

## PEPTIDE KHÁNG VI SINH VẬT (ANTIMICROBIAL PEPTIDES - AMP): ĐỊNH NGHĨA, PHÂN LOẠI, CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG

Nguyễn Minh Thiện<sup>1,2</sup>, Phạm Thị Mỹ Tiên<sup>3\*</sup>

1. Trường Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh

2. Đại học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh

3. Trường Đại học Văn Lang

\*Email: tien.ptm@vlu.vn

Ngày nhận bài: 12/6/2024

Ngày phản biện: 20/7/2024

Ngày duyệt đăng: 10/8/2024

### TÓM TẮT

Sự xuất hiện của các vi khuẩn đa kháng kháng sinh do việc sử dụng kháng sinh thiếu kiểm soát trong điều trị bệnh cho người và vật nuôi ở các nước đang phát triển đang gây ra vấn đề y tế trầm trọng. Peptide kháng vi sinh vật là một đoạn peptide nhỏ tồn tại ở hầu hết các sinh vật trong sinh giới có khả năng kích hoạt hệ miễn dịch, kháng vi khuẩn, vi nấm, virus, kí sinh trùng và ức chế tế bào ung thư. Với hơn 3.700 AMP (Antimicrobial peptides) đã được khám phá và 7 AMP đã được FDA (Food and Drug Administration) phê duyệt sử dụng tiêm trực tiếp điều trị cho người chứng tỏ tiềm năng ứng dụng của chúng vào điều trị thay thế kháng sinh truyền thống. Tuy nhiên, các AMP chưa được ứng dụng phổ biến trên người và vật nuôi do nguồn cung hạn chế, chi phí tinh sạch cao và không ổn định trong hệ tiêu hóa.

**Từ khóa:** Peptide kháng vi sinh vật, AMP, kháng sinh, đề kháng kháng sinh.

### ABSTRACT

#### ANTIMICROBIAL PEPTIDES (AMPs): DEFINITION, CLASSIFICATION, MECHANISM OF ACTION

Nguyen Minh Thien<sup>1,2</sup>, Pham Thi My Tien<sup>3\*</sup>

1. Ho Chi Minh City University of Technology

2. Vietnam National University Ho Chi Minh City

3. Van Lang University

The emergence of multi-antibiotic-resistant bacteria due to the uncontrolled use of antibiotics in treating human and animal diseases in developing countries is causing serious health problems. The antimicrobial peptide is a small peptide fragment that exists in most organisms in the living world and has the ability to activate the immune system, fight bacteria, fungi, viruses, and parasites, and inhibit cancer cells. More than 3.700 AMPs have been discovered and 7 AMPs have been approved by the FDA for direct injection in humans, demonstrating their potential for application in alternative treatment to traditional antibiotics. However, AMPs have not been widely used in humans and animals due to limited supply, high purification costs, and instability in the digestive system.

**Keywords:** Antimicrobial peptide, AMP, antibiotics, antibiotic resistance.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ khi Alexander Fleming tình cờ khám phá ra kháng sinh penicillin vào năm 1928 đã làm thay đổi hoàn toàn nền y học thế giới [1]. Hơn nửa thế kỷ sau đó, kháng sinh được sử dụng rộng rãi không chỉ trong điều trị bệnh cho người mà còn được sử dụng cho cả lĩnh vực thú y và thủy sản [2], [3]. Tuy nhiên, sau đó việc nghiên cứu kháng sinh mới của các

công ty dược chậm lại do chi phí nghiên cứu cao trong khi vòng đời cho một kháng sinh mới ngắn hơn [3]. Việc chậm trễ phát triển các nhóm kháng sinh mới và việc lạm dụng kháng sinh trong y học và nông nghiệp, đặc biệt ở các nước đang phát triển làm cho tình trạng vi khuẩn đề kháng kháng sinh, nhất là các chủng vi khuẩn gây bệnh đa đề kháng kháng sinh đã gây ra vấn đề y khoa nghiêm trọng [2], [4], [5]. Sự phổ biến của các chủng vi khuẩn gây bệnh đề kháng kháng sinh được cho là nguyên nhân gây ra cái chết của khoảng 5 triệu người với khoảng 1,3 triệu ca do nhiễm trực tiếp các AMR (Antimicrobial resistance) vào năm 1999 [2]. Việc tìm kiếm các giải pháp thay thế liệu pháp kháng sinh như sử dụng thực khuẩn thể hoặc tìm kiếm hoạt chất từ thiên nhiên có hoạt tính kháng vi sinh vật gây bệnh đang ngày càng được các nhà khoa học chú trọng. Các peptide kháng vi sinh vật (antimicrobial peptides - AMP) là ứng viên tiềm năng khi chúng đã cho thấy khả năng kháng phổ rộng các vi sinh vật gây bệnh nhất là các vi khuẩn đa kháng kháng sinh [2], [6].

## II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

### 2.1. Định nghĩa AMP

Các antimicrobial peptide (AMP) là các đoạn peptide nhỏ có kích thước phổ biến từ 12 - 60 amino acid (a.a) với khối lượng phân tử từ 2 - 10 kDa được tìm thấy ở hầu hết các sinh vật trong tự nhiên [7], [8], [9]. Tuy nhiên, có khoảng dưới 10 % các AMP có kích thước rất nhỏ chỉ khoảng từ 2 - 12 a.a hoặc rất lớn có thể đến 100 a.a [2], [10], [11]. Các AMP được tạo ra từ quá trình biến dưỡng thứ cấp và là một phần quan trọng của hàng rào miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch tiếp thu giúp chống lại các vi sinh vật gây bệnh [3], [7], [8], [12], [13]. Hầu hết các AMP cho thấy hoạt tính kháng vi sinh vật phổ rộng và có thể ức chế hoặc tiêu diệt hầu hết các vi sinh vật gồm vi khuẩn (vi khuẩn Gram âm và Gram dương), vi nấm, protozoan, virus, kí sinh trùng [2], [4]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các AMP có khả năng ức chế sự phát triển và di căn của một số loại tế bào ung thư cho thấy tiềm năng ứng dụng điều trị ung thư của chúng [10], [14]. Các AMP có thể là nhóm thuốc điều trị ung thư mới ít độc tính và giảm thiểu tình trạng kháng thuốc của khối u trong liệu pháp hóa trị liệu [15]. Mặc dù ít được nhắc đến nhưng một số nghiên cứu đã chứng minh các AMP cũng có tác động tích cực với bệnh tự miễn [16], [17].

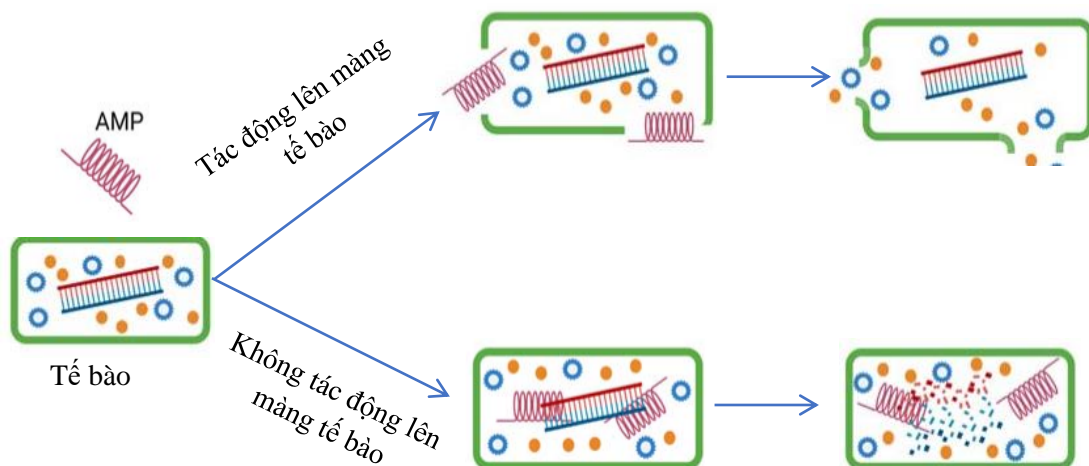
Sự kiện khám phá ra lysozyme vào cuối thập niên 1920 bởi Alexander Fleming được coi là khởi điểm của việc khám phá các peptide có hoạt tính kháng vi sinh vật [10]. Tuy nhiên tới năm 1939 thì AMP đầu tiên được Rene Dubos tách chiết từ vi khuẩn *Bacillus* spp. [2], [18]. Các AMP này sau đó được xác định là gramicidin và cho thấy hiệu quả bảo vệ chuột thí nghiệm với *Pneumococci* vào năm 1940 bởi Hotchkiss và Dubos [19]. Hai AMP khác như tyrocidine và purothionin cũng được xác định vào năm sau đó và chứng minh có hiệu quả ức chế các vi khuẩn Gram âm, Gram dương, và vi nấm [18]. Tính đến năm 2023, có 3791 AMP đã được công bố, phân nhóm và đăng kí trên antimicrobial peptides database 3 (APD3) (<https://aps.unmc.edu/home>, dữ liệu được cập nhật đến tháng 1 năm 2023). Mặc dù có một số lượng lớn trong số các AMP này đang được thử nghiệm lâm sàng nhưng chỉ có 7 AMP được Food and Drug Administration (FDA) cấp phép sử dụng trong điều trị gồm gramicidin D, daptomycin, vancomycin, oritavancin, dalbavancin, colistin và telavancin (Bảng 1) [3], [4], [20].

Bảng 1. Các AMP được FDA cấp phép sử dụng trong điều trị bệnh

STT	Tên AMP	MW	Thời gian bán thải	Cơ chế tác động	Tên thương mại
1	Gradimicin D	1.882	Chưa xác định	Tạo lỗ trên màng tế bào	Neosporin
2	Daptomycin	1.621	5 h	Ly giải màng tế bào	Cubicin
3	Vancomycin	1.449	7,5 ngày	Ức chế tổng hợp vách tế bào	Vancomycin
4	Oritavancin	1.793	195,4 h	Ly giải màng tế bào Ức chế tổng hợp vách tế bào	Orbactiv
5	Dalbavancin	1.817	14 ngày	Ức chế tổng hợp vách tế bào	Dalvance
6	Telavancin	1.756	8 h	Ly giải màng tế bào Ức chế tổng hợp vách tế bào	Vibativ
7	Colistin	1.155	5 h	Ly giải màng tế bào	Coly-Mycins

## 2.2. Phân loại AMP

Các AMP rất đa dạng nên việc phân nhóm chúng tương đối khó khăn. Việc phân loại AMP có thể được thực hiện theo các cách khác nhau như theo nguồn gốc sinh học, hoạt tính sinh học, đặc điểm cấu trúc, nhóm giàu a.a, cơ chế sinh tổng hợp, đích tác động [2], [5], [8], [21].



Hình 1. Nhóm các AMP tác động tiêu diệt trực tiếp vi sinh vật gây bệnh [2]

Dựa trên cơ chế sinh tổng hợp, các AMP chia làm 2 nhóm do chúng được tổng hợp do được mã hóa bởi gen hoặc không mã hóa bởi gen. Các AMP có thể chia làm 6 nhóm tương ứng với 6 giới sinh vật. Với 3791 AMP đã được công bố thì có khoảng 66,45 %, 22,21 %, 0,16 %, 0,18 %, 0,11 % và 11,37 % tương ứng được tách chiết từ động vật, thực vật, nấm mốc, protozoa, cổ vi khuẩn và vi khuẩn (Hình 1) [13], [16]. Đối với các AMP từ động vật được chia thành các nhóm nhỏ gồm AMP từ côn trùng, AMP từ cá, AMP từ lưỡng cư, AMP từ động vật có vú, AMP từ bò sát [5], [21]. Các AMP được chia làm 18 loại theo dữ liệu trên ADP3 (<https://aps.unmc.edu/home>, dữ liệu được cập nhật đến tháng 1 năm 2023). Tuy nhiên, các loại này thường được gom lại thành các nhóm cơ bản dựa trên hoạt tính sinh học như kháng khuẩn, kháng virus, kháng nấm, kháng kí sinh trùng, kháng ung thư và ức chế protease [5], [21], [22].

AMP được chia làm 4 loại dựa trên cấu trúc bậc hai gồm dạng thẳng  $\alpha$  - helix và dạng  $\beta$  - sheet thường có ở các AMP từ người, dạng cấu trúc mở rộng thiếu cả dạng  $\alpha$  - helix và dạng  $\beta$  - sheet, và nhóm AMP hỗn hợp chứa cả  $\alpha$  - helix và  $\beta$  - sheet [5], [11], [12], [15], [22]. Dựa trên thành phần và số lượng các a.a, AMP có thể được phân loại dựa trên sự tích điện (AMP tích điện dương, AMP tích điện âm và AMP trung tính), tính kỵ nước (AMP kỵ nước, AMP ưa nước và AMP lưỡng tính) và kích thước (AMP kích thước lớn (50 - 100 a.a), AMP kích thước trung bình (25 - 50 a.a), AMP kích thước nhỏ (10 - 24 a.a), và AMP kích thước siêu nhỏ (2 - 10 a.a)) của chúng [21], [23], [24], [25]. Dựa vào đích tác động, AMP được phân chia thành 2 nhóm: nhóm 1 gồm các AMP tác động lên bề mặt tế bào và nhóm 2 gồm AMP có đích tác động nội bào [5], [15], [21].

### 2.3. Cơ chế hoạt động của AMP

Các AMP có tác động rất đa dạng trên nhiều đối tượng khác nhau như kháng khuẩn, kháng virus, kháng nấm, kháng kí sinh trùng, kháng tế bào ung thư... nhưng hầu hết cơ chế hoạt động của chúng ở mức độ phân tử chưa được biết rõ [15]. Các AMP rất đa dạng về nguồn gốc, trình tự và cấu trúc nên chúng tác động lên vi sinh vật gây bệnh cũng theo nhiều con đường khác nhau. Một cách tổng quát, các AMP có thể được chia làm hai nhóm dựa vào cơ chế tác động. Nhóm một gọi là nhóm tiêu diệt trực tiếp mầm bệnh (direct killing) bao gồm các AMP tác động lên màng và các AMP hoạt động nội bào, nhóm hai gọi là nhóm điều chỉnh miễn dịch (immune modulation) [2].

#### 2.3.1. Nhóm các AMP tiêu diệt trực tiếp

Nhìn chung, dựa vào cơ chế tác động của các AMP có thể chia làm 2 nhóm: 1) nhóm các AMP tác động lên màng tế bào nhờ vào các trình tự a.a đặc hiệu, cấu trúc bậc hai, sự tích điện, tính phân cực, và thành phần của màng tế bào; 2) nhóm các AMP không tác động lên màng tế bào (Hình 1) [15], [16]. Tuy nhiên, có một số AMP thuộc cả hai nhóm trên [22].

Các AMP nhờ vào điện tích và tính phân cực sẽ tiếp cận với màng tế bào và gắn song song với màng tế bào vi khuẩn. Trên vách tế bào của cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương đều có lớp vách tế bào chứa lipoteichoic acid (LTA) và lipopolysaccharide (LPS) sẽ là đích tác động của các AMP tích điện dương [13], [15]. Sự tương tác của AMP và LPS sẽ làm thay cho mất tính ổn định và thay đổi tính bán thấm của màng tế bào [14], [16]. Sau đó, các đơn vị ưa nước trên AMP được chèn sâu vào lớp đôi phospholipid của màng tế bào vi khuẩn thông qua sự tương tác với các đơn vị ưa nước của màng tế bào [10], [22]. Các AMP gắn vào màng và tạo các lỗ trên màng tế bào gây ra các tổn thương đối với màng và kết quả là làm ly giải tế bào do AMP làm áp suất thẩm thấu nội bào tăng cao [16]. Mô hình tạo lỗ trên màng tế bào của AMP được chia làm bốn nhóm gồm: mô hình thùng gỗ (barrel-stave model), mô hình thảm (carpet-like model), mô hình vòng xuyên (toroidal pore model), và mô hình giống chất tẩy rửa (detergent-like model) [2], [5].

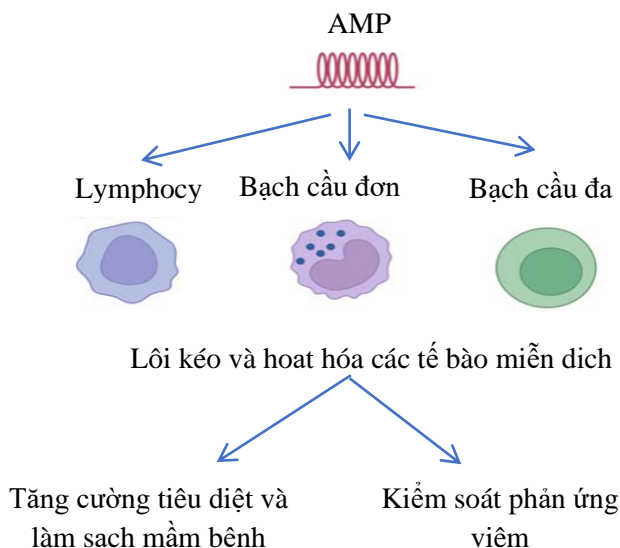
Một vài AMP bỏ qua sự tương tác với màng tế bào và đi xuyên qua màng vào tế bào chất [12], [16], [22]. Các AMP này sẽ khóa các mục tiêu là các quá trình thiết yếu cho sự tồn tại của tế bào vi sinh vật gây bệnh như quá trình sao mã, phiên mã, dịch mã, gấp cuộn protein, phân chia tế bào, tổng hợp vách tế bào [8], [10]. Sự tương tác của các AMP với các đại phân tử sinh học bên trong nguyên sinh chất thường chịu tác động bởi sự tích điện của chúng; chẳng hạn các AMP tích điện dương sẽ có ái lực cao với các phân tử DNA hay RNA do sự tích điện âm của các liên kết phosphodiester (Rima và cs, 2021). Các AMP gắn với sợi đơn hoặc sợi đôi DNA, các enzyme hoặc các protein của quá trình sao mã như

topoisomerase I, gyrase, polymerase...[13], [22]. Các AMP có đích là quá trình tổng hợp protein thường tác động đến sự sinh tổng hợp, vận chuyển và sự sắp xếp của các protein thông qua sự ức chế sự phiên mã, dịch mã, quá trình gắn của hai tiểu đơn vị của ribosome hay sự tổng hợp các a.a [3], [12]. Sự tác động đến quá trình gấp cuộn của protein thông qua sự ức chế các enzyme chaperone như DnaK và GroEF [5], [22]. Một số các AMP lại tác động lên quá trình biến dưỡng của tế bào thông qua việc ức chế hoạt tính của protease như histatin 5 (thuộc họ histatin) ức chế mạnh protease và được tiết nhiều từ cả tế bào chủ và vi sinh vật gây bệnh [5], [26].

Bên cạnh đó, cũng có một số AMP lựa chọn đích tác động vào vách tế bào thay vì màng tế bào hay các con đường nội bào [12], [27]. Lớp peptidoglycan là thành phần quan trọng phân biệt giữa vi khuẩn Gram âm với vi khuẩn Gram dương và chúng không xuất hiện ở eukaryote [26]. Lipid II cư trú mặt trong của màng tế bào và đóng vai trò quan trọng đối sự hình thành lớp peptidoglycan. Lipid II giúp vận chuyển các tiểu đơn vị của peptidoglycan qua màng và polymer hóa ở vách hiện hữu [27]. Các AMP như nisin gắn lên lipid II và khóa quá trình tổng hợp peptidoglycan làm ngăn chặn sự hình thành vách tế bào và tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh [13], [21], [22].

### 2.3.2. Nhóm các AMP điều chỉnh miễn dịch

Một số AMP bảo vệ tế bào chủ thông qua sự điều hòa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch tiếp thu [21]. Sự xâm nhập của mầm bệnh sẽ kích hoạt sự tổng hợp của các AMP dưới sự kiểm soát của các yếu tố phiên mã và các tế bào miễn dịch bẩm sinh gồm tế bào mast, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào tua, tế bào lympho, và bạch cầu hạt (Hình 2) [13], [21]. Mặc dù vậy, vai trò của các AMP đối với hệ miễn dịch vô cùng phức tạp và chưa được hiểu rõ hoàn toàn [13].



Hình 2. Các AMP hoạt động theo cơ chế điều hòa miễn dịch [2]

Các AMP giúp điều chỉnh thành phần các cytokine như TNF, IFN, IL-8, IL-1 và các chemokine qua đó điều chỉnh vi môi trường miễn dịch [2], [8], [13]. Các AMP còn giúp điều hòa các receptor liên quan đến miễn dịch trên bề mặt tế bào như các cytokine receptor, chemokine receptor, các formyl peptide receptor (FRRs), và các toll like receptor (TLRs) [13].

Một số AMP còn là yếu tố giúp thu hút các bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính [21]. Hơn nữa, một số tế bào miễn dịch như đại thực bào và bạch cầu trung tính cũng sản xuất các AMP và chúng là hàng rào đầu tiên ngăn chặn sự xâm nhiễm của vi sinh vật gây bệnh [2].

### III. KẾT LUẬN

Bài viết này giúp cung cấp thông tin cơ bản về định nghĩa, phân loại, cơ chế tác động của các AMP. Mặc dù vẫn còn nhiều hạn chế cần được cải tiến trong việc khám phá cũng như thiết kế lại các AMP để tăng tính hiệu quả, thời gian tồn tại trong cơ thể vật chủ nhưng chúng đã cho thấy những hiệu quả bước đầu. Các AMP có thể được sử dụng để thay thế kháng sinh trong điều trị các bệnh do vi khuẩn nhất là các vi khuẩn đề kháng kháng sinh. Bên cạnh đó, các AMP còn cho thấy hiệu quả đối với khả năng ức chế virus, khối u, miễn dịch... cho thấy đây là đối tượng nghiên cứu được quan tâm trên toàn thế giới.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gaynes R. The discovery of penicillin - new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases*. 2017. 23(5), 849 - 853, doi: 10.3201/eid2305.161556.
2. Mazurkiewicz-Pisarek A., Baran J., Ciach T., 2023, Antimicrobial peptides: challenging journey to the pharmaceutical, biomedical, and cosmeceutical use, *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(10), 9031, doi: 10.3390/ijms24109031.
3. Chen C. H., Lu T. K. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Antibiotics*. 2020. 9(1), 24, doi: 10.3390/antibiotics9010024.
4. Carmona-Rebeiro A. M. Antimicrobial peptides and their assemblies, *Future Pharmacology*. 2023. 3, 763 - 788, doi: 10.3390/futurepharmacol3040047.
5. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi H. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Front. Microbiol.* 2020. 11, 582779, doi: 10.3389/fmicb.2020.582779.
6. Lai S., Zhang Q., Jin L. Natural and man - made cyclic peptide - based antibiotics. *Antibiotics*. 2023. 12, 42, doi: 10.3390/antibiotics12010042.
7. Ben B. R., Ellouzi H., Fouzai K., Asses N., Neffati M., et al. Optimized chemical extraction methods of antimicrobial peptides from roots and leaves of extremophilic plants: *Anthyllis sericea* and *Astragalus armatus* collected from Tunisian desert. *Antibiotics*. 2022. 11, 1302, doi: 10.3390/antibiotics11101302.
8. Rima M., Rima M., Failoun Z., Sabatier J. M., Bechinger B., et al. Antimicrobial peptides: A potent alternative to antibiotics. *Antibiotics*, 10, 1095, doi: 10.3390/antibiotics10091095.
9. Barashkova A. S., và Rogozhin E. A. Isolation of antimicrobial peptides from different plant sources: does a general extraction method exist. *Plant Methods*. 2020. 16, 143, doi: 10.1186/s13007-020-00678-1.
10. Moravej H., Moravej Z., Yazdanparast M., Heiat M., Mirhosseini A., et al. Antimicrobial peptides: features, action, and their resistance mechanisms of bacteria. *Microbial Drug Resistance*. 2018. 24(6), 747 - 767, doi: 10.1089/mdr.2017.0392.
11. 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. *Chem. Soc. Rev.* 2021. 50, 7820, doi: 10.1039/d0cs00729c.
12. Lyu Z., Yang P., Lei J., và Zhao J. Biological function of antimicrobial peptides on suppressing pathogens and improving host immunity. *Antibiotics*. 2023. 12, 1037, doi: 10.3390/antibiotics12061037.

13. Zhang Q. Y., Yan Z. B., Meng Y. M., Hong X. Y., Shao G., et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Med. Res.* 2021. 8, 48, doi: 10.1186/s40779-021-00343-2.
  14. Hoskin D. W., Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. 1778(2), 357 - 375, doi: 10.1016/j.bbame.2007.11.008.
  15. Tornesello A. L., Borrelli A., Buonaguro L., Buonaguro F. M., Tornesello M. L. Antimicrobial peptides as anticancer agents: functional properties and biological activities. *Molecules.* 2020. 25, 2850, doi: 10.3390/molecules25122850.
  16. Zhang C., Yang M. Antimicrobial peptides: from design to clinical application. *Antibiotics.* 2022. 11, 349, doi: 10.3390/antibiotics11030349.
  17. Zhang C., Yang M. The role and potential application of antimicrobial peptides in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2020. 11, 859, doi: 10.3389/fimmu.2020.00859.
  18. Bahar A. A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013. 6(12), 1543 - 1575, doi: 10.3390/ph6121543.
  19. Hotchkiss R. D., Dubos R. J. Fractionation of the bactericidal agent from cultures of a soil *Bacillus.* *J. Biol. Chem.* 1940. 132, 791 - 792, doi: 10.1016/s0021-9258(19)56231-7.
  20. Baradaran M. Current status of peptide medications and the position of active therapeutic peptides with scorpion venom origin. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products.* 2023. 18(1), e134049, doi: 10.5812/jjnpp-134049.
  21. Sadredinamin M., Mehrnejad F., Hosseini P., Doustdar F. Antimicrobial peptides (AMPs). *Novelty in Biomedicine.* 2016. 4(2), 70 - 76, doi: 10.22037/nbm.v4i2.9158.
  22. Hafeez A. B., Jiang X., Bergen P., Zhu Y. Antimicrobial peptides: an update on classifications and databases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(21), 11691, doi: 10.3390/ijms222111691.
  23. Hansen I. K. Ø., Isaksson J., Poth A. G., Hansen K. Ø., Andersen A. J. C., et al. Isolation and characterization of antimicrobial peptides with unusual disulfide connectivity from the colonial ascidian *Synoicum turgens.* *Marine Drugs.* 2020, 18, 51, doi: 10.3390/md18010051.
  24. Decker A. P., Mechesso A., Wang G. Expanding the landscape of amino acid - rich antimicrobial peptides: definition, deployment in nature, implications for peptide design and therapeutic potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(21), 12874, doi: 10.3390/ijms232112874.
  25. Ramazi S., Mohammadi N., Allahverdi A., Khalili E., Abdolmaleki P. A review on antimicrobial peptides databases and the computational tools, *Database,* 2022, baac011, doi: 10.1093/database/baac001.
  26. Le C. F., Fang C. M., Sekaran S. D. Intracellular targeting mechanisms by antimicrobial peptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2027. 61(4), 1098-4804, doi: 10.1128/aac.02340-16.
  27. Vollmer W., Holtje J. V. Morphogenesis of *Escherichia coli.* *Curr. Opin. Microbiol.* 2021. 4(6), 625-633, doi: 10.1016/s1369-5274(01)00261-2.
-