

УДК 543.645.6

С. Л. Тихонов, Н. В. Тихонова*Уральский государственный аграрный университет**(г. Екатеринбург)***ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПЕПТИДЫ: ХАРАКТЕРИСТИКА И
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

Эффективность противораковых пептидов зависит от аминокислотной последовательности, вторичных структур, суммарного заряда, амфипатичности, способности к олигомеризации и высокой стабильности сыворотки. Несмотря на отсутствие четких стандартов проектирования противораковых пептидов, улучшенное понимание взаимосвязей структуры и активности, усиленное инновационными молекулярными представлениями и передовыми вычислительными подходами, может предоставить ценные инструменты для их продвижения к промышленному производству и применению.

Ключевые слова: *противораковые пептиды, механизм действия, характеристика, перспективы применения*

Сергей Леонидович Тихонов – доктор технических наук, профессор, Уральский государственный аграрный университет. 620075, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42. E-mail: tihonov75@bk.ru

Наталья Валерьевна Тихонова – доктор технических наук, профессор, Уральский государственный аграрный университет. 620075, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42. E-mail:

**Encapsulation of a Biopeptide to Ensure Stability Under the Action of
Peptidases**

The effectiveness of anti-cancer peptides depends on the amino acid sequence, secondary structures, total charge, amphipathy, ability to oligomerize and high

stability of serum. Despite the lack of clear standards for the design of anticancer peptides, an improved understanding of the interrelationships of structure and activity, enhanced by innovative molecular concepts and advanced computational approaches, can provide valuable tools for their advancement to industrial production and application.

Keywords: *anticancer peptides, mechanism of action, characteristics, application prospects*

Sergey Tikhonov – Doctor of Technical Sciences, Professor, Ural State Agrarian University. Russian Federation, Yekaterinburg, Karla Liebknecht str., 42.
E-mail: tihonov75@bk.ru

Natalia Tikhonova – Doctor of Technical Sciences, Professor, Ural State Agrarian University. Russian Federation, Yekaterinburg, Karla Liebknecht str., 42.
E-mail: kaf.zooing@urgau.ru.

Для цитирования:

Тихонов С. Л., Тихонова Н. В. Противораковые пептиды: характеристика и перспективы применения // Аграрное образование и наука. 2023. № 4. С. 9.

Пептиды представляют собой небольшие биоактивные белки, состоящие из 10-100 аминокислотных единиц, которые выполняют различные биохимические роли в организме [Taveira, Carvalho, Rodrigues 2016]. Они связаны пептидными связями, которые образуются в результате дегидратации и конденсации. Применение пептидов в медицине было впервые предложено в 1922 году благодаря использованию инсулина, выделенного из поджелудочной железы животных, при лечении сахарного диабета 1 типа. На сегодняшний день более 600 пептидов были применены в клинических и доклинических исследованиях, из которых 60 были одобрены в качестве лекарственных средств [Lau, Dunn 2018; Fuchs, Grisoni, Kossenjans etc.

Некоторые пептиды используют для лечения рака, такие пептиды называют противораковые пептиды (АРП).

Цель исследований – дать характеристику противораковых пептидов и определить перспективы применения.

Материалы и методы. Для комплексной характеристики противораковых пептидов использованы литературные источники и известные базы данных.

Результаты исследований. Большинство АРП имеют α -спиральную конформацию; например, ВМАР-27 и ВМАР-28 оба имеют эту конформацию и оба являются производными кателицидина крупного рогатого скота с продемонстрированной противоопухолевой активностью против лейкоза аминокислотных остатков соответственно, где первые 18 остатков от их NH_2 -концов образуют амфипатические α -спирали, в то время как остальные остатки образуют гидрофобные хвосты, что является решающим признаком их цитотоксической активности [McManus, Otvos, Hoffmann etc. 1999]. Другим примером является Р18, где было показано, что его α -спиральный COOH -конец отвечает за селективную противоопухолевую активность в отношении раковых клеток человека, включая лейкоз Jurkat Т, хронический миелоидный лейкоз K562 и клетки рака молочной железы MDA-MB-361 без гемолитических эффектов [Kim, Nahm, Lee etc. 2001].

Вторым по распространенности геометрическим расположением АРП являются конформации β -листов [Schweizer 2009]. Такую конформацию принимают дефензины, которые представляют собой группу богатых Cys- и Arg близкородственных АРП, содержащих от 29 до 45 аминокислотных остатков [Lehrer, Lichtenstein, Ganz 1993]. Пептиды нейтрофильных клеток человека HNP 1, 2 и 3 представляют собой α -дефензины, первоначально очищенные из азурофильных гранул нейтрофилов [Fruitwala, El-Naccache,

типов рака, включая промоноцитарную клеточную линию миелоидного лейкоза человека U937, эритролейкозную клеточную линию человека K562 и лимфобластоидные В-клетки IM-9 и WIL-2. Лактоферрицин - это еще один АРП, принимающий конформацию β -листа, которая получается в результате пепсин-опосредованного гидролиза молока млекопитающих [Szyk, Wu, Tucker

В наших исследованиях доказана противоопухолевое действие *in vitro* в отношении клеточной линии крысиной глиомы С6 (первичная опухоль головного мозга крыс). Установлено, что нативный пептид, выделенный из ферментативного гидролизата молозива коров оказывает цитотоксический эффект на опухолевые клетки [Тихонов, Тихонова 2022].

Вывод. АРП показали многообещающие результаты как в качестве диагностических, так и терапевтических инструментов с точки зрения эффективности и специфичности. АРП, играют особую терапевтическую роль, расширяя наши возможности в молекулярном нацеливании. Высокая стоимость крупномасштабного производства АРП, их восприимчивость к протеолитическому расщеплению и опасения по поводу использования определенных АРП с последовательностями. Эффективность АРП зависит от их последовательностей, вторичных структур, суммарного заряда, амфипатичности, способности к олигомеризации и высокой стабильности сыворотки. Несмотря на отсутствие четких стандартов проектирования АРП, улучшенное понимание взаимосвязей структуры и активности, усиленное инновационными молекулярными представлениями и передовыми вычислительными подходами, может предоставить ценные инструменты для продвижения АРП к промышленному производству и применению.

Список литературы

Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted Immune Functions of Human Defensins and Underlying Mechanisms // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019. No. 88. P. 163–172.

Fuchs J.A., Grisoni F., Kossenjans M. etc. Lipophilicity Prediction of Peptides and Peptide Derivatives by Consensus Machine Learning // *MedChemComm* 2018. No 9. P. 1538–1546

Kim Y., Hahm K.S., Lee D. etc. Antibacterial, Antitumor and Hemolytic Activities of α -Helical Antibiotic Peptide, P18 and Its Analogs. J. // *Pept. Res.* 2001. No. 58. P. 504–514

Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic Peptides: Historical Perspectives, Current Development Trends, and Future Directions // *Bioorg. Med. Chem.* 2018. No. 26. P. 2700–2707.

Lehrer R.I., Lichtenstein A.K., Ganz T. Defensins: Antimicrobial and Cytotoxic Peptides of Mammalian Cells. // *Annu. Rev. Immunol.* 1993.

McManus A.M., Otvos L., Hoffmann R. etc. Conformational Studies by NMR of the Antimicrobial Peptide, Drosocin, and Its Non-Glycosylated Derivative: Effects of Glycosylation on Solution Conformation // *Biochemistry.* 1999. No. 38. P. 705–714.

Risso A., Zanetti M., Gennaro, R. Cytotoxicity and Apoptosis Mediated by Two Peptides of Innate Immunity // *Cell. Immunol.* 1998, No 189. P. 107–115

Schweizer F. Cationic Amphiphilic Peptides with Cancer-Selective Toxicity // *Eur. J. Pharmacol.* 2009.

Szyk A., Wu Z., Tucker K. etc. Crystal Structures of Human α -Defensins HNP4, HD5, and HD6 // *Protein Sci.* 2006. No.15. P. 2749–2760

Taveira G.B., Carvalho A.O., Rodrigues R. etc. Thionin-like Peptide from *Capsicum annum* Fruits: Mechanism of Action and Synergism with Fluconazole against *Candida* Species *Applied Microbiology* // *BMC Microbiol.* 2016. No. 16.

Yang S., Lee C.W., Kim H.J. etc. Structural Analysis and Mode of Action of

B

A

P

Тихонов С. Л., Тихонова Н. В. Функциональное исследование противоопухолевых природных пищевых пептидов // Дальневосточный аграрный вестник. 2022. Т. 16. № 4. С. 122 – 130.

Рецензент: Воронин Б. А. Уральский ГАУ, г. Екатеринбург