

Противоопухолевый потенциал мелиттина и возможности его клинического применения.

Научный руководитель – Лушникова Анна Александровна

Кирпиченко Мария Валерьевна

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: kirpichenkomara@yandex.ru

Основной компонент пчелиного яда мелиттин – это амфифильный катионный пептид с линейной α -спиральной структурой молекулы, состоящей из 26 аминокислотных остатков. Экспериментально доказана антивирусная, иммуномодулирующая/противовоспалительная, антибактериальная активности мелиттина *in vitro* и *in vivo*. Большое внимание уделяется сейчас исследованию противоопухолевого потенциала мелиттина. **Цель работы.** Анализ цитотоксичности и механизмов противоопухолевой активности мелиттина на панели линий опухолевых клеток. **Результаты.** С помощью МТТ-теста на панели клеточных линий рака молочной железы MCF-7, гепатосаркомы Huh-7, глиобластомы U-87. Выявлена высокая цитотоксичность мелиттина, с подавлением выживаемости этих клеток до 10% -12% по сравнению с нормальными фибробластами кожи (контроль). Однако, в опытах *in vivo* отмечен частичный гемолиз эритроцитов и цитотоксичность мелиттина в отношении лимфоцитов и ряда других нормальных клеток. Это связано с взаимодействием положительно заряженных аминокислот с билипидным слоем клеточной мембраны, что индуцирует формирование в ней множества пор и последующий цитолиз до 20% клеток. Индуцированный мелиттином механизм гибели опухолевых клеток связан с активацией каспаз 3, 8 и 9, транспорта ионов Ca^{2+} и сигнального пути САМКII-ТАК1-JNK/p38, что приводит к апоптозу этих клеток. В то же время, наблюдается снижение экспрессии фактора транскрипции NF-kB и подавление активности Bcl-2, COX-2, что также усиливает апоптоз. В настоящее время обнаружена противоопухолевая активность мелиттина в отношении рака молочной железы, печени, лейкоза, рака легкого, меланомы, рака простаты и т.д. Моделирование взаимодействий мелиттина (лиганд) с ключевыми клеточными белками (мишени) выявило ряд высоких значений оценочной функции (scores > 8 по модулю). Для преодоления цитотоксичности мелиттина в отношении нормальных клеток, разрабатываются его молекулярные модификации и конъюгаты с антителами к рецепторам на поверхности клеток-мишеней, конъюгаты модифицированного мелиттина с лекарственными препаратами, полученные с помощью различных линкеров (SS, GSG), **Выводы.** Биоактивность мелиттина способствует разработке новых препаратов, перспективных для терапии бактериальных и вирусных инфекций, рака, нейродегенеративных расстройств и целого ряда других заболеваний.