг Вос₂-защищенного децилового эфира L-лизил-L-валина в 1 мл безводного хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при 0 °С. Растворители удаляли в вакууме, получали продукт **4a** с количественным выходом. Масс-спектр, m/z: [M]⁺ 414.70

Трифторацетат децилового эфира L-лизил-D-валина (4b). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4a**. Продукт получали с количественным выходом. Масс-спектр, m/z: [M]⁺ 414.70

Трифторацетат децилового эфира L-лизил-D,L-валина (4c). Реакцию проводили аналогично

получению соединения **4a**. Продукт получали с количественным выходом. Масс-спектр, m/z: [M]⁺ 414.70.

Трифторацетат нонилового эфира L-лизил-L-лейцина (4d). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4a**. Продукт получали с количественным выходом. Масс-спектр, m/z: [M+H]⁺ 415.70.

Трифторацетат нонилового эфира L-лизил-D-лейцина (4e). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4a**. Продукт получали с количественным выходом. Масс-спектр, m/z: [M+H]⁺ 415.70

Трифторацетат нонилового эфира L-лизил-D,L-лейцина (4f). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4a**. Продукт получали с количественным выходом. Масс-спектр, m/z: [M+H]⁺ 415.70

Экспериментальная биологическая часть

Биологическая часть работы выполнена совместно с сотрудниками базовой кафедры ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» [18].

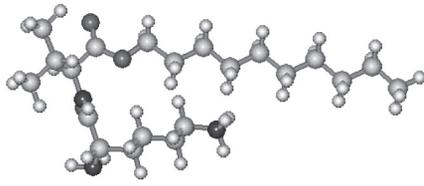
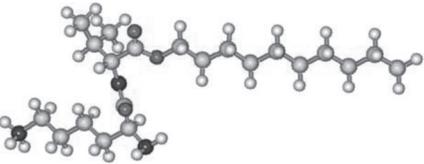
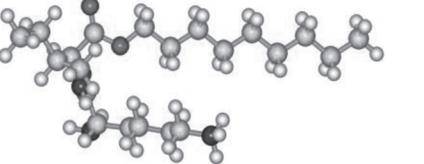
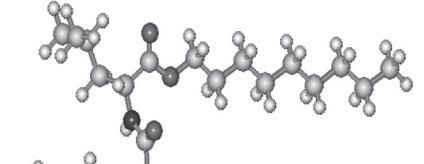
Обсуждение результатов

Синтез новых катионных амфифилов **4a-f** осуществлен по представленной ниже схеме. Стратегия синтеза целевых липопептидов **4a-f** заключается в этерификации соответствующих аминокислот нониловым и дециловым спиртами, выделении липоаминокислот **2a-f** со свободной аминогруппой, присоединении к ним Вос₂-L-лизина и удалении защитных групп действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле не [19]. Данные ИК-, ¹H-ЯМР-спектроскопии и ESI-MS масс-спектрометрии подтверждают структуры синтезированных соединений.

Катионные низкомолекулярные алкильные производные аминокислот являются поверхностно-активными веществами, которые в водной среде способны образовывать агрегаты различной формы. Для определения фазовой организации синтезированных соединений рассчитан их критический параметр упаковки (КПУ) [20]. Параметры для расчета КПУ определяли из построения и оптимизации конформации трехмерных моделей молекул с помощью программы HyperChem 6.0.1. Полученные данные представлены в табл. 1. Рассчитанные значения КПУ находятся в пределах 0,23–0,41 (N_s < 0,5), из чего следует, что наиболее вероятной формой упаковки молекул является ко-

Т а б л и ц а 1

Оптимизированные трёхмерные конформации и значения критического параметра упаковки для целевых соединений

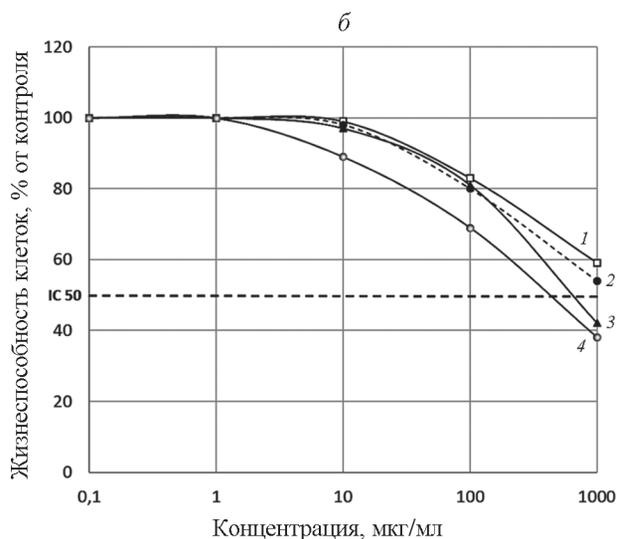
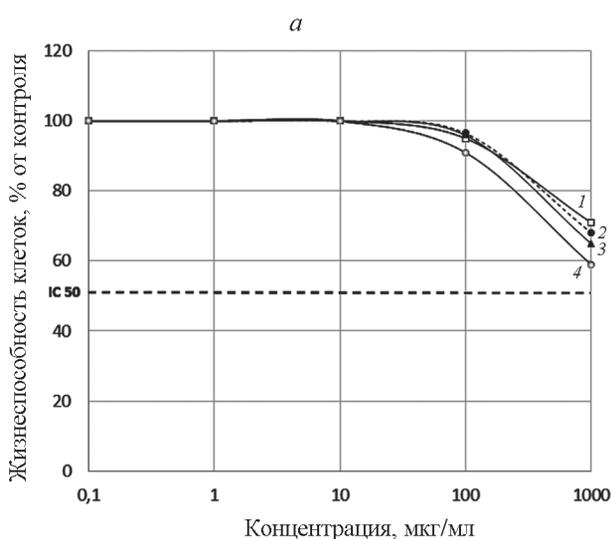
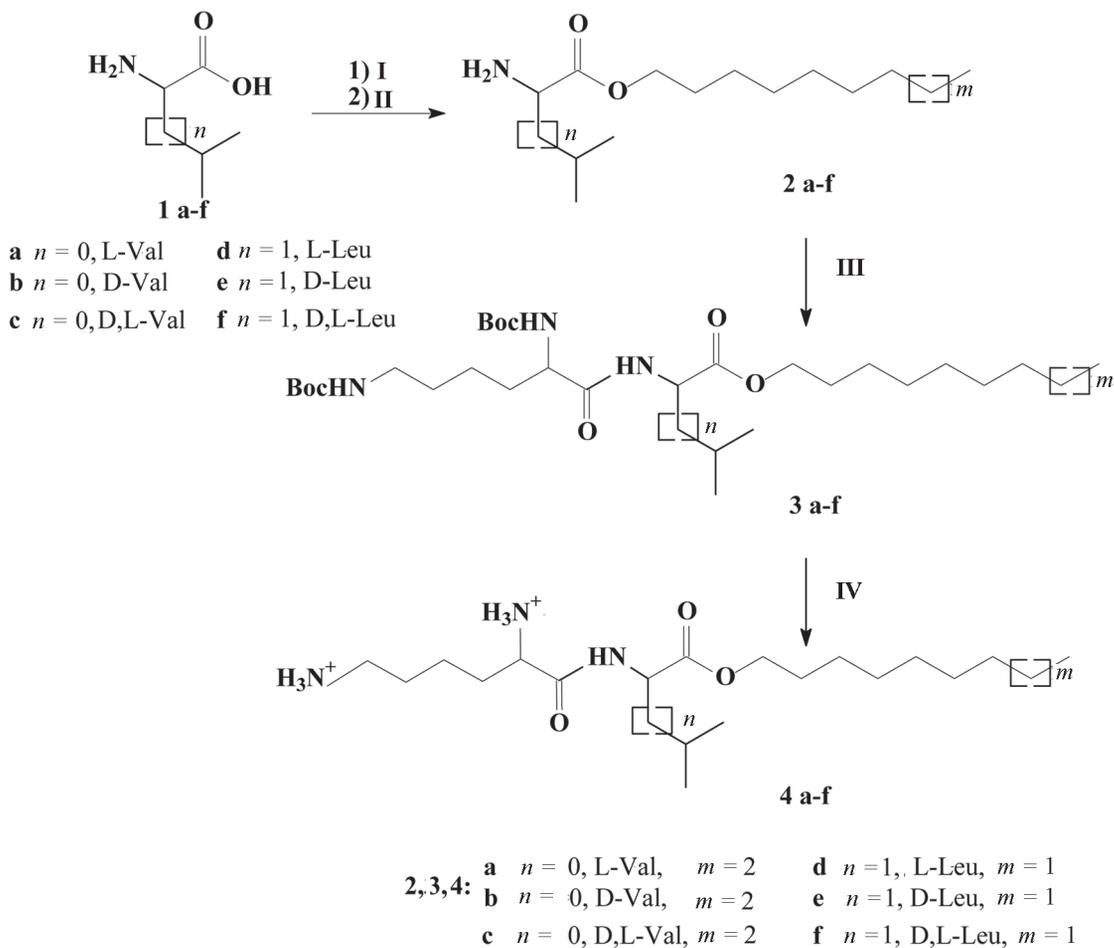
Соединение	Структура		КПУ
4a		L-Lys-L-Val-C ₁₀ H ₂₁ LL-конформация	0,23
4b		L-Lys-D-Val-C ₁₀ H ₂₁ LD-конформация	0,41
4d		L-Lys-L-Leu-C ₉ H ₁₉ LL-конформация	0,27
4e		L-Lys-D-Leu-C ₉ H ₁₉ LD-конформация	0,34

ническая [20]. Самоассоциация подобных структур приводит к образованию в водной среде сферических, эллипсоидальных или стержнеобразных мицелл. Такая фазовая организация приемлема с точки зрения механизма действия пептидомиметиков на клеточную стенку бактерий [21]. После их встраивания в бактериальную мембрану окружающие липиды корректируют свою форму, что при увеличении концентрации амфифила приводит к разрыву мембраны бактерии путем формирования пор [13]. Для синтезированных соединений проведено изучение антибактериальных свойств на линиях грамположительных *Bacillus subtilis* 534 и грамотрицательных *Escherichia coli* M17 бактерий методом серийных разведений в бу-

льоне с концентрацией $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл [18]. Образцы продемонстрировали высокий уровень активности со значениями МИК 0,39–1,56 мкг/мл (табл. 2). Для амфифилов *L*-изомер оказался более активным, чем *D*-изомер и рацемическая смесь. Важной особенностью структуры целевых объектов стала длина алифатического радикала, которая, очевидно, наряду с полярным блоком на основе производного *L*-лизина является существенным фрагментом комплекса, разрушающего бактериальную стенку. Амфифилы *L*-лизил-валина имеют более длинную углеводородную цепь и несколько более высокий антибактериальный потенциал по сравнению с производными лейцина. Боковая цепь лейцина,

Схема

Реагенты и условия: I – $C_9H_{19}OH$, $C_{10}H_{21}OH$, $p-TsOH$, $130^\circ C$; II – 5% K_2CO_3 (H_2O);
III – Boc_2Lys , DCC , $DMAP$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; IV – CF_3COOH/CH_2Cl_2 (1:1, v/v)



Цитотоксичность синтезированных амфифилов, результаты МТТ-теста после 24 ч (а) и 48 ч (б) инкубации с клетками НЕК: 1 – Lys-L-Val C_{10} , 2 – Lys-D-Val C_{10} , 3 – Lys-D,L-Val C_{10} , 4 – Lys-L-Leu C_9

Т а б л и ц а 2

Значения минимальной ингибирующей концентрации образцов 4a-f

Соединение	МИК (мкг/мл)	
	<i>B. subtilis</i> 534	<i>E. coli</i> M17
4a – Lys-L-ValC ₁₀	0,39	0,39
4b – Lys-D-ValC ₁₀	0,39	0,39
4c – Lys-D,L-ValC ₁₀	0,39	0,78
4d – Lys-L-LeuC ₉	0,78	0,78
4e – Lys-D-LeuC ₉	1,56	1,56
4f – Lys-D,L-LeuC ₉	0,78	1,56
Ванкомицин [18]	0,78	–

вероятно, лишь второстепенно участвует в формировании активного комплекса, осуществляющего дестабилизацию бактериальной мембраны.

Для соединений-лидеров **4a-c**, **4d** определен уровень цитотоксичности с помощью МТТ-теста на монослойной культуре клеток НЕК (человеческие эмбриональные клетки почки). Показано, что синтезированные амфифилы проявляют низкую токсичность, значения IC50 после 24 ч инкубации составили более 1000 мкг/мл, после 48 ч инкубации – более 500 мкг/мл (рисунок).

Таким образом, в результате проделанного исследования разработана схема получения новой серии катионных липодипептидов на основе *L*-лизина и алифатических производных валина и лейцина в виде различных *L*-, *D*- или *D*, *L*- энантиомеров и осуществлен их синтез. Проведена оценка антибактериального действия целевых образцов в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Продемонстрирован высокий уровень активности со значениями МИК 0,39–1,56 мкг/мл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Takada M., Ito T., Kurashima M., Matsunaga N., Demizu Y., Misawa T. // *Antibiotics*. 2022. Vol. 12. N 1. P. 19.
2. Wang J., Dou X., Song J., Lyu Y., Zhu X., Xu L., Shan A. // *Med. Res. Rev.* 2019. Vol. 39. N 3. P. 831.
3. Dadgostar P. // *Infect. Drug. Res.* 2019. P. 3903.
4. Liu G.Y., Yu D., Fan M.M., Zhang X., Jin Z.Y., Tang C., Liu X.F. // *Military Med. Res.* 2024. Vol. 11. N 1. P. 7.
5. Lachowicz J.I., Szczepski K., Scano A., Casu C., Fais S., Orrù G., Jaremko M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N 19. P. 7349.
6. Stachurski O., Neubauer D., Walewska A., Howska E., Bauer M., Bartoszewska S., Sikorska E // *Antibiotics*. 2022. Vol. 11. N 11. P. 1491.
7. Chen N., Jiang C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 255. P. 115377.
8. Roque-Borda C.A., Primo L.M.D.G., Franzyk H., Hansen P.R., Pavan F.R. // *Heliyon*. 2024. Vol. 10. N 11. P. e31958.
9. Wa S.M., Le Brun Anton P., Filip C., Ivan K. // *Langmuir*. 2015. Vol. 31. N 1. P. 404.
10. Lazzaro B.P., Zasloff M., Rolff J. // *Science*. 2020. Vol. 368. N 6490. P. eaau5480.
11. Hollmann A., Martínez M., Noguera M.E., Augusto M.T., Disalvo A., Santos N.C., Maffia P.C. // *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2016. Vol. 141. P. 528.
12. Otvos Jr L., Wade J.D. // *Front. Chem.* 2014. Vol. 2. P. 62.
13. Bednarska N.G., Wren B.W., Willcocks S.J. // *Drug Discovery Today*. 2017. Vol. 22. N 6. P. 919.
14. Gai Z., Samodelov S.L., Kullak-Ublick G.A., Visentin M. // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N 3. P. 653.
15. Filatova S.M., Guseva M.K., Bodrova T.G., Parshina D.V., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 65. N 2. P. 22.
16. Li H., Fu S., Wang Y., Yuan X., Liu L., Dong H., Zhang Z. // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 106. P. 104506.
17. Cavaco M., Andreu D., Castanho M.A.R.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. Vol. 60. N 4. P. 1686.

18. Ovsyannikov V.O., Mikhailova A.Y., Budanova U.A., Sebyakin, Y.L. // Moscow Univ. Chem. Bull. 2024. Vol. 79. N 3. P. 217.
19. Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Y. // Fine Chem. Tech. 2024. Vol. 19. N 3. P. 202.
20. Khalil R.A., Al-hakam A.Z. // Appl. Surf. Sci. 2014. Vol. 318. P. 85.
21. Teng P.K., Shao H., Huang B., Xie J., Cui S., Wang K., Cai J. // J. Med. Chem. 2023. Vol. 66. N 4. P. 2211.

Информация об авторах

Юлия Владимировна Козлова – бакалавр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА (c-221@yandex.ru);

Анастасия Владимировна Князева – бакалавр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА (c-221@yandex.ru);

Ульяна Александровна Буданова – доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, канд. хим. наук (c-221@yandex.ru);

Юрий Львович Себякин – профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, профессор, докт. хим. наук (c-221@yandex.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 26.11.2024;
одобрена после рецензирования 16.12.2024;
принята к публикации 25.12.2024.