

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.757.577.112.345

**АМФИФИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ L-ЛИЗИЛ-L-МЕТИОНИНА,
РАЗЛИЧАЮЩИЕСЯ ДЛИНОЙ АЛИФАТИЧЕСКОГО ФРАГМЕНТА
В ГИДРОФОБНОМ БЛОКЕ ЛИПОДИПЕПТИДОВ****Глеб Дмитриевич Степанов, 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

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

Аннотация. Рост антимикробной устойчивости к действию традиционных антибиотиков за последние десятилетия требует ускорения темпов разработки новых подходов к снижению активности разнообразных инфекционных процессов. Природные и синтетические антимикробные пептиды (АМП), а также липофильные низкомолекулярные пептидомиметики рассматриваются как перспективные антибактериальные агенты. Разработана схема получения и осуществлен синтез серии новых амфифилов на основе производных аминокислот с остатками L-лизина в полярном блоке, L-метионина в центральном фрагменте и с вариациями по длине углеводородного радикала C₈–C₁₂ в гидрофобном сегменте. Исследована эффективность антибактериального действия синтезированных образцов. Показан высокий уровень активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. В пределах серии прослеживается параболическая зависимость антибактериального эффекта от длины углеводородного радикала. Соединение-лидер Lys-Met-C₁₁ с МИК 0,39 мкг/мл обладает низкой цитотоксичностью.

Ключевые слова: пептидомиметики, липодипептиды, катионные амфифилы, антибактериальная активность

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-4-310-318

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

Для цитирования: Степанов Г.Д., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Амфифильные производные L-лизил-L-метионина, различающиеся длиной алифатического фрагмента в гидрофобном блоке липодипептидов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 4. С. 310–318.

ORIGINAL ARTICLE

**AMPHIPHILIC DERIVATIVES OF L-LYSIL-L-METHIONINE,
DIFFERING IN THE LENGTH OF THE ALIPHATIC FRAGMENT
IN THE HYDROPHOBIC BLOCK OF LIPIDIPEPTIDES**

Gleb D. Stepanov, Ulyana A. Budanova, Yurii L. Sebyakin

MIREA – Russian Technology University (Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology), N.A. Preobrazhensky department of chemistry and technology of biologically active compounds, medical and organic chemistry, Moscow, Russian Federation

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

Abstract. The growth of antimicrobial resistance to traditional antibiotics over the past decades requires accelerating the pace of development of new approaches to reducing the activity of various infectious processes. Natural and synthetic antimicrobial peptides, as well as lipophilic low-molecular peptidomimetics are considered as promising antibacterial agents. A scheme for obtaining and synthesizing a series of new amphiphiles based on amino acid derivatives with L-lysine residues in the polar block, L-methionine in the central fragment and with variations in the length of the hydrocarbon radicals C₈–C₁₂ in the lipodipeptides has been developed. The antibacterial activity of the synthesized samples has been studied. They are highly effective against both gram-positive and gram-negative bacteria. Within the series, a parabolic dependence of the effectiveness of the antibacterial action on the length of the hydrocarbon radical is observed. The lead compound Lys-Met-C₁₁ with a MIC of 0.39 µg/ml has low cytotoxicity.

Keywords: peptidomimetics, lipodipeptides, cationic amphiphiles, antibacterial activity

Financial Support. The work was carried out using equipment of Center of Collective Use of the Russian Technical University MIREA, which was supported by Ministry of Science of Russian Federation (Agreement from 01.09.2021 № 075-15-2021-689)

For citation: Stepanov G.D., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Amphiphilic derivatives of L-lysyl-L-methionine, differing in the length of the aliphatic fragment in the hydrophobic block of lipodipeptides // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya. 2025. T. 66. № 4. S. 310–318.

В связи с возрастающим распространением и разнообразием штаммов мультирезистентных бактерий, а также формированием устойчивых биопленок возникает острая необходимость в разработке новых, более эффективных антибактериальных агентов широкого спектра действия. В качестве альтернативы используемым в настоящее время традиционным антибиотикам значительный интерес проявляется к потенциалу природных антимикробных пептидов (АМП) [1–3].

Полипептиды, которые являются важными компонентами защитных барьеров против патогенных микроорганизмов и вырабатываются как эукариотическими, так и прокариотическими формами клеток, характеризуются разным первичным составом аминокислотного скелета: самые короткие состоят всего из 15–20 аминокислот в длину, а высокомолекулярные содержат более 100 аминокислот [4–7].

Подавляющее большинство АМП имеют комбинацию гидрофильных и гидрофобных доменов, формируя амфипатическую конформацию, и несут суммарный положительный заряд (от +2 до +13), который создается присутствием в структуре определенного числа остатков основных аминокислот L-аргинина и L-лизина [8, 9]. Подобная молекулярная конструкция определяет антибактериальный эффект полипептидов [10, 11].

Десятки АМП в настоящее время проходят клинические испытания [12, 13], однако низкая селективность действия, высокая токсичность *in vivo* и высокие затраты на производство ограничивают их широкое использование [14].

Как один из вариантов решения этой проблемы предложена химическая модификация природных объектов. При этом распространенным подходом является замена пептидных связей био-

изостерическими группами (N-алкилирование), удлинение остова, циклизация, использование D-аминокислот, систем доставки агентов и их различные комбинации. В ходе реализации такой стратегии целевые гибриды или пептоиды теряют хиральность, приобретают конформационные изменения при сохранении примерно такого же уровня амфифильности, полярности и функциональной активности [15, 16]

Кроме того, в последние годы отмечен значительный научный интерес к низкомолекулярным синтетическим пептидомиметикам (НСП). Эти соединения амфифильной природы имеют широкий спектр потенциальных областей применения в медицинской, фармацевтической, косметической промышленности и производстве моющих средств, некоторые проходят клинические испытания [17–20].

НСП обладают хорошей биосовместимостью, низкой токсичностью, возможностью выбора исходных компонентов для синтеза и низкой себестоимостью производства. Разнообразные липофильные производные моно-, ди- или олигопептидов имитируют структуру и механизм действия АМП в отношении резистентных грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая прямое взаимодействие с мембранами клеток и их лизис, а также способны разрушать биопленки [21, 22].

Патогенные бактерии демонстрируют низкую устойчивость к низкомолекулярным миметикам, которые рассматриваются в качестве перспективных терапевтических средств против штаммов, устойчивых к лекарственным средствам [23, 24].

Проводимые в настоящее время в этой области исследования постепенно сужают химическое разнообразие разрабатываемых структур благодаря выявлению закономерностей «структура пептидомиметика – антимикробная активность», позволяя целенаправленно синтезировать активные препараты.

Цель проведенного нами исследования – разработка схемы получения и синтез новых алифатических производных L-лизил-L-метионина, отличающихся длиной углеводородной цепи липодипептида, исследование их антибактериальной активности, определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) по отношению к грамположительным *Bacillus subtilis* и грамотрицательным *Escherichia coli* бактериям, а также анализ зависимости «структура – активность» с учетом

длины алифатического фрагмента (C_8 – C_{12}) синтезированных амфифилов.

Экспериментальная часть

¹H-ЯМР-спектры регистрировали в дейтерохлороформе ($CDCl_3$) 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) хлороформ : метанол, 5:1; (Б) хлороформ : метанол, 1:1; (В) толуол : этилацетат, 1:1. Препаративную хроматографию осуществляли на пластинках с силикагелем TLC silica gel 60 (Merck, Германия). Вещества, содержащие свободные аминокислоты, обнаруживали, используя 3%-й раствор нингидрина с последующим нагреванием до 50–80 °С. В работе применяли октиловый, нониловый, дециловый, ундециловый и додециловый спирты категории «х.ч.» и N,N'-дициклогексилкарбодимид 99% (Lancaster, Великобритания).

N,N'-бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизин (2). К раствору 3,2 г (21,7 ммоль) L-лизина в 30 мл 4 М водного раствора гидроксида натрия добавляли при перемешивании раствор 15 г (68,7 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната в 50 мл ТГФ, поддерживая рН 9–10 дополнительным количеством 4 М раствора NaOH. По окончании реакции растворитель удаляли на роторном испарителе, продукт нейтрализовывали лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), органическую фракцию промывали дистиллированной водой (3×30 мл), высушивали Na_2SO_4 и упаривали. Получали 5,56 г (74%) соединения **2**, R_f (А) 0,71.

Октиловый эфир L-метионина (4). В течение 2 ч при температуре 120 °С перемешивали 3 г L-метионина (20,1 ммоль), 5,76 мл (30,1 ммоль) 1-октанола и 7,6 г (40,2 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную массу растворяли в 100 мл хлороформа, обрабатывали 5%-м водным раствором K_2CO_3 (3×30 мл), а затем промывали дистиллированной водой (5×50 мл). Органическую фазу высушили сульфатом натрия, растворитель упарили. Получили 3,15 г (60%) соединения **4**, R_f (Б) 0,92.

ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): C=O (1738 cm^{-1}), C–O (1172 cm^{-1}), CH_2 –O (1117 cm^{-1}).

Нониловый эфир L-метионина (5). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4**.

Из 3,0 г (20 ммоль) соединения **3** получали 3,4 г (61%) соединения **5**, R_f (B) 0,77.

Дециловый эфир L-метионина (6). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4**. Из 3,0 г (20 ммоль) соединения **3** получали 4,0 г (68%) соединения **6**, R_f (B) 0,86.

Ундециловый эфир L-метионина (7). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4**. Из 3,0 г (20 ммоль) соединения **3** получали 4,2 г (68%) соединения **7**, R_f (B) 0,88.

Додециловый эфир L-метионина (8). Реакцию проводили аналогично получению соединения **4**. Из 3,0 г (20 ммоль) соединения **3** получали 4,9 г (76%) соединения **8**, R_f (B) 0,91.

Октиловый эфир Вос₂-L-лизил-L-метионина (9). К раствору 0,68 г (2,0 ммоль) Вос₂-защищенного L-лизина в 10 мл хлористого метилена приливали при перемешивании раствор 0,4 г (2,0 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида в 10 мл хлористого метилена и каталитическое количество диметиламинопиридина. Через 10 мин в реакционную смесь добавляли 0,34 г (1,0 ммоль) октилового эфира L-метионина (**4**). По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, раствор промывали дистиллированной водой (3×20 мл), высушивали сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали от примесей с помощью препаративной хроматографии на пластинке с силикагелем. Получали 0,32 г (60%) соединения **9**, R_f (B) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр: δ , м.д.: 0,88 (3H, т, $J = 6,7$ Гц, CH_3), 1,27 (10H, уш с, $-\text{CH}_2-$), 1,44 (18H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$), 1,47–1,53 (2H, м, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,57–1,69 (2H, м, OCH_2CH_2), 1,79–1,94 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,08 (3H, с, S-CH_3), 2,50 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-S-}$), 3,04–3,16 (2H, м, NH-CH_2), 4,13 (2H, т, $J = 6,4$ Гц, OCH_2), 4,59–4,73 (1H, м, CH Lys), 5,03–5,21 (1H, м, CH Met), 6,80 (1H, дд, $J = 27,0/7,9$ Гц, NH).

Масс-спектр, m/z : 590,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Нониловый эфир Вос₂-L-лизил-L-метионина (10). Реакцию проводили аналогично получению соединения **9**. Из 0,34 г (1,2 ммоль) соединения **5** получали 0,38 г (51%) соединения **10**, R_f (B) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр: δ , м.д.: 0,88 (3H, т, $J = 6,7$ Гц, CH_3), 1,27 (12H, уш с, $-\text{CH}_2-$), 1,45 (18H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$), 1,50–1,54 (2H, м, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,56–1,69 (2H, м, OCH_2CH_2), 1,89–1,95 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,09 (3H, с, S-CH_3), 2,51 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-S-}$), 3,06–3,16 (2H, м, NH-CH_2), 4,13 (2H, т, $J = 6,9$ Гц, OCH_2), 4,62–4,72 (1H, м, CH

Lys), 5,04–5,15 (1H, м, CH Met), 6,68–6,86 (1H, м, NH).

Масс-спектр, m/z : 604,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дециловый эфир Вос₂-L-лизил-L-метионина (11). Реакцию проводили аналогично получению соединения **9**. Из 0,17 г (0,60 ммоль) соединения **6** получали 0,32 г (60%) соединения **11**, R_f (B) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр: δ , м.д.: 0,86 (3H, т, $J = 6,7$ Гц, CH_3), 1,27 (14H, уш с, $-\text{CH}_2-$), 1,44 (18H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$), 1,49–1,55 (2H, м, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,58–1,69 (2H, м, OCH_2CH_2), 1,80–1,90 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,09 (3H, с, S-CH_3), 2,51 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-S-}$), 3,06–3,15 (2H, м, NH-CH_2), 4,14 (2H, т, $J = 6,4$ Гц, OCH_2), 4,63–4,73 (1H, м, CH Lys), 5,02–5,16 (1H, м, CH Met), 6,67–6,85 (1H, м, NH).

Масс-спектр, m/z : 618,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ундециловый эфир Вос₂-L-лизил-L-метионина (12). Реакцию проводили аналогично получению соединения **9**. Из 0,17 г (0,60 ммоль) соединения **7** получали 0,24 г (66%) соединения **12**, R_f (B) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр: δ , м.д.: 0,89 (3H, т, $J = 6,6$ Гц, CH_3), 1,28 (16H, уш с, $-\text{CH}_2-$), 1,44 (18H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$), 1,49–1,57 (2H, м, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,61–1,71 (2H, м, OCH_2CH_2), 1,94–2,05 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,09 (3H, с, S-CH_3), 2,52 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-S-}$), 3,11 (2H, кв, $J = 6,5$ Гц, NH-CH_2), 3,48 (1H, с, NH), 4,14 (2H, т, $J = 6,9$ Гц, OCH_2), 4,60–4,71 (1H, м, CH Lys), 4,96–5,07 (1H, м, CH Met), 6,72 (1H, дд, $J = 27,9/8,7$ Гц, NH).

Масс-спектр, m/z : 632,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Додециловый эфир Вос₂-L-лизил-L-метионина (13). Реакцию проводили аналогично получению соединения **9**. Из 0,26 г (0,80 ммоль) соединения **8** получали 0,29 г (55%) соединения **13**, R_f (B) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр: δ , м.д.: 0,88 (3H, т, $J = 6,7$ Гц, CH_3), 1,26 (16H, уш с, $-\text{CH}_2-$), 1,44 (18H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-}$), 1,49–1,55 (2H, м, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,58–1,68 (2H, м, OCH_2CH_2), 1,78–1,91 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,09 (3H, с, S-CH_3), 2,50 (2H, т, $J = 7,5$ Гц, $\text{CH}_2\text{-S-}$), 3,04–3,16 (2H, м, NH-CH_2), 3,48 (1H, с, NH), 4,13 (2H, т, $J = 6,6$ Гц, OCH_2), 4,59–4,71 (1H, м, CH Lys), 5,01–5,17 (1H, м, CH Met), 6,78 (1H, дд, $J = 22,3/7,8$ Гц, NH).

Масс-спектр, m/z : 646,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Трифторацетат октилового эфира L-лизил-L-метионина (14) К раствору 4,7 мг Вос₂-защищенного октилового эфира L-лизил-L-метионина в 1 мл безводного хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты.

Значения минимальной ингибирующей концентрации образцов и Log P

Соединение	МИК (мкг/мл)		Log P*
	<i>B. subtilis</i> 534	<i>E. coli</i> M17	
Lys-Met-C ₈	6,25	1,56	3,12
Lys-Met-C ₉	3,12	1,56	3,95
Lys-Met-C ₁₀	1,56	0,78	4,48
Lys-Met-C ₁₁	0,39	0,39	5,01
Lys-Met-C ₁₂	1,56	1,56	4,55
Ванкомицин	0,78	–	–

Реакционную смесь выдерживали 2 ч при 0 °С. Растворители удаляли в вакууме, получали продукт **14** с количественным выходом.

Масс-спектр, m/z: 390,3 [M+H]⁺.

Трифторацетат нонилового эфира L-лизил-L-метионина (15). Реакцию проводили аналогично получению соединения **14**. Продукт получали с количественным выходом.

Масс-спектр, m/z: 404,4 [M+H]⁺.

Трифторацетат децилового эфира L-лизил-L-метионина (16) Реакцию проводили аналогично получению соединения **14**. Продукт получали с количественным выходом.

Масс-спектр, m/z: 418,4 [M+H]⁺.

Трифторацетат ундецилового эфира L-лизил-L-метионина (17) Реакцию проводили аналогично получению соединения **14**. Продукт получали с количественным выходом.

Масс-спектр, m/z: 432,3 [M+H]⁺.

Трифторацетат додецилового эфира L-лизил-L-метионина (18). Реакцию проводили аналогично получению соединения **14**. Продукт получали с количественным выходом.

Масс-спектр, m/z: 446,3 [M+H]⁺.

Экспериментальная биологическая часть

Биологическая часть работы выполнена совместно с сотрудниками базовой кафедры ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе». В качестве тест-микроорганизмов в эксперименте использовали суспензии *B. subtilis* 534 и *E. coli* M17 с концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл и оптической плотностью 0,5 ед. по Мак-Фарланду. Изучение антибактериальной активности осуществляли по методу серийных микроразбавлений в жидкой питательной среде [25]. В качестве объекта сравнения использовали раствор ванкомицина (Acros Organics) [26].

Обсуждение результатов

Катионные амфифилы и наноматериалы на их основе являются перспективными терапевтическими объектами против патогенных бактерий, устойчивых к действию лекарственных препаратов [27].

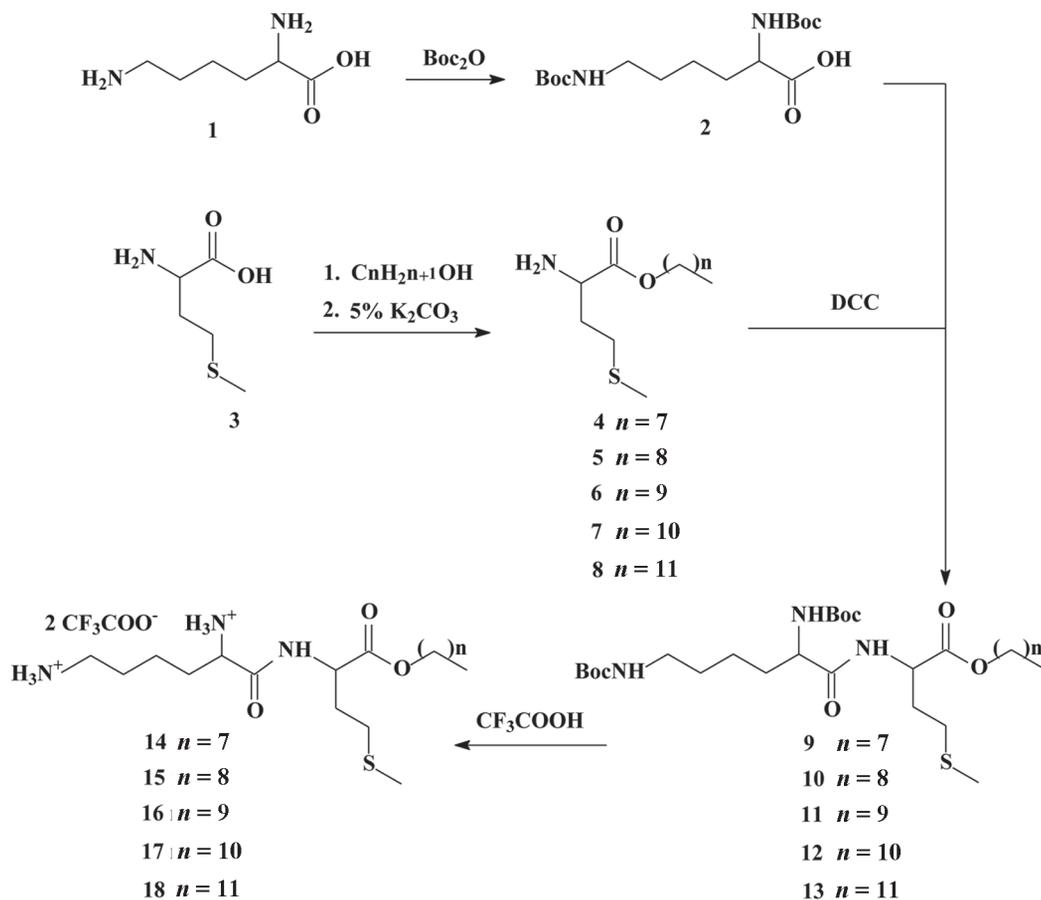
Структура целевых пептидомиметиков L-Lys-L-Met-C_n данного исследования представляет собой комбинацию гидрофильного домена с остатком L-лизина, L-метионином в центральном фрагменте липодипептида и с вариациями по длине углеводородного радикала C₈–C₁₂ в составе гидрофобного блока. Боковая алкильная цепь L-метионина содержит атом серы, который вносит вклад в суммарный гидрофильно-липофильный баланс амфифилов, влияющий на потенциальную биологическую активность образцов.

Синтез амфифильных производных L-лизил-L-метионина 14–18 осуществляли по нижепредставленной схеме. Ди-Вос-защищенный L-лизин **2** получали по методике [28] с выходом 74%. В ¹H-ЯМР-спектре соединения наблюдался сигнал протонов *трет*-бутоксикарбонильных групп со значением (δ, м.д.): 1,38 (s, 18H, 2C(CH₃)₃).

Этерификацию L-Met соответствующими спиртами C_{8–12} проводили в присутствии кислотного катализатора *n*-толуолсульфокислоты [29]. Алифатические производные **4–8** получали с выходами 60, 61, 68, 68 и 76% соответственно. Образование сложноэфирной связи подтверждали данными ИК-спектроскопии (ν_{\max} , см⁻¹): C=O (1738–1740 см⁻¹), C–O (1170–1172 см⁻¹), CH₂–O (1117–1120 см⁻¹).

Центральной реакцией предложенной схемы является конденсация ди-Вос-L-лизина с соответствующими производными L-Met [30]. Выходы липодипептидов **9–13** составили 51–66%.

Схема



Структуру синтезированных соединений подтверждали данными ^1H -ЯМР спектроскопии. В спектрах наблюдали сигналы протонов концевой метильной группы 0,91 м.д. (т, 3H, CH_3), протонов Boc-защитной группы L-Lys 1,36 м.д. (с, 18H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), протонов соответствующего алкильного радикала, протонов L-Lys и L-Met.

Целевые катионные липодипептиды получали удалением Boc-защитных групп действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле [30]. Трифторацетатные соли алифатических эфиров дипептидов **14–18** получали с количественными выходами. Данные масс-спектрометрии подтверждают присутствие пиков молекулярных ионов конечных соединений.

Для всех синтезированных соединений проведено изучение антибактериальной активности на тест-линиях грамположительных *Bacillus subtilis* 534 и грамотрицательных *E. coli* M17 бактерий (таблица).

Все катионные амфилилы проявляют высокую эффективность антимикробного действия,

которая для соединения-лидера Lys-Met- C_{11} превышает активность контрольного образца [26].

Анализ зависимости «структура-активность» позволяет сделать следующие выводы:

1) в пределах данной серии эта зависимость носит параболический характер с учетом длины алифатического фрагмента амфифила ($\text{C}_8\text{–C}_{12}$); соединением-лидером во всех экспериментах является образец липодипептида Lys-Met- C_{11} в виде трифторацетатной соли (рис. 1);

2) для всех образцов (кроме лидера) активность против грамотрицательных бактерий превышает активность против грамположительных бактерий.

Кроме того, следует отметить, что полученные результаты хорошо согласуются с данными о влиянии гидрофильно-липофильного баланса ($\text{Log } P^*$, ACD/Lab) катионных амфифилов на эффективность их антибактериального действия (таблица) [31].

Для соединения-лидера L-Lys-L-Met- C_{11} **17** определена цитотоксичность по отношению к

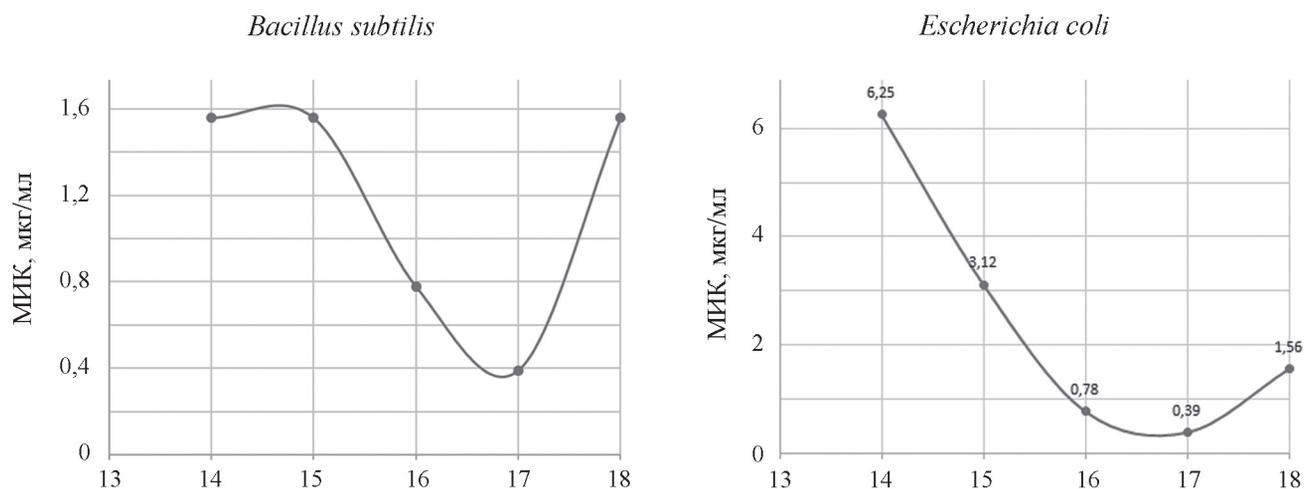


Рис. 1. Сопоставление антимикробной активности синтезированных соединений и длины алифатических фрагментов липодипептидов 14–18

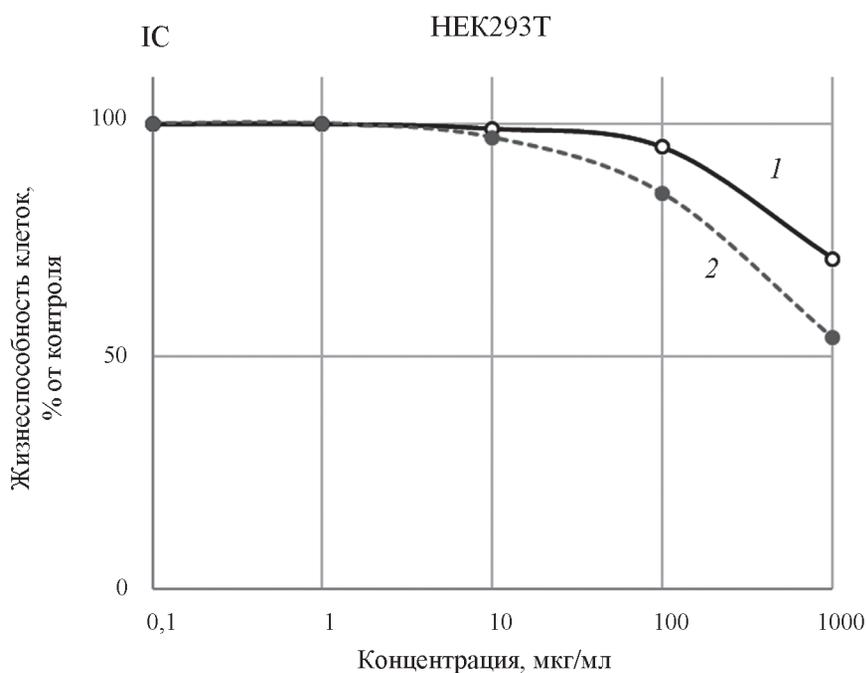


Рис. 2. Цитотоксичность соединения 17 после 24 ч (1) и 48 ч (2) ч инкубации с эмбриональными клетками почки человека (НЕК), МТТ-тест

монослойной культуре клеток НЕК (человеческие эмбриональные клетки почки, МТТ-тест).

По полученным данным, IC₅₀ превышает концентрацию 1000 мкг/мл, что свидетельствует о низком уровне токсичности синтезированного липодипептида 17 (рис. 2).

Таким образом, в ходе проведенного исследования разработана схема получения и осуществлен синтез новых алифатических производных L-лизил-L-метионина, отличающихся длиной углеводородной цепи. Изучена их био-

логическая активность. Продемонстрирована высокая эффективность действия в отношении как грамположительных (*Bacillus subtilis*), так и грамотрицательных (*Escherichia coli*) бактерий. Проведен анализ зависимости «структура – активность» синтезированных амфифилов. В пределах серии прослеживается параболическая зависимость антибактериального эффекта от длины углеводородного радикала (C₈–C₁₂). Определено соединение-лидер Lys-Met-C₁₁ с МИК 0,39 мкг/мл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Fontanot A., Ellinger I., Unger W. W. J., Hays J.P.A. // *Antibiotics.* 2024. Vol. 13. P. 343.
3. Hoelscher M. P., Forner J., Calderone S., Krämer C., Taylor Z., Loiacono F. V., Agrawal S., Karcher D., Moratti F., Kroop X., Bock R. // *Nature Commun.* 2022. Vol. 13. P. 5856.
4. Lazzaro B. P., Zasloff M., Rolff J. // *Science.* 2020. Vol. 368. N 6490. eaau5480.
5. Mba I. E., Nweze E. I. // *Yale J. Biol. Med.* 2022. Vol. 95. N 4. P 445.
6. Di Somma A., Moretta A., Canè C., Cirillo A., Duilio A. // *Biomolecules.* 2020. Vol. 10. N 4. P. 652.
7. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi.H. // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 582779.
8. Chen N., Jiang C // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 255. P. 115377.
9. Roque-Borda C.A., Primo L. M. D. G., Franzky H., Hansen P.R., Pavan F.R. // *Heliyon,* 2024. Vol. 10. N 11. P. e31958.
10. Silva A.R.P. Guimaraes, Rabelo M.S., Belen J.L.H., Perecin C.J., Farias J.G., Santos J.H.P.M., Rangel-Yagui C.O. // *J. Mater. Chem. B.* 2022. Vol. 10. P. 3587.
11. Magana M., Pushpanathan M., Santos A.L., Leanse L., Ioannidis M.F.A., Giulianotti M.A., Apidianakis Y., Bradfute S., Ferguson A.L., Cherkasov A., Seileem M.N., Pinilla C., Fuente-Nunez C., Lazariadis T., Dai T., Houghten R.A., Hancock R.E.W., Tegos G.P. // *Lancet Infect. Diseases.* 2020. Vol. 20. N 9. P. e216.
12. Moretta A., Scieuzo C., Petrone A. M., Salvia R., Manniello M.D., Franco A., Lucchetti D., Vassallo A., Vogel H., Sgambato A. // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 668632.
13. Koo H.B., Seo J. // *Pept. Sci.* 2019. Vol. 111. P. e24122.
14. Li H., Fu S., Wang Y., Yuan X., Liu L., Dong H., Wang Q., Zhang Z. // *Bioorganic Chem.* 2021. Vol. 106. P. 104506
15. Somase V., Desai S. A., Patel V. P., Patil V., Bho-sale K. // *Int. J. Peptide Res.The.* 2024. Vol. 30. P. 45.
16. Silva A.R.P. Guimaraes, Rabelo M.S., Belen J.L.H., Perecin C.J., Farias J.G., Santos J.H.P.M., Rangel-Yagui C.O. // *J. Mater. Chem. B.* 2022. Vol. 10. P. 3587.
17. Zhou M., Zheng M., Cai J. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020. Vol. 12. N 19. P. 21292.
18. Filatova S.M., Guseva M.K., Bodrova T.G., Parshina D.V., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Rus. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. P. S13.
19. Li H., Fu S., Liu L., Yuan X., Wang Y., Zhang C., Dong H., Satoh T. // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 228. P. 113977.
20. Su M., Su Y. // *Molecules.* 2024. Vol. 29. N 11. 2492.
21. Yuan J., Wang J., Li X., Zhang Y., Xian J., Wang C., Zhang J., Wu C. // *European J. of Med. Chem.* 2023. Vol. 262. P. 115896.
22. 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.
23. Kong H., Qin S., Yan D., Shen B., Zhang T., Wang M., Li S., Ampomah-Wireko M., Zhang M.B., Cai J. // *J. Med. Chem.* 2023. Vol. 66. N 12. P. 7756.
24. Yang R., Cheng W., Huang M., Xu T., Zhang M., Liu J., Qin S., Guo Y. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 268. P. 116274.
25. Миронов А.Н. // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. 1. М., 2012. С. 509.
26. Ovsyannikov V.O., Mikhailova A.Yu., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow University Chem. Bull.* 2024. Vol. 79. P. 217.
27. Kuzmina Y.E., Denieva Z.G., Zolotareva M.S., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. // *Mendeleev Communications.* 2023. Vol. 33. N 2. P. 240.
28. Denieva, Z.G., Koloskova, O.O., Gileva, A.M., Budanova U.A., Sebyakin Yu. L. // *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A: Membrane and Cell Biology.* 2023. Vol. 17. P. 136.
29. Stiazhkina, M.S., Budanova, U.A., Sebyakin, Y.L. // *Moscow University Chem. Bull.* 2023. Vol. 78. N 2. P. 76.
30. Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Fine Chem. Technologies.* 2024. Vol. 19. N 3. P. 202.
31. Guseva M.K., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2023. Vol. 17. N 2. P. 148.

Информация об авторах

Глеб Дмитриевич Степанов – 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 (с-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.