



УДК 577.112.(088+017)::616-006

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИРОДНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

© 2016 г. С. В. Баландин*, А. А. Емельянова*, М. Б. Калашникова*,
В. Н. Кокряков**, ***, О. В. Шамова**, ***, Т. В. Овчинникова*.*#

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

**Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12

***Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Поступила в редакцию 08.06.2016 г.

Принята к печати 11.07.2016 г.

Несмотря на успехи последних лет, достигнутые в разработке методов лечения онкологических заболеваний, по-прежнему актуальной остается одна из главных проблем этой области медицины — развитие резистентности к применяемым в настоящее время химиотерапевтическим агентам, объясняемое клональной микроэволюцией опухолевой ткани. Данные многочисленных публикаций, посвященных исследованию катионных антимикробных пептидов (АМП) как молекулярных факторов системы врожденного иммунитета, свидетельствуют о том, что эти вещества обладают значительным терапевтическим потенциалом и могут рассматриваться в качестве претендентов на роль не только антимикробных, но и противоопухолевых лекарственных средств нового типа. АМП характеризуются разнообразием механизмов цитотоксического действия, которые могут приводить как к некрозу, так и апоптозу клеток-мишеней. В основе этих эффектов лежит селективное взаимодействие с мембранами опухолевых клеток, сходными по ряду структурных и физиологических признаков с мембранами микроорганизмов. Обнаружено также, что АМП могут ингибировать рост опухолей, нарушая формирование её сосудистой сети. Как и антимикробная активность, противоопухолевое действие АМП может быть усилено модулированием защитных функций организма. Описанные свойства АМП дают надежду на получение на их основе новых лекарственных средств, способных преодолеть резистентность опухолевых клеток.

Ключевые слова: антимикробные пептиды, защитные пептиды, врожденный иммунитет, противоопухолевые средства, апоптоз, некроз.

DOI: 10.7868/S0132342316060026

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из основных причин человеческой смертности в современном мире. К числу главных факторов стремительного распространения рака в последнем столетии относят неблагоприятные демографические и экологические изменения, произошедшие в этот период. Повышение средней продолжительности жизни людей, в значительной мере обусловленное успехами медицины в борьбе с инфекционными заболеваниями, привело к тому, что возрос удельный вес заболеваний старшего возраста. Немалую роль сыграло изменение

питания и образа жизни, а также загрязнение окружающей среды канцерогенными веществами. В мире наблюдается тенденция к повышению уровня смертности от развития злокачественных новообразований: в 2002 г. он составил 6.7 млн человек, в 2008 г. — 7.6 млн, в 2012 г. — 8.2 млн, в 2015 г. — 8.7 млн. В 2002 г. рак был диагностирован у 10.9 млн. человек, в 2008 году этот показатель возрос до 12.7 млн, в 2012 г. — до 14.1 млн [1–3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, при сохранении текущих тенденций к 2030 г. онкологические заболевания будут уносить ежегодно 13 миллионов человеческих жизней [4]. Современные методы лечения рака — хирургия, химиотерапия, лучевая и гормональная терапия — не приводят к ремиссии более чем в половине случаев. Серьезную угрозу для тех, кто

Сокращения: АМП — антимикробные пептиды, МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

Автор для связи (тел.: +7 (495) 336-44-44; факс: +7 (495) 336-43-33; эл. почта: ovch@ibch.ru).

успешно прошел курс лечения, представляют рецидивы опухолеобразования.

Эффективность большинства используемых в клинической медицине противоопухолевых препаратов недостаточна. Далеко не все онкологические заболевания чувствительны к химиотерапии. Существенными недостатками химиотерапевтического подхода являются развитие резистентности опухолевых клеток, а также токсичность многих антираковых препаратов для здоровых клеток. Механизм действия цитостатиков (алкилирующих агентов, антиметаболитов и др.) – наиболее широко используемых в настоящее время противораковых препаратов, направлен на подавление роста быстро делящихся клеток. Однако вследствие того, что высокая скорость деления характерна не только для клеток опухолей, но и для некоторых нормальных клеток, например клеток эпителиальных тканей и красного костного мозга, цитостатическая терапия сопровождается такими побочными эффектами как иммуносупрессия, анемия, алоpecia, воспаление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, а также создает риск малигнизации здоровых клеток. Самая серьезная проблема среди поздних осложнений лечения – возникновение вторичных опухолей у пролеченных больных. Наиболее значительна корреляция между применением алкилирующих агентов, особенно в сочетании с облучением, и возникновением вторичных лейкозов.

Механизмы развития резистентности к противоопухолевым средствам сходны с механизмами, обеспечивающими устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: создание барьеров на пути лекарства внутрь клетки, модификация структуры молекул-мишеней и метаболических каскадов (в первую очередь, блокирование запуска апоптоза пораженных болезнью клеток), инактивация молекул лекарства, репарация поврежденных структур, активный выброс действующего вещества из опухолевой клетки с помощью эффлюксных насосов [5].

В свете вышесказанного чрезвычайно актуальной является проблема разработки противоопухолевых препаратов селективного действия, не вызывающих формирования резистентности со стороны клеток-мишеней. Примечателен тот факт, что более четверти новых лекарственных средств, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) за последние несколько лет, это средства для терапии онкологических заболеваний [6]: 12 из 39 в 2012 г., 9 из 27 в 2013 г., 7 из 41 в 2014 г., 14 из 45 в 2015 г. Среди кандидатов на роль противоопухолевых средств нового поколения рассматриваются белки и пептиды системы врожденного иммунитета человека и животных [7].

К числу ключевых компонентов иммунной системы относятся эндогенные антимикробные пептиды (АМП). В настоящее время известно несколько тысяч природных АМП [8, 9], большинство из которых – рибосомально синтезируемые молекулы, состоящие из 12–50 а.о., отличающиеся высоким содержанием основных остатков аргинина и лизина и обладающие амфифильными свойствами. По своей структуре АМП условно подразделяют на три группы: 1) цистеин-содержащие пептиды, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями; 2) линейные α -спиральные пептиды; 3) линейные пептиды, обогащенные остатками определенных аминокислот [10]. АМП могут проявлять антибиотическую активность в отношении бактерий, одноклеточных грибов, простейших, оболочечных вирусов. Высокий уровень экспрессии генов АМП характерен для клеток эпителиальных тканей и иммунной системы. Механизм прямого антимикробного действия, как правило, связан с нарушением целостности мембраны клетки-мишени, однако в ряде случаев основан на специфическом взаимодействии с молекулами на поверхности или внутри клетки. Кроме того, эндогенные АМП могут играть роль медиаторов иммунной системы (иммуномодуляторов), проявляя хемотаксическую активность, осуществляя рекрутирование фагоцитов, стимулируя выработку цитокинов [7].

Первым АМП, для которого было показано наличие противоопухолевой активности, был α -спиральный магайнин из кожи лягушки *Xenopus laevis* [11]. В дальнейшем подобная активность была обнаружена у ряда АМП линейной и циклической структуры. В табл. 1 собраны краткие сведения о наиболее известных представителях АМП, проявляющих противоопухолевую активность. На сегодняшний день известно около 200 природных АМП с противоопухолевой активностью [8, 9]. Механизмы их цитотоксического действия мало изучены. Некоторые АМП эффективно лизируют как опухолевые, так и нормальные клетки млекопитающих, в то время как другие демонстрируют избирательность в отношении малигнизированных клеток [12]. К первой группе можно отнести, в частности, мелиттин из яда пчелы *Apis mellifera* [13], дефенсины [14], кателицидин человека LL-37 [15]. Во вторую группу входят цекропины насекомых [16], магайнины из кожи лягушек [17], МРІ из яда осы *Polybia paulista* [18] и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Исследование процессов, протекающих при добавлении АМП к культурам опухолевых клеток, показывает, что наиболее частой причиной цитотоксичности является повреждение цитоплазматической мембраны клетки-мишени, при-

Таблица 1. Природные АМП, обладающие противоопухолевой активностью (приведены по алфавиту)

№	АМП	Источник	Структура*	Активность**	Механизм действия***	Ссылки****
1	Бревинин-2R (brevinin-2R)	Секрет кожных желез лягушки <i>Rana ridibunda</i>	25 а.о., 2 Cys, α -спираль KLKLNFAKGVQAQSLLNKASCKLSGQC	Jurkat, ВJAB, SW742, L929, A549, MCF-7	Аси	[19]
2	Гепцидин ТН1-5 (hepcidin ТН1-5)	Печень рыбы <i>Oreochromis mossambicus</i>	25 а.о., 8Cys, $\beta\beta$ GIKCRFCCGCTPGICGVCCRF-NH ₂	HeLa, HT1080, HepG2	А (в низких дозах), N (в высоких дозах)	[20]
3	Гомезин (gomesin)	Гемоциты паука <i>Acanthoscurria gomesiana</i>	18 а.о., 4Cys, $\beta\beta$ ZCRRLCYKQRCVTCRGR-NH ₂	SH-SY5Y	N	[21]
4	Дермасептин В2 (dermaserpin В2)	Секрет кожных желез древесной лягушки <i>Phyllomedusa bicolor</i>	33 а.о., α -спираль GLWSKIKEVGEAAKAAKAAKAAAGALGAVSEAV-NH ₂	DU145, LNCaP, PC3, MDA-MB-231, Raji	N	[22]
5	α -Дефенсины (defensins) HNP-1 HNP-2 HNP-3	Нейтрофилы человека	30 а.о., 6 Cys, $\beta\beta\beta$ ACYCRIPACIAGERRYGTICYQRLWAFCC 29 а.о., 6 Cys, $\beta\beta\beta$ CYCRIPACIAGERRYGTICYQRLWAFCC 30 а.о., 6 Cys, $\beta\beta\beta$ DCYCRIPACIAGERRYGTICYQRLWAFCC	А-498, 786-0, 769P, ACHN, TW-33 Raji, MOLT-4, U937, IM-9, K562, WIL-2, MOT K562, Hep22a	N N N	[23] [24-26] [27]
6	α -Дефенсины (defensins) NP-1 NP-2	Нейтрофилы кролика <i>Oryctolagus cuniculus</i>	Тестиروвали смесь 33 а.о., 6 Cys, $\beta\beta\beta$ VVCACRRALCLPRERRAGFCRIRIHPCLCRR 33 а.о., 6 Cys, $\beta\beta\beta$ VVCACRRALCLPLERRAGFCRIRIHPCLCRR	Raji, MOLT-4, U937, IM-9, K562, WIL-2 K562, Hep22a	N N	[24] [27]
7	Лактоферрицин В (lactoferricin В)	Молоко коровы <i>Bos taurus</i>	25 а.о., 2Cys, $\beta\beta$ FKRRRWQRWMMKKGAPSIKCVRRRAF	Jurkat, Raji, CCRF-CEM, MDA-MB-231, MDA-MB-435, MCF-7, Colo-35, HT-29 THP-1 Kelly	Аи N	[28, 29] [30] [31]

Таблица 1. Продолжение

№	АМП	Источник	Структура*	Активность**	Механизм действия***	Ссылки****
8	Магайнин-1 (magainin-1)	Секрет кожных желез лягушки <i>Xenopus laevis</i>	23 а.о., α -спираль GIGKFLHSAGKFGKAFVGEIMKS	HL-60	Ai	[32]
9	Магайнин-2 (magainin-2)	Секрет кожных желез лягушки <i>Xenopus laevis</i>	23 а.о., α -спираль GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	RT4, 647V, 486P	N (?)	[11, 33, 34]
10	Мелиттин (melittin)	Яд пчелы <i>Apis mellifera</i>	26 а.о., α -спираль GIGAILKVLSTGLPALISWIKRKRQE	U937 LNCaP, DU145, PC-3 SKOV-3, PA-1	Ai Ai Ae	[35] [36] [37]
11	Пардаксин (pardaxin)	Секрет кожных желез рыбы <i>Pardachirus marmoratus</i>	33 а.о., α -спираль GFFALIPKIISSPLFKTLSSAVGSALSSSGGQE	HT1080 MN-11 HeLa	Ai Ai Ae	[38] [39] [40]
12	Плевроцидины (pleurocidins) NRC-03 NRC-07	Секрет кожных желез рыбы <i>Pleurocetes americanus</i>	26 а.о., α -спираль GRRKRKWLRRIGKGVKIIGGAALDHL-NH ₂ 25 а.о., α -спираль RWGKWFKKATHVGHVGVKAAALTAYL-NH ₂	MDA-MB-231, MDA-MB-468, SKBR-3, T47-D, MCF-7, 4T1, U266, KMS11, RPMI-8226, MOPC	N + A (?)	[41, 42]
13	Протегрин I (protegrin I)	Лейкоциты свиньи <i>Sus scrofa</i>	18 а.о., 4 Cys, $\beta\beta$ RGGRLCYRRRRFCVGR-NH ₂	K562, U937, A549, A-431, HL-60, MG63 Hep22a	N (?)	[43]
14	Тахиплезин (tachyplesin)	Гемоциты мечехвоста <i>Tachypleus tridentatus</i> (Природный)	17 а.о., 4Cys, $\beta\beta$ KWCFRVCYRGICVYRRCR-NH ₂	HL-60	Ai	[27] [44]
15	Цекропин (cecropin)	Гемолимфа мухи <i>Musca domestica</i>	39 а.о., α -спираль GWLKKGKIKIERVGHTRDATIQTIGVAQQAANVAATLK-NH ₂	BEL-7402	Ae	[45]
16	Цекропин А (cecropin A)	Гемолимфа тутового шелкопряда <i>Hyalophora cecropia</i>	37 а.о., α -спираль KWKLFKIKIEKVGQNIIRDGIKAGPAVAVVWQATQIAK-NH ₂	HL-60 RT4, 647V, J82, 486P	Aci N	[46] [16]
17	Цекропин В (cecropin B)	Гемолимфа тутового шелкопряда <i>Hyalophora cecropia</i>	35 а.о., α -спираль KWVFKKIEKMGRIIRNGIVKAGPAIVLGEAKAL-NH ₂	RT4, 647V, J82, 486P 4T1, MDA-MB-231	N Ai	[16] [47]

Таблица 1. Окончание

№	АМП	Источник	Структура*	Активность**	Механизм действия***	Ссылки****
18	Эпинесцидин-1 (epinescidin-1)	Лейкоциты рыбы <i>Epinephelus coioides</i>	21 а.о., α-спираль GFIFHPIIKGLFNAGKMIHGLV-NH ₂	HT1080, A549, HeLa, U937, HepG2, U937	N (?)	[48]
19	ВМАР-28	Нейтрофилы коровы <i>Bos taurus</i>	27 а.о., α-спираль GGLRSLGRKILRAWKKYG-NH ₂	U937, K562	Ai	[50]
20	hCAP109-135	Фрагмент LL-37 (№ 21)	27 а.о., α-спираль FRSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLY	SAS-H1	Aci	[51]
21	LL-37	Нейтрофилы и эпителиоциты человека	37 а.о., α-спираль LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLYPRTE	Jurkat, HeLa	Aci	[52]
22	MPI-1	Яд осы <i>Polybia paulista</i>	14 а.о., α-спираль, C-глютамин (модифицирован) IDWKLLDAAKQIL-S-NH ₂	HEPG-2, PC-3, EJ	N (?)	[53]
23	Polybia-MPI	Яд осы <i>Polybia paulista</i>	14 а.о., α-спираль IDWKLLDAAKQIL-NH ₂	PC-3, Btu87, EJ, K562, K562/ADM, L1210, HL-60	N (?) N	[18] [54]
24	SALF (shrimp anti-lipopolysaccharide factor)	Гемоциты креветки <i>Penaeus monodon</i>	24 а.о., 2Cys Ac-ECKFTVKPYLKRFRQVYKGRMWSP-NH ₂	HeLa	Ai	[55]

* Указаны элементы первичной и пространственной структуры: длина цепи в аминокислотных остатках (а.о.), число остатков цистеина (nCys), число и порядок расположения α-спиральных и β-складчатых фрагментов, наличие C-концевой амидной группы (-NH₂), N-концевой пироглутамата (Z), ацетилированной N-концевой аминокислоты (Ac-).

** Приведены данные об активности в отношении следующих клеточных линий: 4T1 – рак молочной железы мыши, 486P – рак мочевого пузыря, 647V – рак мочевого пузыря, 769-0 – рак почки, 769-P – рак почки, A-431 – эпидермоидная карцинома, A549 – рак легких, A-498 – рак почки, ACHN – рак почки, BEL-7402 – рак печени, ВJAB – В-клеточная лимфома, Btu87 – рак мочевого пузыря, Colo-35 – рак толстой кишки, CCRF-CEM – Т-клеточный лейкоз, DU145 – рак простаты, EJ – рак мочевого пузыря, HeLa – рак шейки матки; HepG2 – рак печени, Hep22a – трансформированные гепатоциты мыши, HL-60 – промиелоцитарный лейкоз, HT1080 – фибросаркома, HT-29 – рак толстой кишки, J82 – рак мочевого пузыря, Jurkat – Т-клеточный лейкоз, IM-9 – множественная миелома, K562 – эритроидный лейкоз, K562/ADM – адриамицин-резистентный эритроидный лейкоз, Kelly – нейробластома, KMS11 – множественная миелома, L929 – фибросаркома мыши, L1210 – лейкоз мыши, LNCaP – рак простаты, MCF-7 – рак молочной железы, MDA-MB-231 – рак молочной железы, MDA-MB-468 – рак молочной железы, MG63 – остеосаркома, MOL-4 – Т-клеточный лейкоз, MOT – Т-клеточный лейкоз, MN-11 – фибросаркома мыши, PA-1 – рак яичников, PC-3 – рак простаты, Raji – В-клеточная лимфома, RPMI-8226 – множественная миелома, RT4 – рак мочевого пузыря, SAS-H1 – рак слизистой ротовой полости, MOPC – множественная миелома мыши, SH-SY5Y – нейробластома, SKBR-3 – рак молочной железы, SKOV-3 – рак яичников, SW742 – рак толстой кишки, T47-D – рак молочной железы, TNP-1 – моноцитарный лейкоз, TW-33 – рак почки, U266 – множественная миелома, U937 – тимоцитарная лимфома, WIL-2 – почечный сфероцитоз.

*** Сокращения: A – апоптоз; Ac – внешний путь апоптоза; Ai – внутренний путь апоптоза; Ac1 – внутренний каспаза-независимый путь апоптоза; N – некроз; знаком вопроса (?) отмечены предположительные данные.

**** Приведены ссылки на ключевые экспериментальные работы.

водящее к некрозу [56]. Мембранолитический эффект АМП в этом случае развивается по механизмам, аналогичным действию этих веществ на мембраны микроорганизмов. Второй распространенный механизм достижения противоопухолевого эффекта – индукция процесса апоптоза, который может развиваться по внутреннему (митохондриальному) либо по внешнему (рецептор-опосредованному) пути [57]. Наиболее простым аналитическим методом, позволяющим различить некроз и апоптоз клеток, является их окрашивание конъюгированным с флуорофором (чаще всего с FITC) аннексином V и йодидом пропидия. Первый взаимодействует с фосфатидилсеринем, появление которого на внешней поверхности мембраны служит ранним маркером апоптоза. Второй связывается с ядерной ДНК, доступ к которой получает после разрушения мембран клеток, подвергшихся некрозу. Апоптоз подтверждают, детектируя повышенный уровень экспрессии генов каспаз, а также используя флуорогенные и хромогенные субстраты каспаз.

Отдельно стоит рассмотреть механизмы не прямой противоопухолевой активности АМП, заключающиеся в ингибировании роста сосудистой сети опухоли, а также в модулировании врожденной системы противоопухолевой защиты организма. Некоторые пептиды способны проявлять свой эффект, реализуя не один, а несколько различных механизмов действия, как это было показано на примере β -шпилечных АМП лактоферрицина В [29, 31, 58], тахиплезина из гемоцитов мечехвоста *Tachypleus tridentatus* [59–61], гомезина из гемоцитов паука *Acanthoscurria gomesiana* [21, 62, 63].

Известные в настоящее время факты не позволяют делать обобщенных выводов о связи между структурой АМП и действием по тому или иному механизму. Доминирующий механизм в каждом конкретном случае может зависеть от концентрации пептида, а также от физиологических особенностей клеточной линии. Так, гепцидин тилипии *Oreochromis mossambicus* TH1-5 ингибирует пролиферацию клеток линий гепатоцеллюлярной карциномы, фибросаркомы и рака шейки матки, вызывая апоптоз в низких дозах и некроз в высоких [20]. Кателицидин hCAP18/LL-37, выполняющий множество функций в человеческом организме, способен вызывать апоптоз одних опухолевых линий и стимулировать рост других [64].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ КЛЕТКИ-МИШЕНИ

Нарушение целостности мембран может происходить за счет образования обособленных каналов или пор либо за счет дезинтеграции липидного бислоя по одному из “непоровых” механизмов [65]. Данные модели изначально были предложены

для объяснения антимикробного действия пептидов, однако впоследствии их начали применять и в исследованиях противоопухолевой активности этих веществ. Для описания противоопухолевых эффектов АМП, вызывающих лизис опухолевых клеток, чаще всего используют модели цилиндрической [66] или тороидальной [67] пор и “ковровую” модель [68]. Во всех трех случаях на первом этапе происходит адсорбция катионных молекул АМП на отрицательно заряженной поверхности мембраны клетки-мишени и их последующее частичное погружение в липидный слой. Молекулы АМП, обладающие достаточной гидрофобностью, внедряются глубже в слой жирнокислотных “хвостов” липидов и образуют цилиндрические пептидные или тороидальные пептид-липидные олигомерные комплексы, в результате чего формируются каналы, внутренняя поверхность которых выстлана гидрофильными аминокислотными остатками АМП, а также (в случае тороидальной поры) полярными головками липидов [69].

По-видимому, далеко не все АМП могут образовывать трансмембранные поры, чаще наблюдается разрушение мембраны по детергент-подобному “ковровому” механизму. В этом случае молекулы пептида накапливаются в поверхностном слое мембраны, увеличивая ее положительную кривизну. Накопление пептида в мембране приводит к появлению в ней тороидальных разрывов. Когда концентрация пептида достигает порогового значения, начинается лизис мембраны и формирование липид-пептидных мицелл. Данная модель способна объяснить мембранолитическое действие α -спиральных АМП с длиной полипептидной цепи менее 20 а.о., недостаточной для образования трансмембранных пор – к ним относятся ауреин 1.2, цитропин 1.1 и многие другие пептиды из кожи земноводных [70]. Однако нельзя исключать вероятности того, что короткие пептиды могут пронизывать мембрану в виде димеров [71].

Помимо перечисленных выше, в литературе встречаются описания еще ряда моделей, объясняющих нарушение проницаемости мембран, на которых мы не будем останавливаться [72–76].

Механизмы мембранотропного действия АМП характеризуются отсутствием стереоспецифичности, как было показано в экспериментах с химически синтезированными *D*-энантиомерами магайнинов [33, 77], мелиттина [78], цекропина, андроктонины [79]. Лизис опухолевых клеток под действием АМП развивается быстро, иногда за считанные минуты [11]. При микроскопическом исследовании проявляются такие признаки некроза, как конденсация хроматина, набухание, дегенерация цитоплазмы и матрикса митохондрий, образование пузырей на поверхности клеточной

мембраны и высвобождение содержимого клетки во внеклеточное пространство.

Примером АМП, обладающего селективной мембранолитической активностью в отношении клеток опухолей, может служить α -спиральный пептид МР1 из яда осы *Polybia paulista*, ингибирующий пролиферацию клеток разных видов лейкоза, рака простаты и мочевого пузыря и вызывающий некроз, но проявляющий низкую токсичность по отношению к нормальным фибробластам [18, 54]. МР1 вызывает нарушение целостности мембраны, обусловленное, по всей вероятности, формированием пор. α -Спиральные АМП цекропины А и В насекомых разрушают цитоплазматическую мембрану клеток рака мочевого пузыря, вызывают лизис опухолей *in vivo* и *in vitro* [16]. Их мембранолитические свойства зависят от наличия амфифильного *N*-концевого участка молекулы [80].

Оценка изменений трансмембранного потенциала опухолевых клеток при добавлении магайнина-2, антимикробного пептида из кожи шпорцевой лягушки *Xenopus leavis*, и его синтетических аналогов с использованием флуоресцентных зондов показала, что эти пептиды подавляют опухолевый рост путем формирования ионных каналов в клеточной мембране [11]. В низких концентрациях магайнина могут действовать в соответствии с “ковровой” моделью [81]. Было показано, что характер действия магайнинов на мембраны прокариотических и эукариотических клеток принципиально различается. В частности, в мембране бактерии *Bacillus megaterium* магайнин-2 формирует поры диаметром 2.8 нм, а в мембранах клеток яичника китайского хомячка СНО-К1 – поры диаметром 23 нм [82]. При этом магайнины практически нетоксичны для нормальных клеток человека – эритроцитов, фибробластов, лимфоцитов [33].

Одним из предполагаемых механизмов противоопухолевого действия мелиттина является повреждение цитоплазматической мембраны с образованием цилиндрических пор [66]. Кроме того, мембранолитическая активность мелиттина может быть связана с активацией эндогенных фосфолипаз А2 и D [83–85].

С нарушением целостности цитоплазматической мембраны связано и противоопухолевое действие α -дефенсинов человека HNP-1, -2 и -3 [25, 26]. Повреждение мембран эукариотических клеток α -дефенсинами сопровождается падением трансмембранного потенциала и может приводить к быстрой клеточной гибели по пути некроза [23]. Некрозом, вызванным лизисом цитоплазматической мембраны, объясняется основной эффект лактоферрицина В при действии на клетки фибросаркомы мыши и нейробластомы человека [31, 86], а также цитотоксичность гомезина и катели-

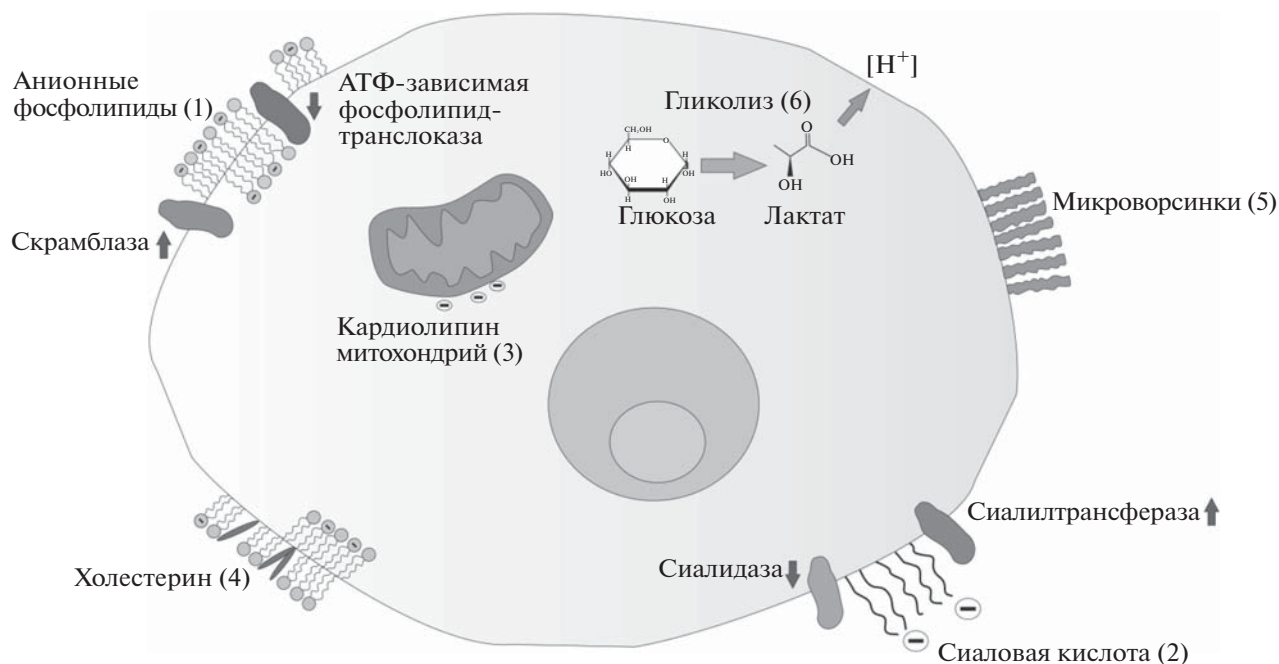
цидина LL-37 в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий [62, 87].

Взаимодействие АМП с цитоплазматической мембраной опухолевой клетки не всегда завершается лизисом последней [88]. В ряде случаев оно лишь приводит к транслокации пептида в цитоплазму, что открывает ему доступ к внутриклеточным мишеням, в частности, позволяя активировать внутренний путь апоптоза (см. ниже).

СЕЛЕКТИВНОСТЬ МЕМБРАНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Способность АМП с разной эффективностью взаимодействовать с мембранами нормальных и опухолевых клеток основана на различиях в составе мембранных липидов и связанных с мембраной полисахаридов, в распределении отрицательно заряженных компонентов, в величине трансмембранного потенциала, удельной поверхности и вязкости (текучести) липидного бислоя, в значении рН внеклеточной среды [7, 56, 65] (рисунок). На селективность мембранолитического действия влияют и характеристики самих молекул АМП, такие как заряд, гидрофобность и гидрофобный момент, равный векторной сумме гидрофобности аминокислотных остатков. Эти зависимости неоднородны и определяют конформационными особенностями каждого конкретного пептида. Принято считать, что увеличение доли гидрофобных остатков и гидрофобного момента обычно сопровождается усилением мембранолитических свойств и одновременно ведет к потере селективности [89].

В отличие от нормальных клеток эукариот, на внешней стороне мембран которых находятся преимущественно цвиттерионные липиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, сфингомиелин), опухолевые клетки, подобно прокариотам, экспонируют повышенное количество (в 3–11 раз, в зависимости от клеточной линии) отрицательно заряженного фосфатидилсерина, что повышает аффинность к ним катионных АМП [90–92]. Предполагается, что удержание фосфатидилсерина на внутренней стороне липидного бислоя в норме поддерживается за счет активности АТР-зависимой аминокислототрансферазы. Асимметрия мембраны может нарушаться под действием кальций-зависимой скрамблазы, запускающей процесс спонтанного обмена липидов между монослоями [93, 94]. Появление фосфатидилсерина на поверхности клетки, характерное для многих типов опухолей, может служить маркером злокачественного процесса [95]. В здоровом организме клетки, экспонирующие на своей поверхности фосфатидилсерин, распознаются макрофагами [96] и дендритными клетками [97], запускающими апоптоз.



Особенности строения опухолевой клетки, обуславливающие селективность действия АМП. Экспонирование отрицательно заряженного фосфатидилсерина (1) на внешней поверхности цитоплазматической мембраны является результатом активации скрамблаз и инактивации АТФ-зависимой фосфолипидтранслоказы. Избыточное сialiрование (2) мембранных гликопротеинов и гликолипидов является следствием большей разветвленности олигосахаридных цепей, а также роста активности сиалилтрансфераз и, в меньшей степени, снижения активности сиалидаз. Отрицательный заряд наружной митохондриальной мембраны (3), облегчающий запуск внутреннего пути апоптоза, связан с высоким содержанием в ней анионных фосфолипидов (кардиолипина). Восприимчивость липидного бислоя к встраиванию молекул АМП возрастает в результате уменьшения вязкости, происходящего из-за снижения содержания холестерина (4). Локальное уменьшение вязкости может также происходить из-за концентрирования большей части холестерина в липидных рафтах. Площадь поверхности клеточной мембраны, доступной для взаимодействия с АМП, повышается за счет образования микроворсинок (5). Снижение pH внеклеточной среды в результате образования молочной кислоты в процессе гликолиза может способствовать активации богатых гистидином АМП (6).

Было показано, что цитотоксическая активность антибактериального пептида NK-2, нетоксичного по отношению к нормальным кератиноцитам и обладающего низкой гемолитической активностью, коррелирует с количеством экспонированных молекул фосфатидилсерина на поверхности клеток различных видов лейкемии: клетки с самым низким содержанием фосфатидилсерина наименее восприимчивы к действию пептида [98]. С различиями в распределении фосфатидилсерина между липидными монослоями у нормальных и злокачественных клеток связывают также избирательность действия на опухолевые клетки α -спирального пептида МР1 [54].

Известно, что фенотип опухолевых клеток характеризуется измененным профилем гликозилирования, главной причиной которого является дисбаланс в уровне экспрессии различных гликозилтрансфераз [99]. Отличие от нормальных клеток может заключаться в усиленном ветвлении и укорочении *N*- и *O*-гликозильных цепей, в увеличении содержания остатков сиаловых кислот. Все это может приводить к изменению адгезионных свойств клеток, снижению их “заметности” для

иммунной системы, нарушению путей передачи внутрь клетки сигналов пролиферации и дифференцировки. Остатки сиаловых кислот в составе гликопротеинов и гликолипидов являются дополнительными носителями отрицательного заряда на поверхности опухолевых клеток. Изменение гликозилирования и суперэкспрессия трансмембранных *O*-гликозилированных муцинов часто наблюдается при карциноме молочной железы [100–102]. Избыточное сialiрование поверхностных молекул, по-видимому, коррелирует с метастатическим потенциалом опухоли, обеспечивая ее защиту от клеток иммунной системы и облегчая процесс инвазии путем модуляции адгезионных свойств [103, 104]. Известны факты, указывающие на то, что наличие остатков сиаловых кислот делает опухолевые клетки более чувствительными к катионным пептидам, однако в целом этот вопрос мало изучен [105].

Значительный вклад в повышение доли отрицательно заряженных групп на поверхности опухолевых клеток вносят протеогликаны, углеводная часть которых включает большое количество сульфатных групп. Эти высокомолекулярные со-

единения, являющиеся главными компонентами межклеточного матрикса, могут служить “ловушками” для катионных пептидов. Некоторые опухолевые линии характеризуются измененным уровнем экспрессии и сульфатирования протеогликанов [106]. Имеются сведения о том, что гепарансульфат затрудняет доступ β -спилечного АМП лактоферрина к поверхности опухолевых клеток [107, 108]. Однако той же группой исследователей было установлено, что небольшие мембранолитические фрагменты этого АМП в присутствии гепарансульфата не теряют активности и даже могут повышать ее [109].

Причиной повышенной избирательности действия гистидин-содержащих мембранолитических АМП по отношению к опухолевым клеткам могут быть более низкие значения рН внеклеточной среды в солидных опухолях по сравнению с нормальными тканями [65]. Закисление может происходить в условиях недостаточного кровоснабжения вследствие накопления молочной кислоты, образующейся в процессе гликолиза [110], хотя данный процесс, вероятно, не единственная причина этого явления [111]. При значениях рН < 6.0 гистидин-содержащие пептиды приобретают дополнительный положительный заряд, что приводит к повышению мембранолитической активности и лизису клеток, локализованных в опухоли [112, 113].

Мембраны опухолевых клеток отличаются от нормальных не только наличием повышенного количества отрицательно заряженных компонентов, но, зачастую, и меньшей вязкостью, т.е. более низкой плотностью упаковки липидов, что делает мембрану более уязвимой и подверженной встраиванию молекул амфифильных АМП [56]. Это отличие может объясняться уменьшением суммарного содержания холестерина в бислое либо неравномерным его распределением. При этом участки с более низким содержанием холестерина могут становиться мишенью для АМП [114, 115]. Было показано, что мембраны, содержащие большое количество холестерина, устойчивы к действию α -спирального АМП цекропина [116]. На вязкость мембраны также влияет соотношение остатков насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Пониженная вязкость клеточных мембран характерна для таких опухолей, как лимфома, легочная карцинома и нейрональные опухоли [117–119]. В то же время, в мембранах клеток опухолей молочной железы и простаты наблюдается высокое содержание холестерина, препятствующего литическому действию АМП [115].

Важной морфологической особенностью опухолевых клеток является формирование на их поверхности множества микроворсинок [12]. Увеличение площади поверхности мембраны создает условия для связывания большего числа молекул

АМП. Именно этим отличием опухолевых клеток от нормальных объясняют более высокую цитолитическую активность цекропина В в отношении клеток миелоцитарного лейкоза KG-1 и карциномы желудка AGS по сравнению с неопухолевой линией фибробластов и эритроцитами [120].

ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА

Апоптоз — механизм запрограммированной клеточной гибели, призванный контролировать пролиферацию клеток и возникающий в ответ на повреждение ДНК или воздействие на клетку стрессовых факторов. При апоптозе происходит сморщивание мембран, конденсация и фрагментация ядра и цитоплазмы, образование апоптотических телец, которые в организме элиминируются макрофагами и другими фагоцитами. Существуют два основных пути апоптоза в клетках млекопитающих: внутренний митохондриальный и внешний, ассоциированный с рецепторами клеточной гибели [121]. АМП чаще всего запускают внутренний путь апоптоза.

Внешний путь апоптотической гибели — рецептор-зависимый. Сигнальные молекулы клеточной гибели, такие как Fas-лиганд и фактор некроза опухолей TNF, распознаются рецепторами клеточной гибели FasR и TNFR на поверхности цитоплазматической мембраны. Образовавшийся комплекс взаимодействует с инициаторной прокаспазой-8 и активирует ее. Каспаза-8 может запускать эффекторные каспазы или способствовать активации митохондриального пути апоптоза [122]. Примером активации внешнего пути апоптоза может служить действие антилиполисахаридного фактора из гемоцитов креветки *Penaeus monodon* (SALF) на клетки рака шейки матки HeLa, опосредованное рецептором клеточной гибели и транскрипционным фактором NF- κ B [55].

Внутренний путь апоптоза связан с повреждением мембран митохондрий [123]. Некоторые АМП проникают через клеточную мембрану, не нарушая ее барьерной функции, однако, перейдя в цитоплазму, повреждают мембрану митохондрий. Митохондрии несут избыточный отрицательный заряд на поверхности внутренней мембраны, обусловленный высоким содержанием кардиолипинов. В митохондриях различных клеточных линий меланомы наблюдалось также высокое содержание фосфатидилсерина [124]. Аномально высокие значения трансмембранного потенциала митохондрий опухолевых клеток делают их более уязвимыми к действию АМП [125].

Нарушение целостности митохондрии ведет к высвобождению цитохрома *c* из межмембранного пространства органеллы в цитоплазму, что, в свою очередь, вызывает олигомеризацию фактора активации апоптотической протеазы (АРАФ-1). В цито-

золе образуется комплекс цитохрома *c*, прокаспазы-9 и олигомеризованного АРАФ-1, называемый апоптосомой. При этом активируется инициаторная каспаза-9, которая, вслед за тем, активирует эффекторные каспазы-3 и -7. Последние взаимодействуют с широким спектром внутриклеточных субстратов. В результате дальнейших реакций ингибируется поли(ADP-рибоза)-полимераза-1 (PARP-1), отвечающая за репарацию ДНК. Активируется CAD (активируемая каспазами дезоксирибонуклеаза), вызывающая деградацию ДНК. Эффекторные каспазы расщепляют белки ламин А и фодрин, являющиеся необходимыми компонентами ядерного и цитоплазматического скелета [122]. Активацией апоптоза по внутреннему пути объясняются, в частности, противоопухолевые эффекты α -спирального АМП магайнина-1, проявляемые в отношении клеток промиелоцитарного лейкоза HL-60 [32], а также действие лактоферрицина В на клетки лейкемии, рака молочной железы, нейробластомы [28–31]. Известно также, что магайнин-2 может взаимодействовать с мембраной изолированных митохондрий [126].

Деполаризация внутренней мембраны митохондрий и высвобождение цитохрома *c* под действием АМП может происходить не только вследствие лизиса митохондриальных мембран, но и за счет повреждения клеточной мембраны, в результате которого из окружающей среды в клетку поступает большое количество ионов Ca^{2+} . Последние являются физиологическими эффекторами митохондриальных пор (permeability transition pore, РТР), пронизывающих внутреннюю мембрану митохондрий и пропускающих молекулы массой до 1500 Да [127]. Открытие пор приводит к набуханию митохондрий, разрушению наружной митохондриальной мембраны и выходу цитохрома *c* в цитоплазму [128]. Именно таким представляется основной механизм действия линейного пептида ВМАР-28 из лейкоцитов быка на активно метаболизирующие клетки лейкемии человека U937 и K562 [50]. ВМАР-28 состоит из α -спирального *N*-концевого и гидрофобного *C*-концевого участков, причем наличие последнего является обязательным для проявления пептидом его цитотоксичности. Повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} опосредовано действие гомезина на клетки нейробластомы и феохромоцитомы [21], эритролейкемии K562 [63], а также на неопухолевые клетки СНО [129]. Вероятно, таким же образом можно объяснить действие α -дефенсинов, которые, попадая внутрь клеток и вызывая нарушение внутриклеточных процессов, в ряде случаев индуцируют апоптоз клеток-мишней [130]. Так, α -дефенсины HNP-1, -2 и -3 вызывают гибель лейкемических клеток Jurkat, сопровождающуюся повышением активности каспаз-3 и -7 и выходом цитохрома *c* из митохондрий.

Проницаемость наружной мембраны митохондрии регулируют белки семейства Bcl-2, среди которых известны как активаторы (Bak, Bax и Bid), так и ингибиторы (Bcl-2, Bcl-xL) апоптоза [131]. При исследовании влияния цекропина-P17 (производного цекропина В) на клетки рака печени HepG-2 наряду с активацией каспаз-3 и -9 было обнаружено повышение уровня экспрессии гена *bax* и ингибирование экспрессии гена *bcl-2* [132].

Активация апоптоза может происходить и без участия вышеперечисленных каспаз. В роли медиаторов каспаза-независимого апоптоза выступают митохондриальные белки: эндонуклеаза G, сериновая протеаза HtrA2, апоптоз-индуцирующий фактор AIF [133–135]. HtrA2 расщепляет белки цитоскелета, внутренней и наружной митохондриальных мембран. AIF и эндонуклеаза G отвечают за фрагментацию ДНК и раннюю конденсацию хроматина. Некоторые АМП могут быть инициаторами этого пути апоптоза. Так, при добавлении раствора цекропина А – антимикробного пептида из гемолимфы шелкопряда *Hyalophora cecropia*, к культуре клеток промиелоцитарной лейкемии HL-60 отсутствовали признаки повреждения клеточных и лизосомальных мембран и наблюдались признаки, характерные для апоптоза: генерация активных форм кислорода, фрагментация ДНК, перемещение фосфатидилсерина на внешнюю сторону мембраны. При добавлении цекропина А в концентрации 20–40 мкМ наблюдался подъем активности каспазы-3, сменявшийся спадом при увеличении концентрации пептида. При этом активность каспаз-8 и -9 не детектировалась, что дало авторам основание для вывода о каспаза-независимом пути апоптоза [46].

Аналогичный вывод был сделан при исследовании механизма апоптотической гибели клеток карциномы слизистой ротовой полости под действием фрагмента пептида LL-37 (аминокислотные остатки 6–32) [51]. В этом случае происходила деполаризация митохондриальных мембран, но повышение активности каспазы-9 не детектировалось. Еще одним примером каспаза-независимого апоптоза может служить действие α -дефенсинов HNP-1 и -3 на культуру клеток карциномы легкого человека A-549, приводящее к повышению уровня цитохрома *c* без изменения активности каспаз-3 и -7 [136].

Под действием АМП могут одновременно включаться разные пути запрограммированной клеточной гибели, как было показано на примере эпинецидина-1 из окуня *Epinephelus coioides*, ингибирующего пролиферацию клеток лейкемии человека U937 [49]. Для некоторых АМП, таких как гегурины (gaegurins) из кожи лягушки *Rana rugosa*, путь активации апоптоза к настоящему времени не установлен [137].

АНТИАНГИОГЕНЕЗ

Образование новых сосудов (ангиогенез) – многосторонний процесс, включающий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [138, 139]. Ангиогенез важен для роста, инвазии и метастазирования солидных опухолей, которым необходимы питательные вещества, кислород, а также выведение продуктов их метаболизма. Множество факторов участвуют в обеспечении ангиогенеза опухолей, в том числе фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PLGF), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиогенин (Ang) [121]. Некоторые АМП могут проявлять антиангиогенный эффект, нарушая взаимодействие между факторами роста и их рецепторами. Так, α -дефенсины человека HNP-1 и -3, предположительно, препятствуют процессу неоваскуляризации в процессе развития опухоли, ингибируя $\alpha_5\beta_1$ интегрин-зависимую миграцию и адгезию клеток эндотелия к фибронектину в ответ на их стимуляцию фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) [140]. Кроме того, HNP-1 и -3 путем индукции апоптоза ингибируют VEGF-индуцированную пролиферацию эндотелиоцитов.

Лактоферрицин В продемонстрировал способность ингибировать регуляторные эффекты основного фактора роста фибробластов (bFGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), вызывающих пролиферацию и миграцию человеческих эндотелиоцитов *in vitro* [58]. Кроме того, пептид подавляет ангиогенез в подкожных матригелевых (Matrigel) имплантатах у мышей, конкурируя с bFGF и VEGF за связывание с гепарансульфатом на поверхности эндотелия. Все эти данные хорошо согласуются с более ранними сообщениями об ингибировании роста капиллярной сети в ксенографтах меланомы B16–BL6 у мышей при подкожном введении лактоферрицина В [30]. Антиангиогенная активность лактоферрицина В отличается от обычной мембранотропной активности высокой степенью специфичности. Перестановка аминокислот в структуре пептида, не влияющая на его общий заряд и индекс гидрофобности, значительно снижает его способность конкурировать с эндогенными ростовыми факторами [58].

Антиангиогенная активность может осуществляться и путем простого лизиса мембран клеток эндотелия. Относительная селективность такого действия достигается за счет того, что эндотелий сосудистой сети опухоли, как и сами опухолевые клетки, отличается повышенным содержанием фосфатидилсерина и служит, таким образом, более предпочтительной мишенью для мембранолитического действия катионных АМП [141]. Ис-

пользование средств адресной доставки АМП в опухолевые ткани позволяет говорить о возможности терапевтического применения даже таких неселективных мембранолитиков, как мелиттин, высвобождение которого приводит к разрушению локальной сосудистой сети [142].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

К настоящему времени накоплено большое число фактов, свидетельствующих о том, что АМП защищают организм от инфекции не только путем непосредственного подавления роста микроорганизмов, но и благодаря выполняемой ими функции медиаторов иммунной системы [143–145]. На основании ряда наблюдений было высказано предположение, что противоопухолевый эффект АМП также может объясняться не только реализацией их собственных мембранолитических свойств, но и взаимодействием с другими молекулярными факторами иммунной системы [12]. Вследствие эволюционной консервативности принципов функционирования врожденного иммунитета и характерных особенностей строения молекул АМП такие взаимодействия могут наблюдаться как в организме естественного продуцента пептида, так и в гетерологичных условиях. Примером подобного рода может служить механизм противоопухолевой активности β -шипелечного АМП тахиплезина I [59]. Данный пептид связывается с гиалуроновой кислотой на поверхности клеток карциномы простаты TSU. Одновременно с этим, с тахиплезином I связывается белок C1q плазмы крови, что приводит к **активации системы комплемента** по классическому пути и лизису покрытых молекулами тахиплезина опухолевых клеток в результате образования на их поверхности мембраноатакующего комплекса. Восстановленный и алкилированный по тиольным группам тахиплезин I почти полностью утрачивает C1q-связывающую и противоопухолевую активности.

Избыточный синтез гиалуроновой кислоты характерен для многих опухолевых клеточных линий, что обеспечивает относительную избирательность противоопухолевого действия тахиплезина I [146]. Следует отметить, что на поверхности эндотелиоцитов, участвующих в неоваскуляризации опухоли, также присутствует большое количество молекул этого гликозаминогликана [147]. Это дает основание полагать, что одним из механизмов действия тахиплезина I может являться комплемент-зависимое разрушение питающих опухоль сосудов.

Противоопухолевая активность тахиплезина I не ограничивается описанным выше механизмом. Показано, что добавление пептида к культурам клеток гепатомы SMMC-7721, а также аденокарциномы желудка BGC-823 снижает пролифе-

ративный потенциал этих клеточных линий [60, 61]. Замедленный рост клеток SMMC-7721 в присутствии тахиплезина I обусловлен регрессией признаков малигнизации, снижением уровня экспрессии генов опухоль-ассоциированных белков (α -фетопротеина, ядерного антигена пролиферирующих клеток) и онкогена *c-myc*, модулированием экспрессии генов, обуславливающих процесс дифференцировки клеток, повышением уровня экспрессии гена опухолевого супрессора *p21^{WAF1/CIP1}* [60]. Действие тахиплезина I на клетки линии BGC-823 также выражается в изменении их морфологии и ультраструктуры [148], подавлении пролиферации, снижении уровня экспрессии онкогенов *c-myc*, *c-erbB-2*, *tp53*, повышении уровня экспрессии гена опухолевого супрессора *p16* [61]. Таким образом, наряду с цитотоксическими свойствами, тахиплезин I демонстрирует свойства **индуктора клеточной дифференцировки**, способного вызывать обратное развитие опухолевого фенотипа.

PR-39, богатый пролином и аргинином АМП семейства кателицидинов, выделенный из лейкоцитов свиньи, способен проникать через клеточную мембрану, не повреждая ее, и взаимодействовать с белками, содержащими SH3-связывающие домены, что приводит к индукции синтеза синдекана-1 — трансмембранного гепарансульфатпротеогликана, связывающего клетку с белками внеклеточного матрикса [149, 150]. Эксперименты с производными PR-39 показали, что ключевую роль в этом процессе играет N-концевой остаток аргинина [151]. Повышенные концентрации синдекана-1 наблюдаются при обработке клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека препаратом пептида PR-39, а также при трансформации этой клеточной линии геном PR-39 [152]. Увеличение количества синдекана-1 на поверхности клеток увеличивает число контактов с внеклеточным матриксом, способствуя иммобилизации клетки. Было высказано предположение, что PR-39 **ингибирует инвазивную активность**, предотвращая метастазирование опухоли [152].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о механизмах противоопухолевой активности АМП свидетельствуют об их принципиальном отличии от механизмов действия противоопухолевых препаратов, используемых в современной медицине. Это открытие способствовало появлению работ, направленных на исследование совместного действия этих веществ. Особого внимания заслуживают результаты, указывающие на существование синергизма между отдельными представителями АМП и цитостатическими средствами. Так, было показано, что комбинирование цекропина А и классических химиотерапевтических агентов 5-фторура-

цила и цитарабина демонстрирует синергический эффект в отношении клеток лимфобластного лейкоза человека CCRF-SB [153]. Модифицированные аналоги магайнинов повышают эффективность цисплатина и этопозида [154]. Действие цисплатина также усиливается в сочетании с антилипополисахаридным фактором из креветки [55]. В перспективе, сочетание препаратов на основе противоопухолевых АМП с другими типами антинеопластических средств позволит снизить дозы и уменьшить побочные эффекты химиотерапии. Стоит отметить, что присутствие гена лекарственной резистентности *mdr1*, кодирующего эффлюксный насос, не влияет на эффективность противоопухолевого действия АМП [154]. Таким образом, эти пептиды рассматриваются как перспективные соединения для разработки противораковых средств, эффективных против опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью [155].

Наряду с очевидными достоинствами АМП как прототипов лекарственных средств нельзя не упомянуть и о серьезных недостатках, таких как высокая стоимость производства и подверженность протеолитической деградации в биологических средах. Пути решения последней проблемы включают получение искусственных аналогов, содержащих остатки D-аминокислот, химическую модификацию N- и C-концевых остатков, стабилизацию структуры за счет внутримолекулярной циклизации [156]. Постоянное появление новых данных об эффективном действии АМП на опухолевые клетки позволяет надеяться на создание антинеопластических средств нового поколения на основе этих молекулярных факторов системы врожденного иммунитета.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом ФЦП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014—2020 годы” и выполнена в рамках соглашения с Министерством образования и науки РФ № 14.604.21.0104 от 05.08.2014 г. Уникальный идентификатор RFMEFI60414X0104.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. // Int. J. Cancer. 2010. V. 127. № 12. P. 2893–2917.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. // Int. J. Cancer. 2015. V. 136. № 5. P. E359–386.
3. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. // CA Cancer J. Clin. 2005. V. 55. № 2. P. 74–108.
4. World Health Organization [Электронный ресурс]: Projections of mortality and causes of death, 2015 and

2030. URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/. (Дата обращения: 20.06.2016).
5. Gillet J.-P., Gottesman M.M. // *Methods Mol. Biol.* 2010. V. 596. P. 47–76.
 6. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]: New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>. (Дата обращения: 9.06.2016).
 7. Gaspar D., Veiga A.S., Castanho M.A. // *Front. Microbiol.* 2013. V. 4. P. 294.
 8. Fan L., Sun J., Zhou M., Zhou J., Lao X., Zheng H., Xu H. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 24482.
 9. Wang G., Li X., Wang Z. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D1087–1093.
 10. Boman H.G. // *Annu. Rev. Immunol.* 1995. V. 13. P. 61–92.
 11. Cruciani R.A., Barker J.L., Zasloff M., Chen H.C., Colamonic O. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991. V. 88. № 9. P. 3792–3796.
 12. Papo N., Shai Y. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2005. V. 62. № 7–8. P. 784–790.
 13. Gajski G., Garaj-Vrhovac V. // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013. V. 36. № 2. P. 697–705.
 14. Suarez-Carmona M., Hubert P., Delvenne P., Herfs M. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. V. 26. № 3. P. 361–370.
 15. Kuroda K., Okumura K., Isogai H., Isogai E. // *Front. Oncol.* 2015. V. 5. P. 144.
 16. Suttman H., Retz M., Paulsen F., Harder J., Zwergel U., Kamradt J., Wullich B., Unteregger G., Stöckle M., Lehmann J. // *BMC Urol.* 2008. V. 8. P. 5.
 17. Conlon J.M., Mechkarska M. // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014. V. 7. № 1. P. 58–77.
 18. Wang K., Zhang B., Zhang W., Yan J., Li J., Wang R. // *Peptides*. 2008. V. 29. № 6. P. 963–968.
 19. Ghavami S., Asoodeh A., Klonisch T., Halayko A.J., Kadkhoda K., Krocak T.J., Gibson S.B., Booy E.P., Naderi-Manesh H., Los M. // *J. Cell. Mol. Med.* 2008. V. 12. № 3. P. 1005–1022.
 20. Chang W.-T., Pan C.-Y., Rajanbabu V., Cheng C.-W., Chen J.-Y. // *Peptides*. 2011. V. 32. № 2. P. 342–352.
 21. Soletti R.C., del Barrio L., Daffre S., Miranda A., Borges H.L., Moura-Neto V., Lopez M.G., Gabilan N.H. // *Chem. Biol. Interact.* 2010. V. 186. № 2. P. 135–143.
 22. van Zoggel H., Carpentier G., Dos Santos C., Hamma-Kourbali Y., Courty J., Amiche M., Delbé J. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 9. P. e44351.
 23. Müller C.A., Markovic-Lipkovski J., Klatt T., Gamper J., Schwarz G., Beck H., Deeg M., Kalbacher H., Widmann S., Wessels J.T., Becker V., Müller G.A., Flad T. // *Am. J. Pathol.* 2002. V. 160. № 4. P. 1311–1324.
 24. Lichtenstein A., Ganz T., Selsted M.E., Lehrer R.I. // *Blood*. 1986. V. 68. № 6. P. 1407–1410.
 25. Lichtenstein A.K., Ganz T., Nguyen T.M., Selsted M.E., Lehrer R.I. // *J. Immunol.* 1988. V. 140. № 8. P. 2686–2694.
 26. Lichtenstein A. // *J. Clin. Invest.* 1991. V. 88. № 1. P. 93–100.
 27. Плескач В.А., Алешина Г.М., Арцыбашева И.В., Шамова О.В., Гойло Т.А., Кожухарова И.В., Кокряков В.Н. // *Цитология*. 2000. Т. 42. № 3. С. 228–233.
 28. Mader J.S., Salsman J., Conrad D.M., Hoskin D.W. // *Mol. Cancer Ther.* 2005. V. 4. № 4. P. 612–624.
 29. Mader J.S., Richardson A., Salsman J., Top D., de Antueno R., Duncan R., Hoskin D.W. // *Exp. Cell Res.* 2007. V. 313. № 12. P. 2634–2650.
 30. Yoo Y.C., Watanabe S., Watanabe R., Hata K., Shimazaki K., Azuma I. // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. V. 88. № 2. P. 184–190.
 31. Eliassen L.T., Berge G., Leknessund A., Wikman M., Lindin I., Løkke C., Ponthan F., Johnsen J.I., Sveinbjørnsson B., Kogner P., Flaegstad T., Rekdal Ø. // *Int. J. Cancer*. 2006. V. 119. № 3. P. 493–500.
 32. Cruz-Chamorro L., Puertollano M.A., Puertollano E., de Cienfuegos G.A., de Pablo M.A. // *Peptides*. 2006. V. 27. № 6. P. 1201–1209.
 33. Baker M.A., Maloy W.L., Zasloff M., Jacob L.S. // *Cancer Res.* 1993. V. 53. № 13. P. 3052–3057.
 34. Lehmann J., Retz M., Sidhu S.S., Suttman H., Sell M., Paulsen F., Harder J., Unteregger G., Stöckle M. // *Eur. Urol.* 2006. V. 50. № 1. P. 141–147.
 35. Moon D.-O., Park S.-Y., Choi Y.H., Kim N.D., Lee C., Kim G.-Y. // *Toxicol.* 2008. V. 51. № 1. P. 112–120.
 36. Park M.H., Choi M.S., Kwak D.H., Oh K.-W., Yoon D.Y., Han S.B., Song H.S., Song M.J., Hong J.T. // *Prostate*. 2011. V. 71. № 8. P. 801–812.
 37. Jo M., Park M.H., Kollipara P.S., An B.J., Song H.S., Han S.B., Kim J.H., Song M.J., Hong J.T. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. V. 258. № 1. P. 72–81.
 38. Huang T.-C., Lee J.-F., Chen J.-Y. // *Mar. Drugs*. 2011. V. 9. № 10. P. 1995–2009.
 39. Wu S.-P., Huang T.-C., Lin C.-C., Hui C.-F., Lin C.-H., Chen J.-Y. // *Mar. Drugs*. 2012. V. 10. № 8. P. 1852–1872.
 40. Hsu J.-C., Lin L.-C., Tzen J.T.C., Chen J.-Y. // *Peptides*. 2011. V. 32. № 6. P. 1110–1116.
 41. Hilchie A.L., Doucette C.D., Pinto D.M., Patrzykat A., Douglas S., Hoskin D.W. // *Breast Cancer Res.* 2011. V. 13. № 5. P. R102.
 42. Hilchie A.L., Conrad D.M., Coombs M.R.P., Zemplak T., Doucette C.D., Liwski R.S., Hoskin D.W. // *Leuk. Lymphoma*. 2013. V. 54. № 10. P. 2255–2262.
 43. Шамова О.В., Сакута Г.А., Орлов Д.С., Зенин В.В., Штейн Г.И., Колодкин Н.И., Афонина И.Н., Кокряков В.Н. // *Цитология*. 2007. Т. 49. № 12. С. 1000–1010.
 44. Zhang H., Wu J., Zhang H., Zhu Q. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2006. V. 27. № 10. P. 1367–1374.
 45. Jin X., Mei H., Li X., Ma Y., Zeng A., Wang Y., Lu X., Chu F., Wu Q., Zhu J. // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2010. V. 42. № 4. P. 259–265.
 46. Cerón J.M., Contreras-Moreno J., Puertollano E., de Cienfuegos G.A., Puertollano M.A., de Pablo M.A. // *Peptides*. 2010. V. 31. № 8. P. 1494–1503.
 47. Zang G., Thomas A., Liu Z., Chen D., Ling H., Zhou L., Zhang F., Siu L., Zheng X. // *Biol. Syst.* 2:112. doi 10.4172/2329-6577.1000112

48. Lin W.-J., Chien Y.-L., Pan C.-Y., Lin T.-L., Chen J.-Y., Chiu S.-J., Hui C.-F. // *Peptides*. 2009. V. 30. № 2. P. 283–290.
49. Chen J.-Y., Lin W.-J., Wu J.-L., Her G.M., Hui C.-F. // *Peptides*. 2009. V. 30. № 12. P. 2365–2373.
50. Risso A., Braidot E., Sordano M.C., Vianello A., Macri F., Skerlavaj B., Zanetti M., Gennaro R., Bernardi P. // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22. № 6. P. 1926–1935.
51. Okumura K., Itoh A., Isogai E., Hirose K., Hosokawa Y., Abiko Y., Shibata T., Hirata M., Isogai H. // *Cancer Lett.* 2004. V. 212. № 2. P. 185–194.
52. Mader J.S., Mookherjee N., Hancock R.E.W., Bleackley R.C. // *Mol. Cancer Res.* 2009. V. 7. № 5. P. 689–702.
53. Zhang W., Li J., Liu L.-W., Wang K.-R., Song J.-J., Yan J.-X., Li Z.-Y., Zhang B.-Z., Wang R. // *Peptides*. 2010. V. 31. № 10. P. 1832–1838.
54. Wang K., Yan J., Zhang B., Song J., Jia P., Wang R. // *Cancer Lett.* 2009. V. 278. № 1. P. 65–72.
55. Lin M.-C., Lin S.-B., Chen J.-C., Hui C.-F., Chen J.-Y. // *Peptides*. 2010. V. 31. № 6. P. 1019–1025.
56. Schweizer F. // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. V. 625. № 1–3. P. 190–194.
57. Masui K., Gini B., Wykosky J., Zanca C., Mischel P.S., Furnari F.B., Cavenee W.K. // *Carcinogenesis*. 2013. V. 34. № 4. P. 725–738.
58. Mader J.S., Smyth D., Marshall J., Hoskin D.W. // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 169. № 5. P. 1753–1766.
59. Chen J., Xu X.-M., Underhill C.B., Yang S., Wang L., Chen Y., Hong S., Creswell K., Zhang L. // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 11. P. 4614–4622.
60. Ouyang G.-L., Li Q.-F., Peng X.-X., Liu Q.-R., Hong S.-G. // *World J. Gastroenterol.* 2002. V. 8. № 6. P. 1053–1058.
61. Shi S.-L., Wang Y.-Y., Liang Y., Li Q.-F. // *World J. Gastroenterol.* 2006. V. 12. № 11. P. 1694–1698.
62. Rodrigues E.G., Dobroff A.S., Cavarsan C.F., Paschoalim T., Nimrichter L., Mortara R.A., Santos E.L., Fázio M.A., Miranda A., Daffre S., Travassos L.R. // *Neoplasia*. 2008. V. 10. № 1. P. 61–68.
63. Paredes-Gamero E.J., Martins M.N.C., Cappabianco F.A.M., Ide J.S., Miranda A. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. V. 1820. № 7. P. 1062–1072.
64. Piktel E., Niemirowicz K., Wnorowska U., Wątek M., Wollny T., Głuszek K., Gózdź S., Levental I., Bucki R. // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2016. V. 64. № 1. P. 33–46.
65. Riedl S., Zweytick D., Lohner K. // *Chem. Phys. Lipids*. 2011. V. 164. № 8. P. 766–781.
66. Sui S.F., Wu H., Guo Y., Chen K.S. // *J. Biochem. (Tokyo)*. 1994. V. 116. № 3. P. 482–487.
67. Matsuzaki K., Murase O., Fujii N., Miyajima K. // *Biochemistry*. 1996. V. 35. № 35. P. 11361–11368.
68. Shai Y. // *Biopolymers*. 2002. V. 66. № 4. P. 236–248.
69. Баландин С.В., Овчинникова Т.В. // *Биоорган. химия*. 2016. том 42. № 4. С. 1–20. Balandin S.V., Ovchinnikova T.V. // *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2016. V. 42. № 4. P. 343–360.
70. Shai Y. // *Trends Biochem. Sci.* 1995. V. 20. № 11. P. 460–464.
71. Andreu D., Ubach J., Boman A., Wählin B., Wade D., Merrifield R.B., Boman H.G. // *FEBS Lett.* 1992. V. 296. № 2. P. 190–194.
72. Epand R.M., Epand R.F., Arnusch C.J., Papahadjopoulos-Sternberg B., Wang G., Shai Y. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. V. 1798. № 6. P. 1272–1280.
73. Zweytick D., Deutsch G., Andrä J., Blondelle S.E., Vollmer E., Jerala R., Lohner K. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 24. P. 21266–21276.
74. Almeida P.F., Pokorny A. // *Biochemistry*. 2009. V. 48. № 34. P. 8083–8093.
75. Gregory S.M., Cavanaugh A., Journigan V., Pokorny A., Almeida P.F. // *Biophys. J.* 2008. V. 94. № 5. P. 1667–1680.
76. Rathinakumar R., Wimley W.C. // *FASEB J.* 2010. V. 24. № 9. P. 3232–3238.
77. Soballe P.W., Maloy W.L., Myrka M.L., Jacob L.S., Herlyn M. // *Int. J. Cancer*. 1995. V. 60. № 2. P. 280–284.
78. Wade D., Boman A., Wählin B., Drain C.M., Andreu D., Boman H.G., Merrifield R.B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1990. V. 87. № 12. P. 4761–4765.
79. Hetru C., Letellier L., Oren Z., Hoffmann J.A., Shai Y. // *Biochem. J.* 2000. V. 345 Pt 3. P. 653–664.
80. Ye J.-S., Zheng X.-J., Leung K.W., Chen H.M., Sheu F.-S. // *J. Biochem. (Tokyo)*. 2004. V. 136. № 2. P. 255–259.
81. Ludtke S.J., He K., Wu Y., Huang H.W. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1994. V. 1190. № 1. P. 181–184.
82. Imura Y., Choda N., Matsuzaki K. // *Biophys. J.* 2008. V. 95. № 12. P. 5757–5765.
83. Sharma S.V. // *Oncogene*. 1992. V. 7. № 2. P. 193–201.
84. Sharma S.V. // *Oncogene*. 1993. V. 8. № 4. P. 939–947.
85. Saini S.S., Chopra A.K., Peterson J.W. // *Toxicol.* 1999. V. 37. № 11. P. 1605–1619.
86. Eliassen L.T., Berge G., Sveinbjørnsson B., Svendsen J.S., Vorland L.H., Rekdal Ø. // *Anticancer Res.* 2002. V. 22. № 5. P. 2703–2710.
87. Oren Z., Lerman J.C., Gudmundsson G.H., Agerberth B., Shai Y. // *Biochem. J.* 1999. V. 341. P. 501–513.
88. Takeshima K., Chikushi A., Lee K.-K., Yonehara S., Matsuzaki K. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 2. P. 1310–1315.
89. Yeaman M.R., Yount N.Y. // *Pharmacol. Rev.* 2003. V. 55. № 1. P. 27–55.
90. Utsugi T., Schroit A.J., Connor J., Bucana C.D., Fidler I.J. // *Cancer Res.* 1991. V. 51. № 11. P. 3062–3066.
91. Bevers E.M., Comfurius P., Zwaal R.F. // *Lupus*. 1996. V. 5. № 5. P. 480–487.
92. Hoskin D.W., Ramamoorthy A. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2008. V. 1778. № 2. P. 357–375.
93. Zwaal R.F., Schroit A.J. // *Blood*. 1997. V. 89. № 4. P. 1121–1132.
94. Bevers E.M., Comfurius P., Dekkers D.W., Harmsma M., Zwaal R.F. // *Lupus*. 1998. V. 7 Suppl 2. P. S126–131.
95. Riedl S., Rinner B., Asslaber M., Schaidler H., Walzer S., Novak A., Lohner K., Zweytick D. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. V. 1808. № 11. P. 2638–2645.

96. *Martin S.J., Reutelingsperger C.P., McGahon A.J., Rader J.A., van Schie R.C., LaFace D.M., Green D.R.* // *J. Exp. Med.* 1995. V. 182. № 5. P. 1545–1556.
97. *Albert M.L., Sauter B., Bhardwaj N.* // *Nature.* 1998. V. 392. № 6671. P. 86–89.
98. *Schröder-Borm H., Bakalova R., Andrä J.* // *FEBS Lett.* 2005. V. 579. № 27. P. 6128–6134.
99. *Dube D.H., Bertozzi C.R.* // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. V. 4. № 6. P. 477–488.
100. *Kufe D.W.* // *Nat. Rev. Cancer.* 2009. V. 9. № 12. P. 874–885.
101. *Bafna S., Kaur S., Batra S.K.* // *Oncogene.* 2010. V. 29. № 20. P. 2893–2904.
102. *Chugh S., Gnanapragassam V.S., Jain M., Rachagani S., Ponnusamy M.P., Batra S.K.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1856. № 2. P. 211–225.
103. *Wang F.-L., Cui S.-X., Sun L.-P., Qu X.-J., Xie Y.-Y., Zhou L., Mu Y.-L., Tang W., Wang Y.-S.* // *Cancer Detect. Prev.* 2009. V. 32. № 5–6. P. 437–443.
104. *Cazet A., Julien S., Bobowski M., Krzewinski-Recchi M.-A., Harduin-Lepers A., Groux-Degroote S., Delannoy P.* // *Carbohydr. Res.* 2010. V. 345. № 10. P. 1377–1383.
105. *Risso A., Zanetti M., Gennaro R.* // *Cell. Immunol.* 1998. V. 189. № 2. P. 107–115.
106. *Nakatsura T., Kageshita T., Ito S., Wakamatsu K., Monji M., Ikuta Y., Senju S., Ono T., Nishimura Y.* // *Clin. Cancer Res.* 2004. V. 10. № 19. P. 6612–6621.
107. *Fadnes B., Rekdal O., Uhlin-Hansen L.* // *BMC Cancer.* 2009. V. 9. P. 183.
108. *Aviel-Ronen S., Lau S.K., Pintilie M., Lau D., Liu N., Tsao M.S., Jothy S.* // *Mod. Pathol.* 2008. V. 21. № 7. P. 817–825.
109. *Fadnes B., Uhlin-Hansen L., Lindin I., Rekdal Ø.* // *BMC Cancer.* 2011. V. 11. № 1. P. 116.
110. *Griffiths J.R.* // *Br. J. Cancer.* 1991. V. 64. № 3. P. 425–427.
111. *Newell K., Franchi A., Pouysségur J., Tannock I.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1993. V. 90. № 3. P. 1127–1131.
112. *Tu Z., Young A., Murphy C., Liang J.F.* // *J. Pept. Sci.* 2009. V. 15. № 11. P. 790–795.
113. *Makovitzki A., Fink A., Shai Y.* // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 8. P. 3458–3463.
114. *Simons K., Ikonen E.* // *Science.* 2000. V. 290. № 5497. P. 1721–1726.
115. *Li Y.C., Park M.J., Ye S.-K., Kim C.-W., Kim Y.-N.* // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 168. № 4. P. 1107–1118–1405.
116. *Silvestro L., Gupta K., Weiser J.N., Axelsen P.H.* // *Biochemistry.* 1997. V. 36. № 38. P. 11452–11460.
117. *Sherbet G.V.* // *Exp. Cell Biol.* 1989. V. 57. № 4. P. 198–205.
118. *Campanella R.* // *J. Neurosurg. Sci.* 1992. V. 36. № 1. P. 11–25.
119. *Sok M., Sentjurs M., Schara M., Stare J., Rott T.* // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. V. 73. № 5. P. 1567–1571.
120. *Chan S.C., Hui L., Chen H.M.* // *Anticancer Res.* 1998. V. 18. № 6A. P. 4467–4474.
121. *Wu D., Gao Y., Qi Y., Chen L., Ma Y., Li Y.* // *Cancer Lett.* 2014. V. 351. № 1. P. 13–22.
122. *Fan T.-J., Han L.-H., Cong R.-S., Liang J.* // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2005. V. 37. № 11. P. 719–727.
123. *Kim R., Emi M., Tanabe K.* // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. V. 57. № 5. P. 545–553.
124. *Schroeder F., Gardiner J.M.* // *Cancer Res.* 1984. V. 44. № 8. P. 3262–3269.
125. *Chen L.B.* // *Annu. Rev. Cell Biol.* 1988. V. 4. P. 155–181.
126. *Westerhoff H.V., Hendler R.W., Zasloff M., Juretić D.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1989. V. 975. № 3. P. 361–369.
127. *Lemasters J.J., Theruvath T.P., Zhong Z., Nieminen A.-L.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1787. № 11. P. 1395–1401.
128. *Brustovetsky N., Brustovetsky T., Jemerson R., Dubinsky J.M.* // *J. Neurochem.* 2002. V. 80. № 2. P. 207–218.
129. *Paredes-Gamero E.J., Casaes-Rodrigues R.L., Moura G.E.D.D., Domingues T.M., Buri M.V., Ferreira V.H.C., Trindade E.S., Moreno-Ortega A.J., Cano-Abad M.F., Nader H.B., Ferreira A.T., Miranda A., Justo G.Z., Tersariol I.L.* // *Mol. Pharm.* 2012. V. 9. № 9. P. 2686–2697.
130. *Lohner K.* // *Gen. Physiol. Biophys.* 2009. V. 28. № 2. P. 105–116.
131. *Sharpe J.C., Arnoult D., Youle R.J.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1644. № 2–3. P. 107–113.
132. *Wu C., Geng X., Wan S., Hou H., Yu F., Jia B., Wang L.* // *J. Pept. Sci.* 2015. V. 21. № 8. P. 661–668.
133. *Li L.Y., Luo X., Wang X.* // *Nature.* 2001. V. 412. № 6842. P. 95–99.
134. *Suzuki Y., Imai Y., Nakayama H., Takahashi K., Takio K., Takahashi R.* // *Mol. Cell.* 2001. V. 8. № 3. P. 613–621.
135. *van Loo G., Schotte P., van Gurp M., Demol H., Hoorelbeke B., Gevaert K., Rodriguez I., Ruiz-Carrillo A., Vandekerckhove J., Declercq W., Beyaert R., Vandenaabeele P.* // *Cell Death Differ.* 2001. V. 8. № 12. P. 1136–1142.
136. *Aarbiou J., Tjabringa G.S., Verhoosel R.M., Ninaber D.K., White S.R., Peltenburg L.T.C., Rabe K.F., Hiemstra P.S.* // *Inflamm. Res.* 2006. V. 55. № 3. P. 119–127.
137. *Kim S., Kim S.S., Bang Y.J., Kim S.J., Lee B.J.* // *Peptides.* 2003. V. 24. № 7. P. 945–953.
138. *Tournaire R., Simon M.-P., le Noble F., Eichmann A., England P., Pouysségur J.* // *EMBO Rep.* 2004. V. 5. № 3. P. 262–267.
139. *Starzec A., Vassy R., Martin A., Lecouvey M., Di Benedetto M., Crépin M., Perret G.Y.* // *Life Sci.* 2006. V. 79. № 25. P. 2370–2381.
140. *Chavakis T., Cines D.B., Rhee J.-S., Liang O.D., Schubert U., Hammes H.-P., Higazi A.A.-R., Nawroth P.P., Preissner K.T., Bdeir K.* // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 11. P. 1306–1308.
141. *Ran S., Downes A., Thorpe P.E.* // *Cancer Res.* 2002. V. 62. № 21. P. 6132–6140.
142. *Holle L., Song W., Holle E., Wei Y., Wagner T., Yu X.* // *Int. J. Oncol.* 2003. V. 22. № 1. P. 93–98.
143. *Hancock R.E.W., Sahl H.-G.* // *Nat. Biotechnol.* 2006. V. 24. № 12. P. 1551–1557.

144. Easton D.M., Nijnik A., Mayer M.L., Hancock R.E.W. // Trends Biotechnol. 2009. V. 27. № 10. P. 582–590.
145. Wiczorek M., Jenssen H., Kindrachuk J., Scott W.R., Elliott M., Hilpert K., Cheng J.T., Hancock R.E.W., Straus S.K. // Chem. Biol. 2010. V. 17. № 9. P. 970–980.
146. Adamia S., Maxwell C.A., Pilarski L.M. // Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. 2005. V. 5. № 1. P. 3–14.
147. Rooney P., Kumar S., Ponting J., Wang M. // Int. J. Cancer. 1995. V. 60. № 5. P. 632–636.
148. Li Q.-F., Ou Yang G.-L., Li C.-Y., Hong S.-G. // World J. Gastroenterol. 2000. V. 6. № 5. P. 676–680.
149. Chan Y.R., Gallo R.L. // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. № 44. P. 28978–28985.
150. Tanaka K., Fujimoto Y., Suzuki M., Suzuki Y., Ohtake T., Saito H., Kohgo Y. // Jpn. J. Cancer Res. 2001. V. 92. № 9. P. 959–967.
151. Chan Y.R., Zanetti M., Gennaro R., Gallo R.L. // J. Invest. Dermatol. 2001. V. 116. № 2. P. 230–235.
152. Ohtake T., Fujimoto Y., Ikuta K., Saito H., Ohhira M., Ono M., Kohgo Y. // Br. J. Cancer. 1999. V. 81. № 3. P. 393–403.
153. Hui L., Leung K., Chen H.M. // Anticancer Res. 2002. V. 22. № 5. P. 2811–2816.
154. Ohsaki Y., Gazdar A.F., Chen H.C., Johnson B.E. // Cancer Res. 1992. V. 52. № 13. P. 3534–3538.
155. Al-Benna S., Shai Y., Jacobsen F., Steinstraesser L. // Int. J. Mol. Sci. 2011. V. 12. № 11. P. 8027–8051.
156. Pasupuleti M., Schmidtchen A., Malmsten M. // Crit. Rev. Biotechnol. 2012. V. 32. № 2. P. 143–171.

Molecular Mechanisms of Anticancer Action of Natural Antimicrobial Peptides

S. V. Balandin*, A. A. Emelianova*, M. B. Kalashnikova*, V. N. Kokryakov**, ***,
O. V. Shamova**, ***, and T. V. Ovchinnikova*,#

#Phone: +7 (495) 336-44-44; e-mail: ovch@ibch.ru

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

**Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Academica Pavlova 12, Saint-Petersburg, 197376 Russia

***Saint-Petersburg State University,
Universitetskaya nab., 7/9, Saint-Petersburg, 199034 Russia

In spite of all the advances in improving the approaches to cancer treatment made in recent years, one of the main problems in this field of medicine remains relevant due to the development of drug resistance to the modern chemotherapeutic agents, which is explained by clonal microevolution of tumor tissue. Numerous publications devoted to the study of cationic antimicrobial peptides (AMPs) as molecular factors of the innate immune system suggest that these compounds possess significant therapeutic potential and can be considered as candidates for the role of not only antimicrobial, but also next generation anticancer drugs. AMPs are characterized by a variety of mechanisms of cytotoxic action, which may lead to either necrosis or apoptosis of the target cells. These effects are based on the selective interaction with the membranes of tumor cells which have a number of similarities, in structural and physiological aspects, with the microbial membranes. It was found that AMPs can inhibit tumor growth by interrupting the formation of its vascular network. The antitumor effect of AMPs may also be enhanced by the modulation of host immune system, as it was previously observed for their antimicrobial effects. The described properties of AMPs give hope for the development of new drugs that can overcome resistance of tumor cells.

Keywords: antimicrobial peptides, host defense peptides, innate immunity, peptide antibiotics, anticancer drugs, apoptosis, necrosis