

СИНЕРГИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ФЛОРЕТИНА И НИЗИНА

Тюлин А.А. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – д.м.н, доцент, Штиль А.А.

(Университет ИТМО)

Введение. Онкологические заболевания являются серьезной проблемой в мире. Вследствие быстро развивающейся резистентности опухолевых клеток лекарственные препараты теряют эффективность [1]. Поэтому остра потребность в новых противоопухолевых препаратах. Внимание исследователей привлекают антимикробные пептиды, поскольку их действие связано с фундаментальными различиями в липидном составе плазматических мембран нетрансформированных и опухолевых клеток [2]. Одним из таких антимикробных пептидов является низин – нетоксичный лантибиотик, противоопухолевое действие которого показано для ряда клеточных линий [3]. Флоретин – флавоноид с множественной активностью, в т.ч. противоопухолевой [4]. На плоских липидных бислоях было показано, что флоретин способен выступать в качестве агониста порообразования низином [5], поэтому их совместное действие может иметь значение для определения перспектив клинического применения.

Основная часть. Флоретин [4] и низин [6] способны запускать митохондриальный путь апоптоза – процесс, в котором важна деполяризация внутренней мембраны митохондрий. Поэтому для определения их совместного действия был оценен митохондриальный потенциал клеток линии рака печени HepG2 с помощью проточной цитофлуориметрии. Обнаружено, что низин и флоретин в концентрациях 500 мкМ и 10 мкМ, соответственно вызывали деполяризацию внутренней мембраны митохондрий. Процент клеток с деполяризованными мембранами митохондрий составил < 5% и 20% для низина и флоретина, соответственно, после 24 ч и ~5% и 25% после 48 ч инкубации. При использовании комбинации соединений увеличился до 42% (24 ч) и 50% (48 ч). Для неопухолевых фибробластов действие как соединений по отдельности, так и их комбинации было менее токсичным (<25% за 24-48 ч).

Выводы. Флоретин в комбинации с низином усиливают деполяризацию митохондриальных мембран опухолевых клеток при меньшем повреждении неопухолевых. Дальнейшая работа будет направлена на изучение молекулярных механизмов действия комбинации низина и флоретина.

Список использованных источников:

1. Kartal-Yandim M., Adan-Gokbulut A., Baran Y. Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer // *Crit Rev Biotechnol*. Taylor & Francis, 2015. Vol. 36, № 4. P. 716–726.
2. Skotland T., Sandvig K. Need for more focus on lipid species in studies of biological and model membranes // *Progress in Lipid Research*. Elsevier Ltd, 2022. Vol. 86. P. 101160.
3. Karpiński T.M., Adamczak A. Anticancer activity of bacterial proteins and peptides // *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, № 2.
4. Choi B.Y. Biochemical Basis of Anti-Cancer-Effects of Phloretin—A Natural Dihydrochalcone // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2019. Vol. 24, № 2.
5. Chernyshova D.N. et al. Discovery of the Potentiator of the Pore-Forming Ability of Lantibiotic Nisin: Perspectives for Anticancer Therapy // *Membranes (Basel)*. 2022. Vol. 12, № 11. P. 1166.

6. Kamarajan P. et al. Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival // PLoS One. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 7.