



Иммуногенные липопептиды

А.Н. Белявцев^{1,2}, Л.И. Николаева¹, Н.С. Шастина², В.В. Куприянов³

¹ – ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

² – ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва

³ – ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН», Москва

Контактная информация: Белявцев Александр Николаевич, belyavcev@mirea.ru

Липопротейны и липопептиды представляют собой амфифильные соединения. Липопептиды и их синтетические аналоги обладают биологической активностью *in vivo*: иммуномодулирующей, противоопухолевой, противовирусной, фунгицидной, бактерицидной и адъювантной. Синтетические липопептиды (как аналоги бактериальных) обладают адъювантными свойствами, могут вызывать продукцию цитокинов Th1- и Th2-профиля, усиливать функциональную активность CD8+ Т-клеток памяти и CD4+ Т-клеточную пролиферацию, что послужило причиной их использования при конструировании вакцинных препаратов.

Ключевые слова: свойства и получение липопептидов, адъювантные возможности.

Развитие методов анализа антигенных детерминант и конструирование синтетических пептидных антигенов делает возможным использование их в разработках вакцинных препаратов [5]. Возможно, в дальнейшем вакцинацию можно будет проводить искусственно сконструированными антигенами в комбинации с различными носителями и адъювантами для усиления иммунного ответа. При помощи синтетических пептидов можно вызвать образование мощного В- и Т-клеточного ответа на такие эпитопы, которые обычно при иммунизации цельными вирионами или их нативными антигенами оказываются малоэффективными [6, 8].

Поиск методов борьбы с бактериальными инфекциями стимулировал исследования по изучению строения различных бактерий. В результате был идентифицирован ряд биологически активных соединений и, в частности, бактериальные липопротейны и липопептиды. Бактерии синтезируют разнообразные липопротейны, роль которых в их репродукции еще не полностью изучена. Некоторые липопротейны являются естественными антибиотиками, основной механизм действия которых связан с нарушением функции бактериальных мембран [1, 21]. Установлено, что липопептиды и их синтетические аналоги обладают различной

биологической активностью *in vivo*: иммуномодулирующей, противоопухолевой, противовирусной, фунгицидной, бактерицидной и адъювантной [12, 22, 24, 29].

Липопротеины и липопептиды представляют собой амфифильные соединения, состоящие из более или менее гидрофильной полипептидной части, ковалентно связанной с липофильным фрагментом, содержащим алифатические углеводородные цепи. Поэтому липопротеины и липопептиды могут внедряться в липидный бислой клеточной мембраны и посредством пермеабиллизации локального участка мембраны способствовать проникновению внутрь клетки антигенных пептидов [14]. Липопептиды используются в качестве компонентов синтетических вакцинных препаратов [4, 11, 13, 33, 34].

Иммуногенные липопептиды можно получать разными способами: выделять из бактерий, получать полным химическим синтезом, синтезировать липидные компоненты и соединять их с аналогами фрагментов пептидных антигенов, получать в виде липомодифицированных рекомбинантных белков. Например, рекомбинантные белки, синтезируемые в *Escherichia coli* (*E. coli*), при наличии в своей структуре «липобокса» (последовательность аминокислот, инициирующая присоединение липидного остатка к цистеину) липидируются в процессе экспрессии [4, 10].

Синтез природного антигена, даже с короткой пептидной цепью и липидным фрагментом, многостадийен. Обычно используемые липопептидные конструкции состоят из линейных или разветвленных пептидов, содержащих детерминанты для CD4⁺ и CD8⁺

Т-клеток и/или для В-клеток, которые связываются с липидным фрагментом [32].

Липофильное производное цистеина можно получить из цистина с защищенными функциональными группами путем расщепления дисульфидной связи и дальнейшего присоединения глицеринового остатка к SH-группе цистеина, по которому далее вводятся пальмитиновые остатки [8].

Синтетический липопептид, по одной из схем синтеза, получают путем присоединения липидной части к пептидному фрагменту антигена при помощи пептидной связи, в образовании которой участвуют карбоксильная группа цистеина и аминогруппа N-концевого аминокислотного остатка пептида [31].

При синтезе Pam2Cys два пальмитиновых остатка связываются по гидроксильным группам аллилового эфира N-флуоренилметилоксикарбонил-S-[2,3-дигидрокси-(2R)-пропил]-(R)-цистеина [23], при синтезе Pam3Cys – третий пальмитиновый остаток замещает аминогруппу цистеина после снятия защитной 9-флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) группы.

Вместо цистеина в подобных соединениях можно эффективно использовать также аспарагиновую или янтарную кислоты. Насыщенные, неразветвленные остатки жирных кислот липопептидов могут быть представлены, помимо пальмитиновой кислоты, другими – например, капроновой, пеларгоновой, каприновой, ундекановой, лауриновой, тридекановой, миристиновой, пентадекановой, маргариновой, стеариновой, нонадекановой, арахидиновой и бегеновой кислотами.

Синтез пептидных фрагментов из 7-30 аминокислотных остатков удобнее проводить методом твердофазного синтеза с использованием 9-флуоренилметилоксикарбонильной защитной группы (Fmoc-стратегии). Очистку часто проводят методом гель-фильтрации на сефадексах в уксусной кислоте или более современными видами жидкостной хроматографии – быстрой (FPLC) или высокоэффективной хроматографией под давлением (HPLC).

На рисунке представлены варианты схем строения многовалентных липопептидных антигенных конструкций, использованных при создании кандидатной вакцины против вируса гриппа A/Puerto Rico 8/34 на основе эпитопов гемагглютинина [28].

Один из способов получения липопептидов заключается в культивировании бактерий-продуцентов с последующей ферментацией. Изменяя состав питательной среды, можно направленно регулировать процесс синтеза отдельных липопептидов.

Некоторые липопептиды обладают способностью активировать макрофаги и моноциты. Например, в *Mycoplasma fermentans* экспрессируется немитогенный мембранно-связанный гидрофобный липопептид-2 (MALP-2), активирующий макрофаги и имеющий структуру S-(2,3-бис-ацилоксипропил)

цистеин-GNNDENISFKEK [18]. Возможно, липопептиды, внедряясь в липидный бислой плазматической мембраны клетки, изменяют функции мембранных белков.

Синтетические липопептиды, аналоги N-терминальной части липопро-теина, выделенного из *E. coli*, являются сильными активаторами макрофагов и В-лимфоцитов [20].

Липопептидами также является новая группа антибиотиков, полученных из стрептомицетов, которые проявляют бактерицидную активность, имеют высокую активность в отношении грамположительных бактерий, включая полирезистентные стафилококки и энтерококки, по химическому строению они представляют собой циклические липопептиды [1]. Действие данных липопептидов направлено на формирование канала в клеточной стенке путем необратимого соединения гидрофобной части молекулы липопептида с клеточной мембраной грамположительных бактерий [3].

Пептидный компонент циклических липопептидов может быть устойчив к протеолизу в силу жесткости пептидного цикла и наличия в нем как необычных аминокислот, так и стереоизомеров аминокислот в D-конфигурации. Одним из представителей липопептидных антибиотиков является даптомицин [2].



Рис. Варианты схем строения многовалентных пептидных антигенов с липидной составляющей, представленные в легкой модификации [28]. Обозначение: серым отмечены В-клеточные эпитопы, черным – Т-хелперные эпитопы, К – остаток лизина.

Липопептиды как адъюванты стали активно применяться в конце прошлого столетия [26]. После открытия во второй половине XX века Toll-подобных рецепторов (TLR) и их лигандов стал проявляться механизм действия липопептидов как адъювантов [17]. Некоторые липопептиды бактерий распознаются TLR2 и TLR4, а также TLR1 и TLR6, что зависит от степени ацилирования N-концевого цистеина [25, 30]. Таким образом, липопептиды бактерий могут быть лигандами TLR, вызывать активацию антигенпрезентирующих клеток и влиять на интенсивность Т-клеточного ответа [27]. Существенную роль в активации TLR липопептидами выполняют ди- или триацильные производные S-цистеина на N-конце липопептида, которые являются паттернами патогенности [9, 25].

Синтетические липопептиды (аналоги бактериальных) также обладают адъювантными свойствами, могут вызывать продукцию цитокинов Th1- и Th2-профиля [16, 19], усиливать функциональную активность CD8⁺ Т-клеток памяти и CD4⁺ Т-клеточную пролиферацию [15].

Для оценки протективного потенциала разрабатываемых липопептидных конструкций необходимо развивать легко воспроизводимые стандартизованные методы количественного определения антиген-специфических Т-клеток и изучения их функционального профиля, сформировавшегося после иммунизации [7, 11, 13].

Заключение

Бактериальные липопротеины и липопептиды обладают широким спектром биологических эффектов, среди

которых наиболее значимыми для разработки вакцинных препаратов являются адъювантные свойства. Синтетические липопептиды (аналоги бактериальных) обладают адъювантными свойствами, могут вызывать продукцию цитокинов Th1- и Th2-профиля, усиливать функциональную активность CD8⁺ Т-клеток памяти и стимулировать дифференциацию и пролиферацию CD4⁺ Т-клеток. Использование липидируемых пептидов в структуре рекомбинантных белков, содержащих последовательности антигенных эпитопов патогенных агентов, позволяет создавать самоадъювантные вакцины, формирующие специфический иммунный ответ.

Список литературы

1. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет // Под ред. Юшука Н.Д., Балмасовой И.Л. – М.: Практическая медицина. – 2012. – 232 с.
2. Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин // Клиническая микробиология, антимикробиология и химиотерапия. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 295-313.
3. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – Т. 2. – 447 с.
4. Куприянов В.В., Николаева Л.И., Зыкова А.А., Махновский П.И., Котляров Р.Ю., Равин Н.А. Иммунологические свойства рекомбинантных мозаичных белков на основе антигенов NS4A и NS4B вируса гепатита С // Вопросы вирусологии. – 2018. – № 3. – С. 32-45.
5. Мойса А.А., Колесанова Е.Ф. Синтетические пептидные вакцины // Биомед. химия. – 2011. – Т. 57(1). – С. 14-30.
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 608 с.
7. Ройт А., Брестовф Дж., Мейл Д. Вакцинация // В кн.: Иммунология. – М.: Мир. – 2000. – С. 361-374.
8. Andreansky S.S., Stambas J., Thomas P.J., Xie W., Webby R.J., Doherty P.C. Consequences of immunodominant epitope deletion for minor

- influenza virus-specific CD8+ T-cell responses // J. Virology. – 2005. – V. 79(7). – Pp. 4329-39.
9. **BenMohamed L., Gras-Masse H., Tartar A., Daubersies P., Brahimi K., Bossus M., Thomas A., Druilhe P.** Lipopeptide immunization without adjuvant induces potent and long-lasting B, T helper, and cytotoxic T lymphocyte responses against a malaria liver stage antigen in mice and chimpanzees // Eur. J. Immunol. – 1997. – V. 27(5). – Pp. 1242-1253.
10. **Chen H.-W., Liu S.-J., Liu H.H., Kwok Y., Lin C.L., Lin L.H., Chen M.Y., Tsai J.P., Chang L.S., Chiu F.F., Leng C.H., Chen H.W.** A novel technology for the production of a heterologous lipoprotein immunogen in high yield has implications for the field of vaccine design // Vaccine. – 2009. – V. 27. – Pp. 1400-09.
11. **Chiang C.Y., Pan C.H., Chen M.Y., Hsieh C.H., Tsai J.P., Liu H.H., Liu S.J., Chong P., Leng C.H., Chen H.W.** Immunogenicity of a novel tetravalent vaccine formulation with four recombinant lipidated dengue envelope protein domain IIIs in mice // Sci. Rep. – 2016. – V. 6. – P. 30648. doi: 10.1038/srep30648.
12. **Chong H., Xue J., Xiong S., Cong Z., Ding X., Zhu Y., Liu Z., Chen T., Feng Y., He L., Guo Y., Wei Q., Zhou Y., Qin C., He Y.** A lipopeptide HIV-1/2 fusion inhibitor with highly potent *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* antiviral activity // J. Virol. – 2017. – V. 91(11). – pii: e00288-17. doi: 10.1128/JVI.00288-17.
13. **Chong P., Huang J.H., Leng C.H., Liu S.J., Chen H.W.** Recombinant lipoproteins as novel vaccines with intrinsic adjuvant // Adv. protein chem. struct. biol. – 2015. – V. 99. – Pp. 55-74. doi: 10.1016/bs.apcsb.2015.03.003.
14. **Gentil G.P., Ho N.I., Chiodo F., Meeuwenoord N., Ossendorp F., Overkleef H.S., van der Marel G.A., Filippov D.V.** Synthesis and evaluation of fluorescent Pam3Cys peptide conjugates // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 26(15). – Pp. 3641-45. doi: 10.1016/j.bmcl.
15. **Ghielmetti M., Zwicker M., Ghielmetti T., Simon M.M., Villiger P.M., Padovan E.** Synthetic bacterial lipopeptide analogs facilitate naive CD4+ T cell differentiation and enhance antigen-specific HLA-II-restricted responses // Eur. J. Immunol. – 2005. – V. 35(8). – Pp. 2434-42.
16. **Infante-Duarte C., Kamradt T.** Lipopeptides of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins induce Th1 phenotype development in alphabeta T-cell receptor transgenic mice // Infect. Immun. – 1997. – V. 65(10). – Pp. 4094-99.
17. **Kaufmann A., Mührladt P.F., Gerns D., Sprenger H.** Induction of cytokines and chemokines in human monocytes by Mycoplasma fermentans-derived lipoprotein MALP-2 // Infect. Immun. – 1999. – V. 67(12). – Pp. 6303-08.
18. **Kiura K., Kataoka H., Yasuda M., Inoue N., Shibata K.-I.** The diacylated lipopeptide FSL-1 induces TLR2-mediated Th2 responses // FEMS Immunol. & Medical Microbiol. – 2006. – V. 48(1). – Pp. 44-55.
19. **Lex A., Wiesmüller K.H., Jung G., Bessler W.G.** A synthetic analogue of *Escherichia coli* lipoprotein, tripalmitoyl pentapeptide, constitutes a potent immune adjuvant // J. Immunol. – 1986. – V. 137(8). – Pp. 2676-81.
20. **Maget-Dana R., Ptak M., Peypoux F., Michel G.** Pore-forming properties of iturin A, a lipopeptide antibiotic // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – V. 815(3). – Pp. 405-409.
21. **Meena K.R., Kanwar S.S.** Lipopeptides as the antifungal and antibacterial agents: applications in food safety and therapeutics // Biomed. Res. Int. – 2015. – V. 2015. – article ID 473050. – 9 p. doi: 10.1155/2015/473050.
22. **Metzger J.W., Wiesmüller K.-H., Jung G.** Synthesis of N-Fmoc protected derivatives of S-(2,3-dihydroxypropyl)-cysteine and their application in peptide synthesis // Int. J. Pep. Protein. Res. – 1991. – V. 38. – Pp. 545-554.
23. **Mührladt P.F., Kieß M., Meyer H., Süßmuth R., Jung G.** Isolation, structure elucidation, and synthesis of a macrophage stimulatory lipopeptide from mycoplasma fermentans acting at picomolar concentration // J. Exp. Med. – 1997. – V. 185. – Pp. 1951-58.
24. **Ozinsky A., Underhill D.M., Fontenot J.D., Hajjar A.M., Smith K.D., Wilson C.B., Schroeder L., Aderem A.** The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – V. 97. – Pp. 13766-71.
25. **Reitermann A., Metzger J., Wiesmüller K.H., Jung G., Bessler W.G.** Lipopeptide derivatives of bacterial lipoprotein constitute potent immune adjuvants combined with or covalently coupled to antigen or hapten // Biol. Chem. Hoppe Seyler. – 1989. – V. 370(4). – Pp. 343-52.
26. **Revets H., Pynaert G., Grooten J., De Baetselier P.** Lipoprotein I, a TLR2/4 ligand modulates Th2-driven allergic immune responses // J. Immunol. – 2005. – V. 174(2). – Pp. 1097-1103.

27. *Samayoa L., Diaz-Mitoma F., Azizi A.* Characterization of a branched lipopeptide candidate vaccine against influenza A/Puerto Rico 8/34 which is recognized by human B and T-cell immune responses // *Virlogy J.* – 2011. – V. 8. – Pp. 309-329.
28. *Stein U., Bergmann S., Scheffer G.L., Scheper R.J., Royer H.D., Schlag P.M., Walther W.* YB-1 facilitates basal and 5-fluorouracil-inducible expression of the human major vault protein (MVP) gene // *Oncogene.* – 2005. – V. 24. – Pp. 3606-18.
29. *van Bergenhenegouwen J., Kraneveld A.D., Rutten L., Garssen J., Vos A.P., Hartog A.* Lipoproteins attenuate TLR2 and TLR4 activation by bacteria and bacterial ligands with differences in affinity and kinetics // *BMC Immunol.* – 2016. – V. 17(1). – Pp. 42-52.
30. *Wilkinson B.L., Malins L.R., Chun C.K., Payne R.J.* Synthesis of MUC1-lipopeptide chimeras // *Chem. Commun. (Camb.).* – 2010. – V. 46(34). – Pp. 6249-51.
31. *Zeng W., Chua B.Y., Grollo L., Jackson D.* Structural requirement for the agonist activity of the TLR2 ligand Pam2Cys // *Amino Acids.* – 2010. – V. 39(2). – Pp. 471-80.
32. *Zeng W., Ghosh S., Lau Y.F., Brown L.E., Jackson D.C.* Highly immunogenic and totally synthetic lipopeptides as self-adjuvanting immunocontraceptive vaccines // *J. Immunol.* – 2002. – V. 169. – Pp. 4905-12.
33. *Zeng W., Horrocks K.J., Robevska G., Wong C.Y., Azzopardi K., Tauschek M., Robins-Browne R.M., Jackson D.C.* A modular approach to assembly of totally synthetic self-adjuvanting lipopeptide-based vaccines allows conformational epitope building // *J. Biol. Chem.* – 2011. – V. 286. – Pp.12944-51.
4. *Kupriyanov V.V., Nikolaeva L.I., Zyкова A.A., Mahnovskij P.I., Kotlyarov R.Yu., Ravin N.A.* Immunologicheskie svoystva rekombinantnykh mozaichnykh belkov na osnove antigenov NS4A i NS4V virusa gepatita C [Immunological properties of recombinant mosaic proteins based on NS4A and NS4B antigens of the hepatitis C virus]. *Voprosy virusologii [Questions of Virology]*. 2018. No. 3. Pp. 32-45. (In Russian).
5. *Mojsa A.A., Kolesanova E.F.* Sinteticheskie peptidnye vakciny [Synthetic peptide vaccines]. *Biomed. himiya [Biomedical Chemistry]*. 2011. T. 57(1). Pp. 14-30. (In Russian).
6. *Petrov R.V., Haitov R.M.* Immunogeny i vakciny novogo pokoleniya [Immunogens and vaccines of new generation]. Moscow: GEHOTAR-Media. 2011. 608 p. (In Russian).
7. *Roit A., Brostoff J., Meil D.* Vakcinaciya [Vaccination]. V kn.: *Immunologiya* [In the book: Immunology]. Moscow: Mir. 2000. Pp. 361-374. (In Russian).
8. *Andreansky S.S., Stambas J., Thomas P.J., Xie W., Webby R.J., Doherty P.C.* Consequences of immunodominant epitope deletion for minor influenza virus-specific CD8+ T-cell responses. *J. Virology.* 2005. V. 79(7). Pp. 4329-39.
9. *BenMohamed L., Gras-Masse H., Tartar A., Daubersies P., Brahimi K., Bossus M., Thomas A., Druilhe P.* Lipopeptide immunization without adjuvant induces potent and long-lasting B, T helper, and cytotoxic T lymphocyte responses against a malaria liver stage antigen in mice and chimpanzees. *Eur. J. Immunol.* 1997. V. 27(5). Pp. 1242-1253.
10. *Chen H.-W., Liu S.-J., Liu H.H., Kwok Y., Lin C.L., Lin L.H., Chen M.Y., Tsai J.P., Chang L.S., Chiu F.F., Leng C.H., Chen H.W.* A novel technology for the production of a heterologous lipoprotein immunogen in high yield has implications for the field of vaccine design. *Vaccine.* 2009. V. 27. Pp. 1400-09.
11. *Chiang C.Y., Pan C.H., Chen M.Y., Hsieh C.H., Tsai J.P., Liu H.H., Liu S.J., Chong P., Leng C.H., Chen H.W.* Immunogenicity of a novel tetravalent vaccine formulation with four recombinant lipidated dengue envelope protein domain IIIs in mice. *Sci Rep.* 2016. V. 6. P. 30648. doi: 10.1038/srep30648.
12. *Chong H., Xue J., Xiong S., Cong Z., Ding X., Zhu Y., Liu Z., Chen T., Feng Y., He L., Guo Y.* [Medical microbiology, virology and immunology]. Moscow: GEHOTAR-Media. 2010. V. 2. 447 p. (In Russian).

References

1. Antibiotiki i protivoinfekcionnyj immunitet [Antibiotics and anti-infectious immunity]. Ed. by Yushchuk N.D., Balmasova I.L. Moscow: Prakticheskaya medicina. 2012. 232 p. (In Russian).
2. *Dekhnich A.V., Danilov A.I.* Daptomicin [Daptomicin]. *Klinicheskaya mikrobiologiya, antimikrobiologiya i himioterapiya* [Clinical microbiology, antimicrobiology and chemotherapy]. 2010. V. 12. No. 4. Pp. 295-313. (In Russian).
3. *Zverev V.V., Bojchenko M.N.* Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya

- Wei Q., Zhou Y., Qin C., He Y.* A lipopeptide HIV-1/2 fusion inhibitor with highly potent *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* antiviral activity. *J. Virol.* 2017. V. 91(11). pii: e00288-17. doi: 10.1128/JVI.00288-17.
13. *Chong P., Huang J.H., Leng C.H., Liu S.J., Chen H.W.* Recombinant lipoproteins as novel vaccines with intrinsic adjuvant. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2015. V. 99. Pp. 55-74. doi: 10.1016/bs.apcsb.2015.03.003.
14. *Gentile G.P., Ho N.I., Chiodo F., Meeuwenoord N., Ossendorp F., Overkleef H.S., van der Marel G.A., Filippov D.V.* Synthesis and evaluation of fluorescent Pam3Cys peptide conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26(15). Pp. 3641-45. doi: 10.1016/j.bmcl.
15. *Ghielmetti M., Zwicker M., Ghielmetti T., Simon M.M., Villiger P.M., Padovan E.* Synthetic bacterial lipopeptide analogs facilitate naive CD4+ T cell differentiation and enhance antigen-specific HLA-II-restricted responses. *Eur. J. Immunol.* 2005. V. 35(8). Pp. 2434-42.
16. *Infante-Duarte C., Kamradt T.* Lipopeptides of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins induce Th1 phenotype development in alphabeta T-cell receptor transgenic mice. *Infect. Immun.* 1997. V. 65(10). Pp. 4094-99.
17. *Kaufmann A., Muhlradt P.F., Gerns D., Sprenger H.* Induction of cytokines and chemokines in human monocytes by *Mycoplasma fermentans*-derived lipoprotein MALP-2. *Infect. Immun.* 1999. V. 67(12). Pp. 6303-08.
18. *Kiura K., Kataoka H., Yasuda M., Inoue N., Shibata K.-I.* The diacylated lipopeptide FSL-1 induces TLR2-mediated Th2 responses. *FEMS Immunol. & Medical. Microbiol.* 2006. V. 48(1). Pp. 44-55.
19. *Lex A., Wiesmüller K.H., Jung G., Bessler W.G.* A synthetic analogue of *Escherichia coli* lipoprotein, tripalmitoyl pentapeptide, constitutes a potent immune adjuvant. *J. Immunol.* 1986. V. 137(8). Pp. 2676-81.
20. *Maget-Dana R., Ptak M., Peypoux F., Michel G.* Pore-forming properties of iturin A, a lipopeptide antibiotic. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985. V. 815(3). Pp. 405-409.
21. *Meena K.R., Kanwar S.S.* Lipopeptides as the antifungal and antibacterial agents: applications in food safety and therapeutics. *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. article ID 473050. 9 p. doi: 10.1155/2015/473050.
22. *Metzger J.W., Wiesmüller K.-H., Jung G.* Synthesis of N-Fmoc protected derivatives of S-(2,3-dihydroxypropyl)-cysteine and their application in peptide synthesis. *Int. J. Pep. Protein. Res.* 1991. V. 38. Pp. 545-554.
23. *Mühlradt P.F., Kieß M., Meyer H., Süßmuth R., Jung G.* Isolation, structure elucidation, and synthesis of a macrophage stimulatory lipopeptide from *mycoplasma fermentans* acting at picomolar concentration. *J. Exp. Med.* 1997. V. 185. Pp. 1951-58.
24. *Ozinsky A., Underhill D.M., Fontenot J.D., Hajjar A.M., Smith K.D., Wilson C.B., Schroeder L., Aderem A.* The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. Pp. 13766-71.
25. *Reitermann A., Metzger J., Wiesmüller K.H., Jung G., Bessler W.G.* Lipopeptide derivatives of bacterial lipoprotein constitute potent immune adjuvants combined with or covalently coupled to antigen or hapten. *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* 1989. V. 370(4). Pp. 343-352.
26. *Revets H., Pynaert G., Grooten J., De Baetselier P.* Lipoprotein I, a TLR2/4 ligand modulates Th2-driven allergic immune responses. *J. Immunol.* 2005. V. 174(2). Pp. 1097-1103.
27. *Samayoa L., Diaz-Mitoma F., Azizi A.* Characterization of a branched lipopeptide candidate vaccine against influenza A/Puerto Rico 8/34 which is recognized by human B and T-cell immune responses. *Virlogy J.* 2011. V. 8. Pp. 309-329.
28. *Stein U., Bergmann S., Scheffer G.L., Scheper R.J., Royer H.D., Schlag P.M., Walther W.* YB-1 facilitates basal and 5-fluorouracil-inducible expression of the human major vault protein (MVP) gene. *Oncogene.* 2005. V. 24. Pp. 3606-18.
29. *van Bergenhenegouwen J., Kraneveld A.D., Rutten L., Garssen J., Vos A.P., Hartog A.* Lipoproteins attenuate TLR2 and TLR4 activation by bacteria and bacterial ligands with differences in affinity and kinetics. *BMC Immunol.* 2016. V. 17(1). Pp. 42-52.
30. *Wilkinson B.L., Malins L.R., Chun C.K., Payne R.J.* Synthesis of MUC1-lipopeptide chimeras. *Chem. Commun. (Camb.).* 2010. V. 46(34). Pp. 6249-51.
31. *Zeng W., Chua B.Y., Grollo L., Jackson D.* Structural requirement for the agonist activity of

- the TLR2 ligand Pam2Cys. *Amino Acids*. 2010. V. 39(2). Pp. 471-80.
32. Zeng W., Ghosh S., Lau Y.F., Brown L.E., Jackson D.C. Highly immunogenic and totally synthetic lipopeptides as self-adjuncting immunocontraceptive vaccines. *J. Immunol.* 2002. V. 169. Pp. 4905-12.
33. Zeng W., Horrocks K.J., Robevska G., Wong C.Y., Azzopardi K., Tauschek M., Robins-Browne R.M., Jackson D.C. A modular approach to assembly of totally synthetic self-adjuncting lipopeptide-based vaccines allows conformational epitope building. *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. Pp. 12944-51.

Immunogenic lipopeptides

A.N. Belyavtsev, L.I. Nikolaeva, N.S. Shastina, V.V. Koupriyanov

Lipoproteins and lipopeptides are amphiphilic compounds. Lipopeptides and their synthetic analogs possess biological activities *in vivo*, so as immunomodulating, antitumor, antiviral, fungicidal, bactericidal and adjuvant activities. Synthetic lipopeptides (as bacterial analogs) have adjuvant properties, they can cause the production of Th1- and Th2-cytokines, enhance the functional activity of CD8+ T-memory cells and CD4+ T-cell proliferation, which has led to using lipopeptides in the design of vaccine preparations.

Key words: properties and production of lipopeptides, adjuvant ability.