



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК,
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ BIOTEХНОЛОГИИ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК,
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМ. А. Н. БАХА

Н. П. Акентьева, А. Ф. Топунов

РОЛЬ ПЕПТИДОВ В ТЕРАНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Москва
2021

УДК 576, 576.3, 577, 577.1, 61, 615.
ББК 28, 52.8
А38

Акентьева Н. П., Топунов А. Ф.

А38 Роль пептидов в тераностике онкологических заболеваний: монография /
Н. П. Акентьева, А. Ф. Топунов. – М.: РАН, 2021. – 172 с.

В монографии рассматриваются вопросы, связанные с ролью пептидов в диагностике и терапии онкологических заболеваний. Значительное внимание уделено исследованию RНАММ-таргет-пептидов, их влиянию на жизнеспособность, пролиферацию, апоптоз, некроз и инвазивность опухолевых клеток молочной и предстательной желез и рака яичников. Книга рассчитана на врачей различного профиля, научных сотрудников, преподавателей и студентов вузов медицинских и биологических специальностей.

ISBN 978-5-907366-48-0

© Акентьева Н. П., Топунов А. Ф., 2021

Оглавление

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Глава 1. Роль пептидов в диагностике и терапии онкологических заболеваний.....	9
1.1. Опухоль-таргетные пептиды.....	15
1.2. Антимикробные пептиды.....	22
1.3. Клеточно-проникающие пептиды.....	27
1.4. Клеточно-проникающие пептиды и доставка противоопухолевых препаратов.....	28
Глава 2. Общая характеристика системы RHAMM/ГК.....	33
2.1. Гиалуроновая кислота: структура, свойства и роль в онкогенезе.....	33
2.2. RHAMM: свойства, структура, область связывания с ГК и тубулином.....	38
2.3. ГК и RHAMM – мишени для терапии онкологических заболеваний.....	44
Глава 3. Таргетинг RHAMM для лечения раковых заболеваний.....	48
3.1. RHAMM-пептиды, используемые в качестве вакцин.....	48
3.2. Рекombинантные пептиды, RHAMM-миметики.....	51
3.3. Пептиды, ГК-миметики, связывающиеся с RHAMM.....	51
Глава 4. Идентификация, дизайн и синтез пептидов, специфично связывающихся с RHAMM/HMMR.....	52
4.1. BLAST-поиск и сравнительный анализ аминокислотных последовательностей белков.....	52
4.2. Синтез пептидов.....	55
4.3. Получение и очистка рекомбинантного RHAMM-СТ-белка.....	58
4.4. Анализ специфичности связывания пептидов с RHAMM-СТ.....	60
4.4.1. Анализ связывания пептидов-лигандов с RHAMM-СТ с помощью поверхностного плазмонного резонанса.....	60
4.4.2. Анализ связывания FITC-пептидов с RHAMM-СТ.....	64
4.4.3. Сравнительный анализ аминокислотной последовательности пептидов.....	64
4.4.4. Анализ конкурентного связывания FITC-пептидов на ГК-связывающем центре RHAMM-СТ.....	65
4.4.5. Анализ связывания гликозаминогликанов на ГК-связывающем центре RHAMM-СТ.....	66
4.4.6. Анализ связывания пептидов с CD44 и RHAMM-СТ.....	67
4.5. Анализ стабильности пептидов.....	68
Глава 5. Взаимодействие FITC-пептидов с клетками.....	70
5.1. Связывание FITC-пептидов с поверхностью клеток рака молочной железы.....	70
5.2. Связывание FITC-пептидов с поверхностью клеток рака предстательной железы.....	72
5.3. Исследование интернализации RHAMM-таргет-пептидов с RHAMM ^(-/-) -фибробластами и RHAMM ^(+/+) -фибробластами.....	74

Глава 6. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на клетки рака молочной железы.....	76
6.1. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на выживаемость клеток рака молочной железы.....	76
6.2. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на апоптоз и некроз опухолевых клеток молочной железы.....	77
6.3. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на активность каспаз 3/7.....	80
Глава 7. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на инвазивность клеток рака молочной железы.....	82
7.1. Анализ инвазивности опухолевых клеток MDA-MB-231 во времени.....	82
7.2. Эффект RНАММ-таргет-пептидов на инвазивность клеток рака молочной железы.....	84
7.3. Анализ гетерогенности популяции клеток MDA-MB-231 в процессе развития инвазивности.....	85
7.4. Морфологические изменения актина в клетках РМЖ при обработке RНАММ-таргет-пептидами.....	87
Глава 8. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на жизнеспособность клеток рака предстательной железы.....	90
8.1. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на апоптоз и некроз клеток рака предстательной железы.....	91
8.2. Исследование влияния RНАММ-таргет-пептидов на активность каспаз 3/7 в клетках рака предстательной железы.....	92
8.3. Изучение связывания пептидов (FITC-GEGEGEE и FITC-DFGEEAEE) с клетками рака предстательной железы.....	93
8.4. Сравнительный анализ инвазивности клеток рака предстательной железы, мышинных эмбриональных фибробластов и клеток меланомы кожи.....	96
8.5. Эффект RНАММ-таргет-пептидов на инвазивность клеток РПЖ.....	98
Глава 9. Визуализация клеток рака яичников с помощью пептида VEGEGEEEGEEY.....	100
9.1. Связывание ГК-Су5.5 с поверхностью клеток рака яичников.....	100
9.2. Связывание VEGEGEEEGEEY-пептида с RНАММ на поверхности клеток рака яичников.....	102
Глава 10. Исследование влияния пептида RYQLHPYR на жизнеспособность клеток рака предстательной железы.....	105
10.1. Влияние пептида RYQLHPYR на апоптоз и некроз клеток рака предстательной железы.....	106
10.2. Влияние пептида RYQLHPYR на активность каспаз 3/7.....	107
10.3. Исследование влияния пептида RYQLHPYR на инвазивность клеток РПЖ.....	108
10.4. Влияние RНАММ-таргет-пептидов на рост опухоли у ксенографтов (мышинная опухолевая модель).....	110
Заключение.....	112
Выводы.....	129
Рекомендации по использованию научных выводов и перспективы научных исследований.....	131
Список научных публикаций авторов.....	132
Список литературы.....	135