

Е.А. Улитина<sup>1</sup>  
Ш.С. Валиева<sup>1</sup>  
С.Л. Тихонов<sup>1, 2</sup> ✉  
Н.В. Тихонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный аграрный  
исследовательский университет,  
Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Уральский государственный  
лесотехнический университет,  
Екатеринбург, Россия

✉ [tihonov75@bk.ru](mailto:tihonov75@bk.ru)

Поступила в редакцию:  
04.01.2024

Одобрена после рецензирования:  
11.03.2024

Принята к публикации:  
27.03.2024

Elizabeth A. Ulitina<sup>1</sup>  
Sholpan S. Valieva<sup>1</sup>  
Sergei L. Tikhonov<sup>1, 2</sup> ✉  
Natalya V. Tikhonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ural State Agrarian University,  
Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural State Forestry Engineering  
University, Yekaterinburg, Russia

✉ [tihonov75@bk.ru](mailto:tihonov75@bk.ru)

Received by the editorial office:  
04.01.2024

Accepted in revised:  
11.03.2024

Accepted for publication:  
27.03.2024

# Новый антимикробный пищевой пептид: характеристика, свойства и оценка эффективности

## РЕЗЮМЕ

Перспективными кандидатами в качестве противобактериальных препаратов являются антимикробные пептиды (АМП), присутствующие в молозиве коров.

Цели исследований — выделение, теоретическое обоснование и подтверждение биологической активности нового АМП из пепсинового гидролизата молозива коров с аминокислотной последовательностью EKLA<sup>1</sup>KNKLARG<sup>1</sup>LK<sup>1</sup>RK. По базе данных Protein NCBI, выделенный АМП, идентифицируется как AW655195.1 105840 MARC 1BOV / *Bos taurus* (крупный рогатый скот). При идентификации АМП по базе данных антимикробных пептидов APD он не найден. При идентификации АМП по базе данных DRAMP исследуемый объект отсутствует, но по характеристикам относится к классу противомикробных. Общее гидрофобное соотношение пептида, определенное APD, составляет 33%. Общий чистый заряд равен +6, молекулярная масса составляет 1753,151 Да. Потенциал связывания с белками (индекс Бомана) на уровне 3,44 ккал/моль. Выделенный АМП по характеристикам близок к известным, включенным в базу данных APD. АМП относится к катионным гидрофобным α-спиральным, что предполагает его противомикробную активность. В результате экспериментов *in vitro* доказана противомикробная и противоопухолевая активность пептида.

**Ключевые слова:** пептид, состав и последовательность аминокислот, заряд, гидрофобность, противомикробная активность, противоопухолевая активность

**Для цитирования:** Улитина Е.А., Валиева Ш.С., Тихонов С.Л., Тихонова Н.В. Новый антимикробный пищевой пептид: характеристика, свойства и оценка эффективности. *Аграрная наука*. 2024; 381(4): 132–137.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-381-4-132-137>

© Улитина Е.А., Валиева Ш.С., Тихонов С.Л., Тихонова Н.В.

# A new antimicrobial food peptide: characteristics, properties and effectiveness evaluation

## ABSTRACT

Promising candidates as antibacterial drugs are antimicrobial peptides (AMP) present in cow colostrum. The aim of the research is to isolate, theoretically substantiate and confirm the biological activity of a new AMP from pepsin hydrolysate of cow colostrum with the amino acid sequence EKLA<sup>1</sup>KNKLARG<sup>1</sup>LK<sup>1</sup>RK. According to the Protein NCBI database, the isolated AMP is identified as AW655195.1 105840 MARC 1BOV/ *Bos taurus* (cattle). When identifying AMP from the database of antimicrobial peptides APD, it was not found. When identifying AMP using the DRAMP database, the object under study is missing, but its characteristics belong to the antimicrobial class. The total hydrophobic ratio of the peptide determined by APD is 33%. The total net charge is +6, the molecular weight is 1753.151 Da. Protein binding potential (Boman index) at 3.44 kcal/mol. The selected AMP is close in characteristics to the known ones included in the APD database. AMP belongs to the cationic hydrophobic α-helical, which suggests its antimicrobial activity. As a result of *in vitro* experiments, the antimicrobial and antitumor activity of the peptide has been proven.

**Key words:** peptide, amino acid composition and sequence, charge, hydrophobicity, antimicrobial activity, antitumor activity

**For citation:** Ulitina E.A., Valieva S.S., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V. A new antimicrobial food peptide: characteristics, properties and effectiveness assessment. *Agrarian science*. 2024; 381(4): 132–137 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-381-4-132-137>

© Ulitina E.A., Valieva S.S., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V.

## Введение/Introduction

Антибиотики произвели революцию в борьбе человека с бактериальной инфекцией, но вместе с тем быстрое развитие антибиотикорезистентности у бактерий и безрецептурное и неправильное применение антибиотиков привели к появлению и широкому распространению штаммов бактерий, устойчивых к лекарственным препаратам [1]. Следовательно, актуальными представляются поиск и исследование эффективности принципиально новых антибактериальных препаратов, по механизму действия существенно отличающихся от антибиотиков [2].

Перспективными в качестве противобактериальных средств считаются антимикробные пептиды (АМП) [3, 4].

АМП могут электростатически адсорбироваться на поверхности мембраны бактерий, благодаря высокой гидрофобности проникают через нее и разрушают структуру, что приводит к гибели бактериальной клетки. АМП играют важную роль во врожденной системе иммунной защиты организма. В отличие от традиционных антибиотиков, воздействующих только на одну мишень, АМП могут уничтожать патоген по нескольким мишеням, значительно уменьшая появление устойчивых к лекарствам бактерий. Они обладают широким спектром антибактериальных свойств и в настоящее время используются для лечения бактериальных и вирусных инфекций, рака и заживления ран [5]. В целом АМП станут одной из перспективных замен антибиотикам в будущем [6].

Помимо выраженного бактерицидного эффекта, АМП могут подавлять образование и индуцировать растворение существующих биопленок из микроорганизмов [7, 8]. Однако клиническое применение АМП столкнулось с проблемами. В частности, инфицированная ткань часто проявляет высокую протеолитическую активность и АМП теряют биологические свойства в этой среде. При пероральном применении они подвергаются протеолизу ферментами желудочно-кишечного тракта, и их биологическая активность существенно снижается. Некоторые пептиды обладают низкой физико-химической стабильностью с коротким периодом полураспада в циркулирующей плазме [9]. Следовательно, повышение биодоступности и стабильности пептидных препаратов является ключом к клиническому применению пептидов [10].

Для обеспечения биодоступности и стабильности пептидов их инкапсулируют в защитные покрытия, защищающие от протеолитического расщепления [11].

АМП могут синтезироваться в рибосомах клетки из относительно короткой последовательности пептидов-предшественников. После трансляции в рибосоме пептиды подвергаются пострибосомальному синтезу. Такие рибосомные пептиды остаются малоизученными антимикробными пептидами [12].

Помимо рибосомного синтеза, в природе существует другой способ образования амидной связи, который называется небрибосомальным синтезом [13]. Небрибосомные синтезированные пептиды образуются при участии небрибосомальной пептидсинтетазы без участия рибосом и информационной РНК [14]. Такие АМП часто используются в качестве системных и местных антибактериальных препаратов [15].

В настоящее время АМП могут быть получены в больших масштабах химическим синтезом, в частности твердофазным [16].

Одним из источников биологически активных нативных пептидов (БАП), в том числе АМП, является молозиво коров [17]. Нативные пептиды выделяют из ферментативного гидролизата белка животного, растительного и микробного происхождения [18].

*Цели исследований* — выделение, теоретическое обоснование и подтверждение биологической активности нового АМП *in vitro*.

## Материалы и методы исследования / Materials and methods

Исследования были проведены на кафедре пищевой инженерии аграрного производства Уральского государственного аграрного университета с июля по август 2023 года.

Материалы исследования: молозиво коров чернопестрой породы, собранное через 4 часа после отела (агрокомплекс «Аверино», Свердловская обл., Россия). Молозиво отбирали от 5 коров в возрасте 26–27 месяцев (первая лактация), сдаивали первые 2–3 струйки молозива для очищения сосковых каналов, сразу после отбора переливали молозиво в специальное 10-литровое ведро, доставляли в лабораторию в течение 2 часов и проводили гидролиз пепсином; пепсиновый гидролизат молозива коров (получен на кафедре пищевой инженерии аграрного производства УрГАУ по следующим технологическим режимам: продолжительность гидролиза — 4,5 часа, количество фермента — 3,6%, pH — 1,6, t — 39 °C; пептид с аминокислотной последовательностью EKLAKNKLARGLRK; бактерии *E. coli ATCC 25922* и *B. Subtilis* (Институт цитологии РАН, Россия); клеточные линии С6 (ATCC CCL-107<sup>TM</sup>) (Институт цитологии РАН, Россия); антибиотик «Канамидин» (ОАО «Красфарма», Россия).

Содержание белка в молозиве определяли методом Кьельдаля<sup>1</sup> по ГОСТ 25179-2014, массовую долю жира — по ГОСТ 5867-90<sup>2</sup>. Молекулярно-массовое распределение пептида определяли масс-спектрометрическим методом и идентифицировали с помощью масс-спектрометра MALDI TOF/TOF BRUKER Autoflex Speed (Bruker, Германия). Анализ масс-спектров осуществляли с помощью программы Mascot, опция Peptide Fingerprint<sup>3</sup> (IBM, США) с использованием базы данных NCBI<sup>4</sup> (США). Моделирование пространственной структуры пептида проводили с использованием программы молекулярного моделирования Schrodinger Maestro<sup>5</sup> (Schrodinger, США).

Противомикробную активность пептида определяли дискодиффузионным методом<sup>6</sup>. Оценку жизнеспособности опухолевых клеток проводили на 96-луночном планшете в CO<sub>2</sub>-инкубаторе MCO-18AC (Sanyo, Япония)<sup>7</sup>.

В качестве модельного объекта использовали клеточные линии С6 (ATCC CCL-107<sup>TM</sup>), пассаж которых не превышал 15 на время проведения экспериментальных работ. Для культивирования использовали среду DMEM (Gibco, США) с добавлением (до конечного

<sup>1</sup> ГОСТ 25179-2014 Молоко и молочные продукты. Методы определения массовой доли белка.

<sup>2</sup> ГОСТ 5867-90 Молоко и молочные продукты. Методы определения жира.

<sup>3</sup> [https://www.matrixscience.com/help/pmf\\_help.html](https://www.matrixscience.com/help/pmf_help.html)

<sup>4</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>5</sup> <https://newsite.schrodinger.com/platform/products/maestro/>

<sup>6</sup> Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Дискодиффузионный метод EUCAST. Версия 8.0 (январь 2020 г.). [www.eucast.org](http://www.eucast.org)

<sup>7</sup> Прилепский А.Ю., Дроздов А.С., Богатырев В.А., Староверов С.А. Методы работы с клеточными культурами и определение токсичности наноматериалов. СПб.: Университет ИТМО. 2019; 43.

объема) 10% Fetal Bovine Serum (FBS) (Capricorn, США), 1% Sodium Pyruvate (Gibco, США), 1% GlutaMAX (Gibco, США), 1% Penicillin/Streptomycin (Gibco, США). При исследовании клетки хранили в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 5% CO<sub>2</sub>, 95% влажности. За две недели до начала проведения эксперимента клетки проверяли на наличие микоплазмы набором MycoReport («Евроген», Россия).

Анализ жизнеспособности клеток в присутствии пептида осуществляли на приборе ClarioStar (BMG Labtech, Россия).

Все исследования проводили в пятикратной повторности, статистический анализ полученных результатов — в программе GraphPad Prism 8.1<sup>8</sup> и с помощью алгоритмов one-way ANOVA и two-way ANOVA (IBM, США). Достоверным считалось различие  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение / Results and discussion

Для получения гидролизата использовали свежее молоко коров, собранное через 4 часа после отела с содержанием белка и жира  $19,2 \pm 1,6$  и  $5,9 \pm 0,2\%$  соответственно. Гидролиз проводили через 2 часа после сбора молока.

Гидролизат разделяли методом препаративной хроматографии на силикагеле, элюэнт PBS и EtOH в изократическом соотношении 9:1 соответственно. С помощью хроматографического метода удалось выделить 9 пептидов в количестве 0,4–0,9 мг/мл гидролизата, которые исследовали далее на МАЛДИ-ТОФ масс-спектрометре.

Один из 9 пептидов, выделенных из гидролизата молока коров, — пептид, состоящий из 15 аминокислот со следующей последовательностью: EKLA<sup>+</sup>KNKLARG<sup>+</sup>LK<sup>+</sup>RK<sup>+</sup>. Масс-спектр пептида представлен на рисунке 1.

Согласно базе данных Protein NCBI выделенный пептид идентифицируется как пептид AW655195.1 105840 MARC 1BOV / Bos taurus (крупный рогатый скот) со Score на 87-м уровне при оптимальном 87-м, биологическая активность которого не исследована.

При идентификации пептида по базе данных антимикробных пептидов APD<sup>9</sup> (университет Небраски, США) выделенный пептид не найден.

При идентификации пептида по базе данных антимикробных пептидов DRAMP<sup>10</sup> (Zheng group, Китай) данный пептид неизвестен, но относится к классу противомикробных, что подтверждает эффективность математического моделирования ферментации белка молока коров для получения антимикробных пептидов [19].

На следующем этапе проведен анализ аминокислотной последовательности пептида. В таблице 1 представлена аминокислотная последовательность исследуемого пептида.

Процентное содержание каждой аминокислоты следующее: Leu — 20, Ala — 13, Gly, Asn и Glu — 7, Lys — 33 и Arg — 13. Общее гидрофобное соотношение,

Рис. 1. Масс-спектр пептида EKLA<sup>+</sup>KNKLARG<sup>+</sup>LK<sup>+</sup>RK<sup>+</sup>

Fig. 1. The mass spectrum of the peptide EKLA<sup>+</sup>KNKLARG<sup>+</sup>LK<sup>+</sup>RK<sup>+</sup>

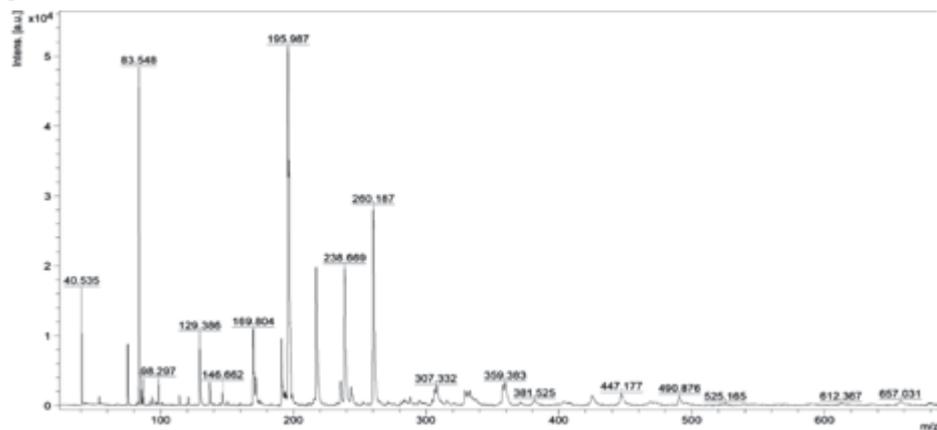


Таблица 1. Аминокислотная последовательность пептида EKLA<sup>+</sup>KNKLARG<sup>+</sup>LK<sup>+</sup>RK<sup>+</sup>

Table 1. Amino acid sequence of the peptide EKLA<sup>+</sup>KNKLARG<sup>+</sup>LK<sup>+</sup>RK<sup>+</sup>

Показатель	Характеристика
Гидрофобная аминокислота	I: 0 V: 0 L: 3 F: 0 C: 0 M: 0 A: 2 W: 0
Количество аминокислот G и P	G: 1 P: 0
Отрицательно заряженная аминокислота	E: 1 D: 0
Положительно заряженная аминокислота	K: 5 R: 2 H: 0
Другие аминокислоты	T: 0 S: 0 Y: 0 Q: 0 N: 1

Рис. 2. Известные АМП по базе данных APD

Fig. 2. Known AMPS from the AD database



определенное APD, составляет 33%. Общий чистый заряд равен +6, молекулярная масса пептида составляет 1753,151 Да. Пептид имеет молекулярную формулу C<sub>77</sub>H<sub>146</sub>N<sub>26</sub>O<sub>19</sub>S<sub>0</sub>. Последовательность богата аминокислотой K. Потенциал связывания с белками (индекс Бомана)<sup>11</sup> составляет 3,44 ккал/моль. Выделенный пептид по характеристикам близок к известным антимикробным, включенным в базу данных APD (США) (рис. 2).

С помощью программы молекулярного моделирования Schrodinger Maestro<sup>12</sup> (Schrodinger, США) смоделирована структура полученного пептида (рис. 3).

Согласно рисунку 3 пептид относится к α-спиральным, что предполагает его противомикробную активность. Так, по данным [20], конформационные пептиды α-спирали представляют собой относительно разнообразную и хорошо изученную группу АМП с сотнями различных последовательностей, уже идентифицированных из природных источников. Обычно они состоят из 12–40 аминокислотных остатков, богатых остатками, стабилизирующими спираль, такими как аланин (А), лейцин (L) и лизин (K) [21]. В исследуемом пептиде 15 аминокислотных остатков, из них 2 остатка аланина, 3 — лейцина, 5 — лизина, что свидетельствует о его возможной противобактериальной активности.

Исследуемый пептид может проявлять антимикробные свойства, так как имеет положительный заряд +6 и гидрофобность 33%, что согласуется с данными [22],

<sup>8</sup> <https://www.graphpad.com/>

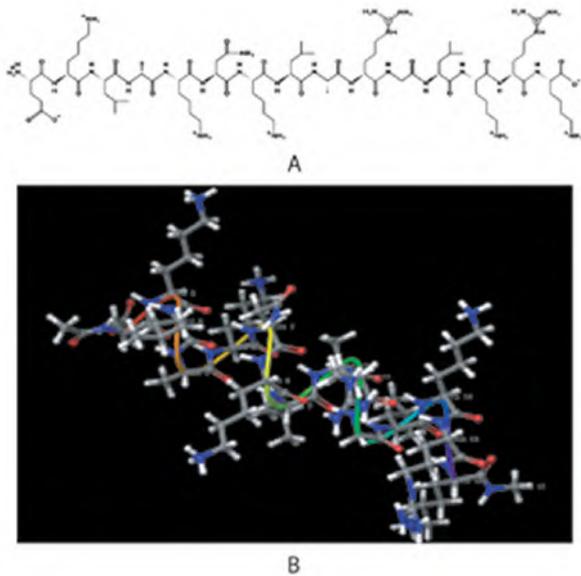
<sup>9</sup> <http://aps.unmc.edu/AP/main.html>

<sup>10</sup> <http://dramp.cpu-bioinfor.org/>

<sup>11</sup> Индекс Бомана — сумма значений растворимости для всех остатков в последовательности пептида.

**Рис. 3.** Двухмерная (А) и трехмерная (В) структуры пептида EKLAQNKLARGLKPK

**Fig. 3.** Two-dimensional (A) and three-dimensional (B) structures of the peptide EKLAQNKLARGLKPK



в которых установлено, что катионный заряд и гидрофобные остатки рассматриваются как две основные физические характеристики АМП. Наличие суммарного положительного заряда усиливает взаимодействие катионных АМП с отрицательно заряженными цитоплазматическими мембранами. Между тем другие бактериальные мишени с гидрофобными остатками способствуют взаимодействию с жирной ацильной цепью, которая обеспечивает внедрение АМП в мембрану. Проникновение биопленки происходит за счет трех движущих сил: суммарного положительного заряда, гидрофобной группы и селективной проницаемости мембраны (позволяющей пептидам проникать в клетку из раствора) [23].

Авторы [24] утверждают, что электростатические связи между катионными пептидами и отрицательно заряженными компонентами внешней бактериальной оболочки притягивают друг друга. В конечном итоге пептид достигает поверхности клеточной мембраны и проникает через мембрану с помощью нескольких гипотетических моделей, таких как модель бочкообразной пластины, модель ковра, модель годичных пор, модель канала агрегации и модель тонущего плота.

Потенциал связывания с белками (индекс Бомана) у исследуемого пептида высок (3,44 ккал/моль), что позволяет проникать ему в бактериальную клетку [25].

Для экспериментального подтверждения теоретического обоснования антимикробных свойств пептида проведено исследование его антибактериальной активности в сравнении с противобактериальным препаратом «Канамицин» широкого спектра действия из группы аминогликозидов и эффективным в отношении *E. Coli* и *B. Subtilis*. Чашки Петри инкубировали с бактериями при температуре, соответствующей оптимальной температуре роста каждого тест-штамма микроорганизма, в

**Таблица 2.** Антимикробная активность EKLAQNKLARGLKPK

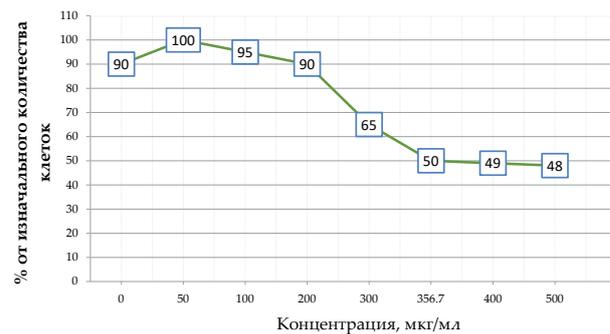
**Table 2.** Antimicrobial activity of EKLAQNKLARGLKPK

Наименование образца	Диаметр зоны лизиса, мм	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i>
Исследуемый пептид EKLAQNKLARGLKPK	18,3 ± 0,2*	19,0 ± 0,2*
Контроль	0	0
Антибиотик «Канамицин»	21,4 ± 0,1	23,5 ± 0,2

Примечание: \* $p < 0,05$ .

**Рис. 4.** Кривая нелинейной регрессии, с помощью которой было определено значение ИД 50% для пептида EKLAQNKLARGLKPK. Достоверным считалось значение  $R^2 > 0,65$

**Fig. 4.** The nonlinear regression curve, which was used to determine the ID value of 50% for the peptide EKLAQNKLARGLKPK. The value of  $R^2 > 0,65$  was considered reliable



течение 24,0 ± 0,5 час. Результаты учитывались по наличию и размеру (в мм) прозрачной зоны отсутствия роста микроорганизмов вокруг диска (табл. 2).

Пептид EKLAQNKLARGLKPK обладает антимикробной активностью в отношении *E. coli* ATCC 25922 (зона лизиса 18 мм) и *B. Subtilis* (зона лизиса 19 мм), которая несколько ниже противомикробной активности антибиотика «Канамицин» (зона лизиса 21 мм) и *B. Subtilis* (зона лизиса 23 мм) соответственно.

Проведено исследование по изучению противоопухолевого действия пептида EKLAQNKLARGLKPK в отношении опухолевых клеток линии С6 (рис. 4).

Через 48 часов установлено снижение (на 50%) популяции опухолевых клеток С6. ИД 50% пептида составляет 356,7 мкг/мл. Следовательно, наряду с противомикробной активностью пептид EKLAQNKLARGLKPK обладает противоопухолевыми свойствами.

### Выводы/Conclusions

На основании установленных в исследовании физико-химических характеристик (количество аминокислот, наименование аминокислот, структура, заряд, гидрофобность, индекс Бомана) пептида EKLAQNKLARGLKPK, выделенного из ферментативного гидролизата молозива коров, и экспериментального подтверждения *in vitro* его биологической активности можно утверждать, что был открыт АМП с противоопухолевыми свойствами. Установленные характеристики и биологическая активность пептида позволяют направить заявку на включение пептида в базы данных антимикробных пептидов.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Lee J.-Y. *et al.* Structure-activity relationship-based screening of antibiotics against Gram-negative Acinetobacter baumannii. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017; 25 (1): 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.001>
- Wang B. *et al.* Functional and expression characteristics identification of Phormicins, novel AMPs from *Musca domestica* with anti-MRSA biofilm activity, in response to different stimuli. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; 209: 299–314. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.204>
- Rajasekaran G. *et al.* Antimicrobial and anti-inflammatory activities of chemokine CXCL14-derived antimicrobial peptide and its analogs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2019; 1861(1): 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2018.06.016>
- Domhan C. *et al.* A novel tool against multidrug-resistant bacterial pathogens: lipopeptide modification of the natural antimicrobial peptide ranalexin for enhanced antimicrobial activity and improved pharmacokinetics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018; 52(1): 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.023>
- Kim E.Y. *et al.* LL-37-derived short antimicrobial peptide KR-12-a5 and its d-amino acid substituted analogs with cell selectivity, anti-biofilm activity, synergistic effect with conventional antibiotics, and anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 136: 428–441. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.028>
- Mallapragada S., Wadhwa A., Agrawal P. Antimicrobial peptides: The miraculous biological molecules. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2017; 21(6): 434–438.
- Faya M., Kalhapure R.S., Kumalo H.M., Waddad A.Y., Omolo C., Govender T. Conjugates and nano-delivery of antimicrobial peptides for enhancing therapeutic activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2028; 44: 153–171. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.12.010>
- Nordström R., Malmsten M. Delivery systems for antimicrobial peptides. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017; 242: 17–34. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.01.005>
- Cummins C., Lundy R., Walsh J.J., Ponsinet V., Fleury G., Morris M.A. Enabling future nanomanufacturing through block copolymer self-assembly: A review. *Nano Today*. 2020; 35: 100936. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100936>
- Zhang K. *et al.* Layered nanofiber sponge with an improved capacity for promoting blood coagulation and wound healing. *Biomaterials*. 2019; 204: 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.008>
- Wang C., Hong T., Cui P., Wang J., Xia J. Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; 175: 113818. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.028>
- Yang X., van der Donk W.A. Ribosomally Synthesized and Post-Translationally Modified Peptide Natural Products: New Insights into the Role of Leader and Core Peptides during Biosynthesis. *Chemistry*. 2013; 19(24): 7662–7677. <https://doi.org/10.1002/chem.201300401>
- Lovering A.L., Safadi S.S., Strynadka N.C.J. Structural Perspective of Peptidoglycan Biosynthesis and Assembly. *Annual Review of Biochemistry*. 2012; 81: 451–478. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061809-112742>
- Gan B.H., Gaynord J., Rowe S.M., Deingruber T., Spring D.R. The multifaceted nature of antimicrobial peptides: current synthetic chemistry approaches and future directions. *Chemical Society Reviews*. 2021; 50(13): 7820–7880. <https://doi.org/10.1039/d0cs00729c>
- Mermer S. *et al.* Ceftaroline versus vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an experimental MRSA meningitis model. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020; 22: 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.001>
- Ramesh S., de la Torre B.G., Albericio F., Kruger H.G., Govender T. Microwave-Assisted Synthesis of Antimicrobial Peptides. Hansen P.R. (ed.). *Antimicrobial Peptides. Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press. 2016; 51–59. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7_4)
- Sangild P.T., Vonderohe C., Melendez Heib V., Burrin D.G. Potential Benefits of Bovine Colostrum in Pediatric Nutrition and Health. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2551. <https://doi.org/10.3390/nu13082551>
- Duffuler P., Bhullar K.S., de Campos Zani S.C., Wu J. Bioactive Peptides: From Basic Research to Clinical Trials and Commercialization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022; 70(12): 3585–3595. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06289>
- Мерзлякова Н.В., Тихонов С.Л., Тихонова Н.В., Шихалев С.В. Математическое моделирование ферментации белка молозива коров для получения антимикробных и противогрибковых пептидов. *АПК России*. 2023; 30(3): 433–439. <https://elibrary.ru/rabpxc>
- Porcelli F., Ramamoorthy A., Barany G., Veglia G. On the Role of NMR Spectroscopy for Characterization of Antimicrobial Peptides. Ghirlanda G., Senes A. (eds.). *Membrane Proteins. Folding, Association, and Design*. Totowa, NJ: Humana Press. 2013; 159–180. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-583-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-583-5_9)
- Takahashi D., Shukla S.K., Prakash O., Zhang G. Structural determinants of host defense peptides for antimicrobial activity and target cell selectivity. *Biochimie*. 2010; 92(9): 1236–1241. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.023>

## REFERENCES

- Lee J.-Y. *et al.* Structure-activity relationship-based screening of antibiotics against Gram-negative Acinetobacter baumannii. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017; 25 (1): 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.001>
- Wang B. *et al.* Functional and expression characteristics identification of Phormicins, novel AMPs from *Musca domestica* with anti-MRSA biofilm activity, in response to different stimuli. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; 209: 299–314. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.204>
- Rajasekaran G. *et al.* Antimicrobial and anti-inflammatory activities of chemokine CXCL14-derived antimicrobial peptide and its analogs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2019; 1861(1): 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2018.06.016>
- Domhan C. *et al.* A novel tool against multidrug-resistant bacterial pathogens: lipopeptide modification of the natural antimicrobial peptide ranalexin for enhanced antimicrobial activity and improved pharmacokinetics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018; 52(1): 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.023>
- Kim E.Y. *et al.* LL-37-derived short antimicrobial peptide KR-12-a5 and its d-amino acid substituted analogs with cell selectivity, anti-biofilm activity, synergistic effect with conventional antibiotics, and anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 136: 428–441. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.028>
- Mallapragada S., Wadhwa A., Agrawal P. Antimicrobial peptides: The miraculous biological molecules. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2017; 21(6): 434–438.
- Faya M., Kalhapure R.S., Kumalo H.M., Waddad A.Y., Omolo C., Govender T. Conjugates and nano-delivery of antimicrobial peptides for enhancing therapeutic activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2028; 44: 153–171. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.12.010>
- Nordström R., Malmsten M. Delivery systems for antimicrobial peptides. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017; 242: 17–34. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.01.005>
- Cummins C., Lundy R., Walsh J.J., Ponsinet V., Fleury G., Morris M.A. Enabling future nanomanufacturing through block copolymer self-assembly: A review. *Nano Today*. 2020; 35: 100936. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100936>
- Zhang K. *et al.* Layered nanofiber sponge with an improved capacity for promoting blood coagulation and wound healing. *Biomaterials*. 2019; 204: 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.008>
- Wang C., Hong T., Cui P., Wang J., Xia J. Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; 175: 113818. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.028>
- Yang X., van der Donk W.A. Ribosomally Synthesized and Post-Translationally Modified Peptide Natural Products: New Insights into the Role of Leader and Core Peptides during Biosynthesis. *Chemistry*. 2013; 19(24): 7662–7677. <https://doi.org/10.1002/chem.201300401>
- Lovering A.L., Safadi S.S., Strynadka N.C.J. Structural Perspective of Peptidoglycan Biosynthesis and Assembly. *Annual Review of Biochemistry*. 2012; 81: 451–478. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061809-112742>
- Gan B.H., Gaynord J., Rowe S.M., Deingruber T., Spring D.R. The multifaceted nature of antimicrobial peptides: current synthetic chemistry approaches and future directions. *Chemical Society Reviews*. 2021; 50(13): 7820–7880. <https://doi.org/10.1039/d0cs00729c>
- Mermer S. *et al.* Ceftaroline versus vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an experimental MRSA meningitis model. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020; 22: 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.001>
- Ramesh S., de la Torre B.G., Albericio F., Kruger H.G., Govender T. Microwave-Assisted Synthesis of Antimicrobial Peptides. Hansen P.R. (ed.). *Antimicrobial Peptides. Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press. 2016; 51–59. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7_4)
- Sangild P.T., Vonderohe C., Melendez Heib V., Burrin D.G. Potential Benefits of Bovine Colostrum in Pediatric Nutrition and Health. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2551. <https://doi.org/10.3390/nu13082551>
- Duffuler P., Bhullar K.S., de Campos Zani S.C., Wu J. Bioactive Peptides: From Basic Research to Clinical Trials and Commercialization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022; 70(12): 3585–3595. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06289>
- Merzlyakova N.V., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V., Shikhalev S.V. Mathematical modeling of fermentation of cow colostrum protein for the production of antimicrobial and antifungal peptides. *Agro-Industrial Complex of Russia*. 2023; 30(3): 433–439 (in Russian). <https://elibrary.ru/rabpxc>
- Porcelli F., Ramamoorthy A., Barany G., Veglia G. On the Role of NMR Spectroscopy for Characterization of Antimicrobial Peptides. Ghirlanda G., Senes A. (eds.). *Membrane Proteins. Folding, Association, and Design*. Totowa, NJ: Humana Press. 2013; 159–180. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-583-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-583-5_9)
- Takahashi D., Shukla S.K., Prakash O., Zhang G. Structural determinants of host defense peptides for antimicrobial activity and target cell selectivity. *Biochimie*. 2010; 92(9): 1236–1241. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.023>

22. Nguyen L.T, Haney E.F., Vogel H.J. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends in Biotechnology*. 2011; 29(9): 464–472.  
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.05.001>

23. Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E.W. Peptide Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016; 19(3): 491–511.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00056-05>

24. Yasir M., Willcox M.D.P., Dutta D. Action of Antimicrobial Peptides against Bacterial Biofilms. *Materials*. 2018; 11(12): 2468.  
<https://doi.org/10.3390/ma11122468>

25. Xuan J. *et al.* Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. *Drug Resistance Updates*. 2023; 68: 100954.  
<https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100954>

22. Nguyen L.T, Haney E.F., Vogel H.J. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends in Biotechnology*. 2011; 29(9): 464–472.  
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.05.001>

23. Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E.W. Peptide Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016; 19(3): 491–511.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00056-05>

24. Yasir M., Willcox M.D.P., Dutta D. Action of Antimicrobial Peptides against Bacterial Biofilms. *Materials*. 2018; 11(12): 2468.  
<https://doi.org/10.3390/ma11122468>

25. Xuan J. *et al.* Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. *Drug Resistance Updates*. 2023; 68: 100954.  
<https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100954>

#### ОБ АВТОРАХ

##### Елизавета Андреевна Улитина<sup>1</sup>

аспирант  
 egorulitin@inbox.ru  
<https://orcid.org/0009-0006-8660-4527>

##### Шолпан Сергеевна Валиева<sup>1</sup>

аспирант  
 sholpan.v85@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0006-8660-3456>

##### Сергей Леонидович Тихонов<sup>1, 2</sup>

доктор технических наук, профессор  
 tihonov75@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4863-9834>

##### Наталья Валерьевна Тихонова<sup>1</sup>

доктор технических наук, профессор  
 tihonov75@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5841-1791>

<sup>1</sup> Уральский государственный аграрный университет,  
 ул. Карла Либкнехта, 42, Екатеринбург, 620075, Россия

<sup>2</sup> Уральский государственный лесотехнический университет,  
 Сибирский тракт, 37, Екатеринбург, 620100, Россия

#### ABOUT THE AUTHORS

##### Elizaveta Andreevna Ulitina<sup>1</sup>

Postgraduate Student  
 egorulitin@inbox.ru  
<https://orcid.org/0009-0006-8660-4527>

##### Sholpan Sergeevna Valieva<sup>1</sup>

Postgraduate Student  
 sholpan.v85@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0006-8660-3456>

##### Sergey Leonidovich Tikhonov<sup>1, 2</sup>

Doctor of Technical Sciences, Professor  
 tihonov75@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4863-9834>

##### Natalia Valeryevna Tikhonova<sup>1</sup>

Doctor of Technical Sciences, Professor  
 tihonov75@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5841-1791>

<sup>1</sup> Ural State Agrarian University,  
 42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, 620075, Russia

<sup>2</sup> Ural State Forestry Engineering University,  
 37 Siberian Tract, Yekaterinburg, 620100, Russia