

К 80-летию создания грамицидина С: от изучения асимметрии бактериальных молекул к открытию антимикробных пептидов

*Б. Г. АНДРЮКОВ^{1,2}, Н. Н. БЕСЕДНОВА¹, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация

² ФГБНУ «Дальневосточный филиал государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» МО РФ, Владивосток, Российская Федерация

To the 80th Anniversary of Gramicidin C Creation: From the Study of the Asymmetry of Bacterial Molecules to the Discovery of Antimicrobial Peptides

*BORIS G. ANDRYUKOV^{1,2}, NATALIA N. BESEDNOVA¹, TATYANA S. ZAPOROZHETS¹

¹ G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

² Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian Federation

Резюме

В 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова создали один из первых в Советском Союзе антибиотиков — грамицидин С. С этого же года его стали успешно использовать во фронтовых госпиталях при лечении осложнений раневых инфекций. Благодаря ему были спасены жизни сотен тысяч солдат и офицеров. Грамицидин С прошёл проверку временем, и в наши дни этот антибиотик эффективно используется при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний и гнойных ран. В связи с этим, 80-летний юбилей — хороший повод вспомнить об истории создания этого пептидного антибиотика, в основе бактерицидного действия которого лежит наличие у бактерий-продуцентов D-изомера аминокислоты фенилаланина. Однако в настоящее время в повестке дня актуальны исследования способов преодоления распространяющейся резистентности к антибиотикам у бактерий, а также поиск альтернативных антимикробных стратегий. По этой причине уместно напомнить, что изучение молекулярной структуры грамицидина С дало толчок не только к открытию целого семейства циклических пептидных антибиотиков, но и обнаружению способности различных организмов к нерибосомальному синтезу биологически активных пептидов, содержащих D-аминокислоты с выраженным антимикробным действием. Их разработка уже в наши дни является жизненно необходимой задачей, а использование пептидов считается реальной и многообещающей альтернативой традиционным антибиотикам. Таким образом, полученный на заре эры антибиотиков грамицидин С стал предвестником рождения принципиально новой и перспективной антимикробной стратегии.

Ключевые слова: грамицидин С; Г. Ф. Гаузе; М. Г. Бражникова; пептидные антибиотики; асимметрия клеточных биомолекул; D-аминокислоты; антибиотикорезистентность; антимикробные пептиды (АМП)

Для цитирования: Андрюков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С. К 80-летию создания грамицидина С: от изучения асимметрии бактериальных молекул к открытию антимикробных пептидов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 3–4: 85–92. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92.

Abstract

In 1942, G. F. Gause and M. G. Brazhnikova created one of the first antibiotics in the Soviet Union — gramicidin C. In the same year, its successful use started in front-line hospitals in the treatment of complications of wound infections. Thanks to it, the lives of hundreds of thousands of soldiers and officers were saved. Gramicidin C has passed the test of time, and today this antibiotic is effectively used in the treatment of infectious and inflammatory diseases, as well as purulent wounds. In this regard, the 80th anniversary is a good reason to recall the history of the creation of this peptide antibiotic possessing bactericidal action based on the presence of the D-isomer of the amino acid phenylalanine in the producing bacteria. However, the study of ways to overcome the spreading antibiotic resistance in bacteria, as well as the search for alternative antimicrobial strategies are currently on the agenda. For this reason, it is appropriate to recall that the study of the molecular structure of gramicidin C gave impetus not only to the discovery of a whole family of cyclic peptide antibiotics, but also to the discovery of the ability of various organisms to nonribosomal synthesis of biologically active peptides containing D-amino acids with a pronounced antimicrobial effect. Their development is already a vital task today, and the use of peptides is considered a real and promising alternative to traditional antibiotics.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, д. 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, г. Владивосток, 690087. E-mail: andrukov_bg@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 1 Selskaya st., G.P.Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087 Russian Federation. E-mail: andrukov_bg@mail.ru

Thus, gramicidin C, obtained at the dawn of the era of antibiotics, became a harbinger of the birth of a fundamentally new and promising antimicrobial strategy.

Keywords: gramicidin C, G. F. Gause, M. G. Brazhnikova, peptide antibiotics, asymmetry of cellular biomolecules, D-amino acids, antibiotic resistance, antimicrobial peptides (AMPs)

For citation: Andryukov B. G., Besednova N. N., Zaporozhets T. S. To the 80th anniversary anniversary of gramicidin C creation: from the study of the asymmetry of bacterial molecules to the discovery of antimicrobial peptides. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 3–4: 85–92. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-85-92.

Введение

Вторая четверть XX века была отмечена значительными успехами биологических наук, которые в содружестве с другими дисциплинами, прежде всего, экологией, математикой, физикой и химией способствовали накоплению научных знаний. В ряду замечательных открытий этого исторического периода особая роль принадлежит достижениям в культивировании микроорганизмов и микробиологической систематике, доказательствам их ключевой роли в экологии, а также работам А. Флеминга, З. Ваксмана, Э. Чейни, Х. Флори и Р. Дюбо, определивших начало наступления новой эры антибиотиков [1–4].

Конечно, эра антибиотиков возникла не внезапно и не на пустом месте. Доказательством тому является вся предшествующая история микробиологии, включая фундаментальные кристаллографические исследования молекулярной хиральности бактериальных клеток Л. Пастера, а также работы П. Эрлиха по систематическому скринингу химических веществ на наличие у них необходимых для химиотерапевтических препаратов свойств [5, 6]. Стала известна тысячелетняя традиционная медицинская практика использования антимикробных средств в Древнем Египте и на Ближнем Востоке, а также Китае и Индии, где были давно открыты антимикробные свойства плесени и некоторых растений [7, 8]. Кроме того, в пользу многовековой истории существования антимикробных субстанций свидетельствует и обнаружение генов устойчивости к антибиотикам в микроорганизмах, циркулирующих в человеческой популяции ещё задолго до появления первых антимикробных препаратов [7]. Например, молекулярный филогенез многих генов устойчивости, расположенных на мобильных генетических элементах (плазмидах и интегронах), установил, что появление этих локусов произошло более миллиона лет назад, а их передача и получение различными видами бактерий давали последним определённое эволюционное преимущество [9–11].

Появление принципиально нового типа лечебных препаратов — антибиотиков — открыло широкие перспективы для лечения инфекционных заболеваний. Вслед за созданием пеницил-

лина последовали открытия стрептомицина, сульфаниламидов и тиротрицина, которые быстро доказали свою эффективность в лечении туберкулёза и кокковых инфекций [7, 8].

В многолетней борьбе человечества и патогенных бактерий принимали активное участие и отечественные учёные. Ещё в 1872 г. врач-дерматолог А. Г. Полотебнов описал антибактериальную активность плесени, указав на перспективность её использования для лечения гнойных ран. Советские микробиологи Н. А. Красильников и А. И. Коренько в 1939 г. открыли первый в мире актиномицетный антибиотик мицетин. Наконец, З. В. Ермольева с коллегами в 1942 г. получили первый отечественный грибковый антибиотик — пенициллин (крустозин), отлично проявивший себя в период Великой Отечественной войны и превосходивший по эффективности зарубежный аналог [7, 8, 12].

Однако целью настоящего обзора является обсуждение другого достижения отечественной науки — создание в 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой первого в стране пептидного антибиотика бактериального происхождения грамицидина С. Этот антимикробный препарат успешно проявил себя во фронтовых госпиталях при лечении гнойных осложнений ран и уже в течение 80 лет с успехом применяется для лечения кокковых инфекций. Изучение молекулярной структуры грамицидина С дало толчок не только к открытию целого семейства циклических бактериальных антибиотиков, но и позднее к обнаружению способности различных организмов к синтезу антимикробных пептидов (АМП), содержащих D-аминокислоты [12, 13].

Применение АМП в период нарастающей антибиотикорезистентности патогенных бактерий, ставшей одной из главных проблем современного здравоохранения, и в условиях угрозы наступления пост-антибиотической эры, является перспективной антимикробной стратегией, альтернативой использованию традиционных антибиотиков. Обнаружение и применение этих пептидов является ярким продолжением истории создания и изучения стереометрических основ структуры и бактерицидных механизмов действия грамицидина С, а также всего класса пептидных бактериальных антибиотиков.

История создания и изучения грамицидина С

По воспоминаниям профессора Я. М. Галла, в получении и последующем изучении структуры и механизмов действия грамицидина С сыграли роль несколько факторов, предопределивших феноменальный успех его применения [3, 4].

Ключевую роль, на наш взгляд, сыграл чрезвычайно продуктивный союз двух замечательных учёных-супругов — эколога-эволюциониста Г. Ф. Гаузе и микробиолога М. Г. Бражниковой, которые в процессе создания грамицидина С, а также в последующие годы проявили себя незаурядными и талантливыми исследователями-экспериментаторами. Приобретённый опыт, помноженный на удачное сочетание фундаментальных теоретических, экспериментальных и практических исследований, позволил им и в годы войны, и в послевоенный период определять основные векторы технологии создания новых пептидных циклических антибиотиков в нашей стране [3, 4, 12, 13].

Широта научных интересов Георгия Францевича Гаузе впечатляла не только современников, коллег-учёных, но и многочисленных учеников, а также исследователей его научного наследия. Пытаясь разделить неразделимое, они рассматривали экспериментальные и теоретические работы этого гениального учёного в связи с трансформацией его научных интересов (от экологии к изучению асимметричности биомолекул в бактериальной протоплазме, а затем к открытию и изучению антибиотиков), хотя сам Г. Ф. Гаузе считал эту смену вполне логичной: «Антибиотики играют важную экологическую роль, защищая микроорганизмы в борьбе за ресурсы» (цит. по [3]).

Действительно, совмещение этих разных биологических направлений, применительно к современной эволюционной концепции множеств межвидовых взаимодействий в микробных сообществах, выглядит вполне последовательным [14]. Однако гениальность Г. Ф. Гаузе состоит в том, что он увидел логичность этой связи ещё в 30–40-х годах прошлого века, когда свойства и динамика микробных сообществ во временных масштабах традиционно считались чисто экологическими категориями [14, 15]. Мало того, в те же годы совместно с А. А. Витте он впервые заложил основы современного математического моделирования при изучении эволюции бактериальных сообществ, обозначив сходства и различия между эволюционными и экологическими подходами [3, 14–16].

Такие же подходы Г. Гаузе использовал для изучения конкурентного взаимодействия микроорганизмов, асимметрии протоплазмы бактерий и механизма действия пептидных антибиотиков [17–19]. Разные разделы биологических наук он рассматривал с единой эколого-эволюцион-

ной точки зрения, показав, что два совместно существующих вида микроорганизмов не могут занимать одну и ту же экологическую нишу, имея одинаковые потребности [18, 20]. Такое смелое для 30-х годов XX века утверждение послужило отправной точкой для перехода Г. Ф. Гаузе к изучению механизмов действия антибиотиков, очевидность которого проявилась в экспериментах по макромолекулярной асимметрии протоплазмы бактерий, проводимых им в биохимической лаборатории Политехнического музея [19, 21–23].

В этих исследованиях были подтверждены стереоизометрические теоретические суждения Л. Пастера об асимметрии (хиральности — от *греч. χεῖρ* — «ладонь») биомолекул в клетках бактерий, а также установлена универсальность и принципиальность этой характеристики для живого мира. В наши дни феномен хиральной чистоты биомолекул считается одним из фундаментальных свойств протистов и эукариот, в значительной степени, по отношению к аминокислотам и нуклеиновым кислотам [24, 25]. Такое разделение обеспечивает, в частности, строгое соблюдение одного из основных принципов генетики: «Направление передачи информации внутри организма всегда идёт только в одном направлении от ДНК к белкам» [25].

Гаузе установил, что возникновение оптической активности, связанной с переходом от рацематной протоплазмы (с равным количеством среди биомолекул D- и L-изомеров) к асимметричной (где количество D- и L-изомеров никогда не бывает равным), является прогрессивным биологическим явлением, поскольку даёт существенные эволюционные и конкурентные преимущества клеточным структурам [18, 21, 22]. Кроме того, феномен биологической асимметричности макромолекул обеспечивает протекание каталитических биохимических процессов в клетках живых систем [21, 22].

Примерами хиральности (асимметрии зеркального отражения) в бактериальных клетках являются наличие в системе трансляции только L-изомеров аминокислот (за исключением глицина), а в нуклеиновых кислотах — только D-(P-D-) рибоз-углеводов. Заслуга Гаузе заключается в том, что он представил доказательства значения асимметрии в экологическом аспекте и дал определение эволюционной важности хиральности для функционирования живых систем [25, 26].

В частности, им было установлено доминирование в биологических системах L-изомеров аминокислот. Однако показано, что возможное присутствие D-аминокислот изменяло биологические свойства вторичных метаболитов бактерий, выполняющих антагонистические функции в конкурентных межвидовых отношениях с другими микроорганизмами [25, 27–29]. Следовательно, получение и терапевтическое применение этих метаболитов

для борьбы с патогенными бактериями равносильно использованию природных эволюционных антагонистических процессов, отработанных прокариотами в течение миллионов лет [25, 27, 28].

Стереоизометрические выводы об асимметрии приобрели иной смысл и значение после открытия в 1940 г. французским микробиологом Рене Дюбо (René Jules Dubos) первого терапевтического пептидного антибиотика — тиротрицина, полученного из почвенного штамма бактерии *Bacillus brevis*. Новый антибиотик проявлял выраженные бактерицидные свойства в отношении грамположительных бактерий (стафилококков и стрептококков), а его открытие стало заметным событием в медицине того времени [3, 4, 12].

На первый взгляд, этот факт круто изменил вектор последующих научных интересов Г. Ф. Гаузе, однако, по существу, он стал блестящим практическим подтверждением выводов его предшествующих стереометрических экспериментов. Они объясняли биохимический и молекулярный механизмы бактерицидных свойств нового пептидного антибиотика из бактерий, как оказалось, имеющего в своей структуре «извращённые» D-изомеры аминокислоты фенилаланина (D-фенилаланина) [4, 12]. По мнению профессора Я. М. Галла, «Сама судьба подготовила Гаузе к тому, чтобы стать одной из важнейших мировых фигур в области изучения антибиотиков» [3, 12].

Изучение химического строения тиротрицина позволило раскрыть его полипептидную природу и установить, что он обладал линейной структурой и имел в своём составе две фракции: тироцидин и грамицидин. Последняя составляла не более 15%, но именно эта фракция опосредовала бактерицидную активность нового антибиотика. Однако её выделение в чистом виде было связано с технологическими трудностями и низким выходом препарата (около 40 мг/л бактериальной культуры) [3].

В создании нового антибиотика Г. Гаузе и М. Бражникова использовали другой серовар почвенной бактерии, позже названный их именем — *Bacillus brevis* var. *Gause-Brajnikova*, которая являлась обитателем подмосковных почв [17, 23]. Новый бактериальный штамм-продуцент обеспечивал выход кристаллического грамицидина до 300 мг/л, а выделенный антимикробный препарат не содержал тироцидиновой фракции [3].

Первый отечественный пептидный антибиотик, полученный в 1942 г. практически в лабораторных условиях, получил название грамицидин С (грамицидин советский). В отличие от своего



Рис. 1. Грамицидин С, полученный в полужаводских условиях Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой в 1942 г., сразу прошел клинические испытания в условиях фронтовых госпиталей, которые показали его высокую эффективность

Fig. 1. Gramicidin C, obtained in semi-factory conditions by G. F. Gause and M. G. Brazhnikova in 1942, immediately passed clinical trials in front-line hospitals, which showed its high efficiency.

французского аналога, новый антибиотик имел циклическую структуру и расширенный спектр бактерицидного действия (рис. 1) [17, 23].

Клинические испытания нового препарата прошли в этом же году, в условиях фронтовых госпиталей, и показали его высокую терапевтическую эффективность, превосходившую тиротрицин Р. Дюбо [3, 12]. Грамицидин С обладал выраженным бактериостатическим действием на возбудителей анаэробной, менингококковой и гонококковой инфекций, а в высоких дозах оказывал бактерицидный эффект в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., а также был эффективен при лечении раневых инфекций. В короткие сроки его удалось внедрить в практическую военную хирургию, и уже через год он стал широко использоваться как во фронтовых и тыловых госпиталях, так и в медико-санитарных батальонах для лечения раневых инфекций [3, 17, 20, 23].

Результаты первых клинических наблюдений за ранеными, прошедшими курс лечения грамицидином С, были доложены и обсуждены в 1943 г. на конференции в Военно-медицинской академии. Они содержали подробный анализ микробиологических, цитологических и клинических данных, обзор отдалённых последствий лечения, всестороннюю оценку антибактериальных биомедицинских свойств препарата, а также высокие оценки военных хирургов и терапевтов [17].

Так творческий и семейный союз теоретика-эволюциониста Г. Ф. Гаузе и микробиолога М. Г. Бражниковой позволил очень быстро получить важные практические результаты и общественное признание в виде присуждения его создателям Сталинской премии третьей степени в 1946 г. Отечественная и мировая медицина полу-

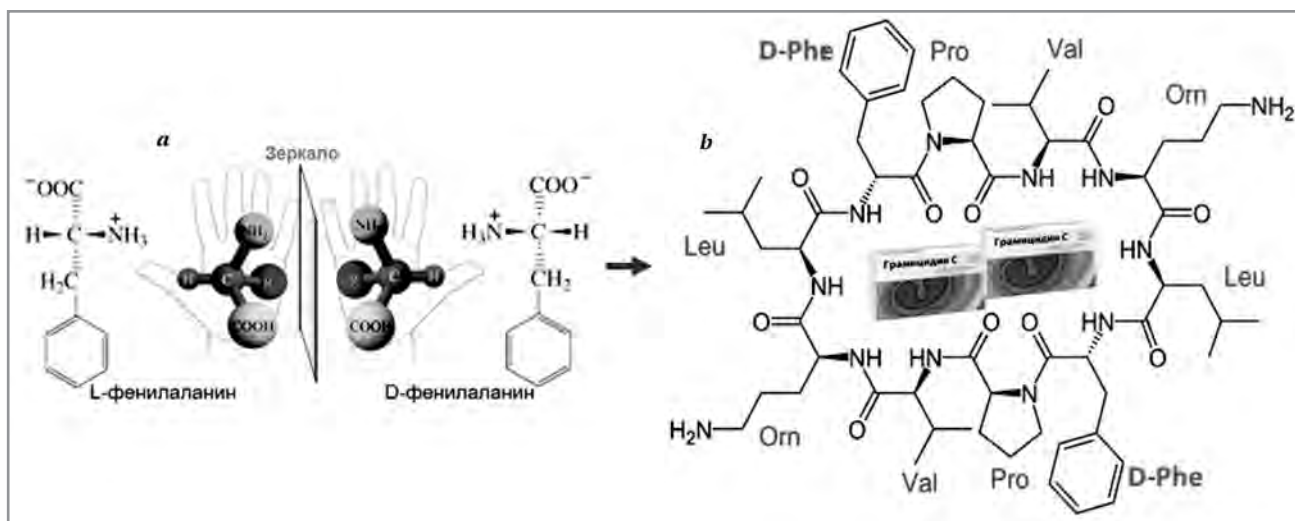


Рис. 2. Доминирование в биологических системах L-аминокислот (асимметрия зеркального отражения) является фундаментальным признаком живых систем (а). Однако возможное присутствие «извращённых» D-изомеров аминокислот (b) является ключевым условием, опосредующим бактерицидные свойства пептидного антибиотика грамицидина С.

Fig. 2. The dominance of L-amino acids in biological systems (mirror reflection asymmetry) is a fundamental feature of living systems (a). However, the possible presence of «false» D-isomers of amino acids (b) is a key condition mediating the bactericidal properties of the peptide antibiotic gramicidin C.

чили высокоэффективный первый пептидный антибиотик грамицидин С, который в 1979 г. на международной итоговой конференции, проводимой при поддержке Американского института истории фармацевтики, был назван в числе трёх (наряду с пенициллином и стрептомицином) важнейших антибиотиков [3, 12].

Грамицидин С — современное продолжение истории: от хиральности аминокислот бактериальных клеток — к выделению антимикробных пептидов

Работая над созданием грамицидина С, Г. Ф. Гаузе убедился в правоте своих эколого-популяционных теоретических концепций о роли антибиотиков в эволюции микромира. Показательно в этом смысле одна из его статей с красноречивым названием: «Борьба за существование у микробов на службе лечения ран», опубликованная в 1943 г. [19], в которой он впервые показал, что наличие в структуре «извращённого» D-изомера является ключевым условием, опосредующим бактерицидные свойства всех пептидных антибиотиков (рис. 2) [19, 21].

В послевоенные годы эта важнейшая концепция стала теоретической основой для изучения структуры грамицидина С и поиска продуцентов новых антибиотиков, а также систематизации полученных результатов его клинического применения [22, 23].

Результаты последующих открытий пептидных бактериальных антибиотиков и изучение механизмов их действия блестяще подтвердили теорию Гаузе об их роли в качестве внеклеточных бактериальных эффекторов, своего рода оружия в межвидовой борьбе за существование в мире прокариот. В послевоенные годы, под руководством Г. Ф. Гаузе и при непосредственном участии М. Г. Бражниковой, в лабораториях Всесоюзного научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков АМН СССР было создано множество новых антибактериальных, антивирусных (мономицин, ристомицин, линкомицин, канамицин, гелиомицин) и противоопухолевых (оливомицин, брунеомицин, рубомицин, карминомицин, блеомицин А5) препаратов [3, 12, 22, 23]. Многие из них длительно и эффективно использовались в клинической практике [3, 12].

Таким образом, создание новых пептидных антибиотиков стало естественным продолжением прежних исследований Г. Ф. Гаузе по экологии и теории эволюции микроорганизмов, которые стали своего рода фундаментом для дальнейшего поиска продуцентов новых антимикробных средств. Современными источниками для разработки новых антибиотиков являются D-аминокислоты бактерий и других организмов — внеклеточные эффекторы нового типа. Для их внутриклеточного производства бактерии используют нерибосомальный синтез и посттрансляционные модификации, а в дальнейшем применяют его для ремоделирования клеточной стенки, в межклеточной коммуникации и адаптации к изменяющимся условиям среды обитания [24–26].

Благодаря применению современных молекулярных методов стала понятна важная роль D-изомеров аминокислот в жизни бактериальных клеток. Помимо внеклеточной эффекторной секреции в качестве пептидных агентов для межвидового взаимодействия, эти «извращённые» биомолекулы используются бактериями для синтеза пептидогликана собственной мембраны (D-аланин, D-глутамат и несколько неканонических аминокислот) [25, 27, 28].

В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала приоритетный список устойчивых к антибиотикам бактерий, чтобы стимулировать исследования и разработку эффективных лекарств против этих патогенов [30]. Однако, несмотря на большую клиническую потребность, открытие и разработка новых антибиотиков остаётся серьёзной проблемой. Например, за последние десятилетия только два новых класса антибиотиков были одобрены для лечения грамположительных бактерий: оксазолидиноны и циклические липопептиды [29, 30]. Следовательно, существует острая необходимость в разработке новых антимикробных агентов, активных в отношении микробных патогенов и с меньшей вероятностью вызывающих развитие лекарственной устойчивости [30, 31].

Среди приоритетных антимикробных стратегий экспертами ВОЗ определены разработка и внедрение антимикробных пептидов (АМП) бактерий и некоторых эукариотических организмов, содержащих D-аминокислоты [29, 30]. Эти метаболитические субстанции обладают выраженной антимикробной активностью, уникальным механизмом биологического действия, структурным разнообразием и рассматриваются в качестве наиболее перспективных терапевтических агентов [32–35]. Основным их отличием от антибиотиков является способность АМП проникать в клетку непосредственно путём эндоцитоза с последующим ингибированием синтеза ДНК, РНК, белка и протеаз бактерий. Отсюда — второе отличие, связанное с тем, что пептиды, как правило, обладают бактерицидным действием, а не бактериостатическим, как большинство антибиотиков [36–39].

В последние годы выделение природных и синтетических новых и эффективных АМП является жизненно необходимым и важным биотехнологическим направлением, и некоторые из них уже активно применяются в клинике для лечения бактериальных инфекций. Например, некоторые из широко используемых современных антибиотиков, такие как полимиксин, ванкомицин, даптоми-

цин и тейкобактин, являются пептидами природного происхождения, а другие АМП находятся на различных стадиях клинических испытаний [40–43]. Полученные результаты клинической апробации показывают заманчивые перспективы этих антибиотиков в качестве потенциальных препаратов для лечения инфекций благодаря их быстрой и выраженной бактерицидной способности, структурному разнообразию и мощной активности широкого спектра действия [42, 44–46].

Заключение

Восемь десятилетий использования грамицидина С является достаточным сроком, чтобы сделать выводы и обсудить будущие перспективы. Безусловно, создание грамицидина С давно вышло за пределы конструирования очередного антибиотика. По данным ВОЗ (2018 г.), доля резистентных изолятов бактерий к некогда распространённым природным антибиотикам (пенициллину, стрептомицину и ципрофлоксацину) в настоящее время достигает, соответственно, 60, 56 и 65%. На этом фоне использование первого отечественного пептидного антибиотика, как и всё теоретическое наследие Г. Ф. Гаузе, не потеряли своего значения и в наши дни.

Полученный на заре эры антибиотиков грамицидин С стал, в свою очередь, предвестником рождения принципиально новой антимикробной стратегии, с актуальностью и перспективностью которой связывают надежду на будущее существование человечества, что является, по сути, ярким продолжением истории этого антибиотика [45–50].

Гениальность научного предвидения Г. Ф. Гаузе и уникальность его творческого наследия, лежащие в основе создания пептидных природных антибиотиков, заключается не только в том, что они пережили своего создателя. В наши дни значительно возрастает роль климатических трансформаций естественных экосистем, резко повышается значимость экологического подхода к описанию природных явлений, в том числе таких, как устойчивость к противомикробным препаратам. В этих условиях значительно вырос научный интерес к эпигенетическим модификациям бактерий, изменяющих экспрессию генов без трансформации геномных последовательностей, роли мобильных генетических элементов, которые имеют значение не только в эволюционных процессах, но и в распространении генов устойчивости к антибиотикам.

Литература/References

1. Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010; 1: 134. doi: 10.3389/fmicb.2010.00134.

2. Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019; 51: 72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
3. Галл Я.М. Г.Ф. Гаузе (1910–1986): творческий образ. экология и теория эволюции. Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». 2011; 3 (3): 423–444. [Gall Ya.M. G.F. Gauze (1910–1986): tvor-

- cheskij obraz. ekologiya i teoriya evoljutsii. Mezhdistsiplinarnyj nauchnyj i prikladnoj zhurnal «Biosfera». 2011; 3 (3): 423–444. (in Russian)
4. Kodash N., Fischer M. Georgy Gause's shift from ecology and evolutionary biology to antibiotics research: reasons, objectives, circumstances. Theory Biosci. 2018; 137 (1): 79–83. doi: 10.1007/s12064-018-0262-9.
 5. Flack H.D. Louis Pasteur's discovery of molecular chirality and spontaneous resolution in 1848, together with a complete review of his crystallographic and chemical work. Acta Crystallogr A. 2009; 65 (Pt 5): 371–89. doi: 10.1107/S0108767309024088.
 6. Valent P., Groner B., Schumacher U., Superti-Furga G., Busslinger M., Kralovics R., Zielinski C., Penninger J.M., Kerjaschki D., Stingl G., Smolen J.S., Valenta R., Lassmann H., Kovar H., Jäger U., Kornek G., Müller M., Sörgel F. Paul Ehrlich (1854–1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine. J Innate Immun. 2016; 8 (2): 111–20. doi: 10.1159/000443526.
 7. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (3): 572–575. doi: 10.1093/jac/ckv484.
 8. Luepke K. H., Suda K. J., Boucher H., Russo R. L., Bonney M. W., Hunt T. D. et al. Past, present, and future of antibacterial economics: increasing bacterial resistance, limited antibiotic pipeline, and societal implications. Pharmacotherapy. 2017; 37: 71–84. doi: 10.1002/phar.1868.
 9. Adesoji A. T., Ogunjobi A. A., Olatoye I. O. Characterization of integrons and sulfonamide resistance genes among bacteria from drinking water distribution systems in Southwestern Nigeria. Chemotherapy. 2017; 62 (1): 34–42. doi: 10.1159/000446150.
 10. Chen B., Liang X., Nie X., Huang X., Zou S., Li X. The role of class I integrons in the dissemination of sulfonamide resistance genes in the Pearl River and Pearl River Estuary, South China. J Hazard Mater. 2015; 282: 61–67. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.06.010.
 11. Acman M., Wang R., van Dorp L. et al. Role of mobile genetic elements in the global dissemination of the carbapenem resistance gene bla_{NDM}. Nat Commun. 2022; 13: 1131. doi: 10.1038/s41467-022-28819-2.
 12. Gall Y.M., Konashev M.B. The discovery of Gramicidin S: the intellectual transformation of G.F. Gause from biologist to researcher of antibiotics and on its meaning for the fate of Russian genetics. Hist Philos Life Sci. 2001; 23 (1): 137–50.
 13. Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н. Грамицидин S и история изучения антибиотиков в России (к 90-летию со дня рождения лауреата Государственной премии профессора М.Г.Бражникова и 60-летию первого применения грамицидина S в годы Великой Отечественной войны. Антибиотики и химиотер. 2003; 48 (12): 3–4. [Sazykin I.O., Orekhov S.N. Gramicidin S and a history of antibiotic research in Russia (on the 90th birthday of the State Prize laureate, professor M.G. Brazhnikova and 60 years since the first use of gramicidin S during the Great Patriotic War. Antibiot and Khimioter. 2003; 48 (12): 3–4 (in Russian)]
 14. Gorter E.A., Manhart M., Ackermann M. Understanding the evolution of interspecies interactions in microbial communities. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2020 May 11; 375 (1798): 20190256. doi: 10.1098/rstb.2019.0256.
 15. Castledine M., Sierocinski P., Padfield D., Buckling A. Community coalescence: an eco-evolutionary perspective. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2020; 375 (1798): 20190252. doi: 10.1098/rstb.2019.0252.
 16. Kohl K.D. Ecological and evolutionary mechanisms underlying patterns of phyllosymbiosis in host-associated microbial communities. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2020; 375 (1798): 20190251. doi: 10.1098/rstb.2019.0251.
 17. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г. Некоторые новые антибактериальные вещества, вырабатываемые микроорганизмами. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии 1943; 4–5: 74–77. [Gauze G.F., Brazhnikova M.G. Nekotorye novye antibakterial'nye veshchestva, vyrabatyvaemye mikroorganizmami. Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunologii 1943; 4–5: 74–77. (in Russian)]
 18. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г. Грамицидин и его свойства. Советский грамицидин и лечение ран. Под ред. П.Г.Сергиева. М.: Медгиз, 1943; 256. [Gauze G.F., Brazhnikova M.G. Gramitsidin i ego svoystva. Sovetskij gramitsidin i lechenie ran. Ed. P.G.Sergiev. Moscow: Medgiz, 1943; 256. (in Russian)]
 19. Гаузе Г.Ф. Борьба за существование у микробов на службе лечения ран. Успехи современной биологии. 1943; 16 (5): 530–552. [Gauze G.F. Bor'ba za sushchestvovanie u mikrobov na sluzhbe lecheniya ran. Uspekhi Sovremennoj Biologii 1943; 16 (5): 530–552. (in Russian)]
 20. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г., Белозерский А.Н., Пасхина Т.С. Биологическая и химическая характеристика кристаллического грамицидина С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1944; 13 (10–11): 3–6. [Gauze G.F., Brazhnikova M.G., Belozerskij A.N., Pashkina T.S. Biologicheskaya i khimicheskaya kharakteristika kristallicheskogo gramitsidina S. Bjulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny. 1944; 13 (10–11): 3–6. (in Russian)]
 21. Гаузе Г.Ф., Бражникова М.Г., Лисовская Н.П. Получение и свойства кристаллического грамицидина С. Доклады АН СССР. 1944; 53 (5): 228–231. [Gauze G.F., Brazhnikova M. G., Lisovskaya N.P. Poluchenie i svoystva kristallicheskogo gramitsidina S. Doklady AN SSSR. 1944; 53 (5): 228–231. (in Russian)]
 22. Гаузе Г.Ф. Антибиотики и оптическая активность. Успехи современной биологии. 1947; 23 (3): 404–412. [Gauze G.F. Antibiotiki i opti-
 - cheskaya aktivnost'. Uspekhi Sovremennoj Biologii. 1947; 23 (3): 404–412. (in Russian)]
 23. Гаузе Г.Ф. Грамицидин С и его применение. Moscow: ГИМЛ, 1952; 154. [Gauze G.F. Gramitsidin S i ego primenenie. M.: GIML, 1952; 154. (in Russian)]
 24. Manabe T., Kawasaki K. D-form KLKLLLLLKLK-NH2 peptide exerts higher antimicrobial properties than its L-form counterpart via an association with bacterial cell wall components. Sci Rep. 2017; 7: 43384. doi: 10.1038/srep43384.
 25. Kapil S., Sharma V. d-Amino acids in antimicrobial peptides: a potential approach to treat and combat antimicrobial resistance. Can J Microbiol. 2021; 67 (2): 119–137. doi: 10.1139/cjm-2020-0142.
 26. Rajni Hatti-Kaul, Lu Chen, Tarek Dishisha, Hesham El Enshasy. Lactic acid bacteria: from starter cultures to producers of chemicals, FEMS Microbiology Letters. 2018; 365 (20): 213. doi: 10.1093/femsle/fny213.
 27. Mathis R., Ackermann M. Asymmetric cellular memory in bacteria exposed to antibiotics. BMC Evol Biol. 2017; 17 (1): 73. doi: 10.1186/s12862-017-0884-4.
 28. Zhong C., Zhu N., Zhu Y., Liu T., Gou S., Xie J., Yao J., Ni J. Antimicrobial peptides conjugated with fatty acids on the side chain of D-amino acid promises antimicrobial potency against multidrug-resistant bacteria. Eur J Pharm Sci. 2020; 141: 105123. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105123.
 29. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D. L. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
 30. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2017. Antimicrobial /antimicrobial resistance (AR/AMR) [online]. Available from <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>, 19 September 2017. Archived from the original on 8 March 2022 (accessed 8 March 2022).
 31. WHO (World Health Organization). 2018. High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows [online]. Available from <https://www.who.int/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows> [accessed 18 June 2019].
 32. Lee T.H., Hall K.N., Aguilar M.I. Antimicrobial Peptide Structure and Mechanism of Action: A Focus on the Role of Membrane Structure. Curr Top Med Chem. 2016; 16 (1): 25–39. doi: 10.2174/1568026615666150703121700.
 33. Cava F. Divergent functional roles of D-amino acids secreted by *Vibrio cholerae*. Int Microbiol. 2017; 20 (3): 149–150. doi: 10.2436/20.1501.01.296.
 34. Espaillet A., Carrasco-López C., Bernardo-García N., Pietrosemoli N., Otero L.H., Álvarez L., de Pedro M.A., Pazos F., Davis B.M., Waldor M.K., Hermoso J.A., Cava F. Structural basis for the broad specificity of a new family of amino-acid racemases. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2014; 70 (Pt 1): 79–90. doi: 10.1107/S1399004713024838.
 35. Alvares L., Cava F. Ecological role of microbial racemases of amino acids. BioProtoc. 2018; 8 (7): e2787. doi: 10.21769/BioProtoc.2787.
 36. Yin L.M., Lee S., Mak J.S., Helmy A.S., Deber C.M. Differential binding of L- vs. D-isomers of cationic antimicrobial peptides to the biofilm exopolysaccharide alginate. Protein Pept Lett. 2013; 20 (8): 843–847. doi: 10.2174/0929866511320080001.
 37. Lima P.G., Oliveira J.T.A., Amaral J.L., Freitas C.D.T., Souza P.F.N. Synthetic antimicrobial peptides: Characteristics, design, and potential as alternative molecules to overcome microbial resistance. Life Sci. 2021; 278: 119647. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119647.
 38. Greber K.E., Dawgul M. Antimicrobial Peptides Under Clinical Trials. Curr Top Med Chem. 2017; 17 (5): 620–628. doi: 10.2174/1568026616666160713143331.
 39. Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (1–2): 44–55. doi: 10.5281/zenodo.1306245. [Andrjukov B.G., Zaporozhets T.S., Besednova N.N. Perspektivnye strategii poiska novykh sredstv bor'by s infektsionnymi zaboilevaniyami. Antibiotiki i khimioter. 2018; 63 (1–2): 44–55. doi: 10.5281/zenodo.1306245. (in Russian)]
 40. Domhan C., Uhl P., Kleist C., Zimmermann S., Umstätter F., Leotta K., Mier W., Wink M. Replacement of l-amino acids by d-amino acids in the antimicrobial peptide ranalexin and its consequences for antimicrobial activity and biodistribution. Molecules. 2019; 24 (16): 2987. doi: 10.3390/molecules24162987.
 41. Nuti R., Goud N.S., Saraswati A.P., Alvares R., Alvares M. Antimicrobial peptides: a promising therapeutic strategy in tackling antimicrobial resistance. Curr Med Chem. 2017; 24 (38): 4303–4314. doi: 10.2174/0929867324666170815102441.
 42. Robles-Loaiza A.A., Pinos-Tamayo E.A., Mendes B., Ortega-Pila J.A., Proaño-Bolaños C., Plisson E., Teixeira C., Gomes P., Almeida J.R. Traditional and computational screening of non-toxic peptides and approaches to improving selectivity. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15 (3): 323. doi: 10.3390/ph15030323.
 43. Belloitto O., Semeraro S., Bandiera A., Tramer F., Pavan N., Marchesan S. Polymer conjugates of antimicrobial peptides (AMPs) with d-amino acids (d-aa): state of the art and future opportunities. Pharmaceuticals. 2022; 14 (2): 446. doi: 10.3390/pharmaceutics14020446.
 44. Batoni G., Maisetta G., Esin S. Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria. Biochim Biophys Acta. 2016; 1858 (5): 1044–1060. doi: 10.1016/j.bbame.2015.10.013.

45. Patel S., Akhtar N. Antimicrobial peptides (AMPs): the quintessential 'offense and defense' molecules are more than antimicrobials. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 1276–1283. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.042.
46. Aliashkevich A., Alvarez L., Cava F. New Insights into the mechanisms and biological roles of D-amino acids in complex eco-systems. *Front Microbiol.* 2018; 9: 683. doi: 10.3389/fmicb.2018.00683.
47. Riber L., Hansen L.H. Epigenetic Memories: The hidden drivers of bacterial persistence? *Trends Microbiol.* 2021; 29 (3): 190–194. doi: 10.1016/j.tim.2020.12.005.
48. Liu L., Zhang Y., Jiang D., Du S., Deng Z., Wang L., Chen S. Recent advances in the genomic profiling of bacterial epigenetic modifications. *Biotechnol J.* 2019; 14 (1): e1800001. doi: 10.1002/biot.201800001.
49. Bierne H., Hamon M., Cossart P. Epigenetics and bacterial infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 (12): a010272. doi: 10.1101/cshperspect.a010272.
50. Motta S.S., Cluzel P., Aldana M. Adaptive resistance in bacteria requires epigenetic inheritance, genetic noise, and cost of efflux pumps. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0118464. doi: 10.1371/journal.pone.0118464.

Информация об авторах

Андрюков Борис Георгиевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN-код: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Беседнова Наталия Николаевна — д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Запорожец Татьяна Станиславовна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии «ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова» Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN-код: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

About the authors

Boris G. Andryukov — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4456-808X. ResearcherID: J-3752-2018. eLIBRARY SPIN: 7757-3838. Scopus Author ID: 57191370698

Natalia N. Besednova — D. Sc. in medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123

Tatyana S. Zaporozhets — D. Sc. in medicine, G. P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2760-9778. ResearcherID: Y-9425-2018. eLIBRARY SPIN: 8931-9002. Scopus Author ID: 7006805123