

УДК 591.145

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛИТИНА ИЗ ЯДА ПЧЕЛ

И.Г. Короткевич, О.И. Бородин\*

*Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь*

*\*ГНПО «НПЦ НАН Беларуси по биоресурсам», Минск, Республика Беларусь*

*e-mail: igkorotkevich@gmail.com*

### Введение

Многие ядовитые беспозвоночные животные являются источником повышенной опасности для человека. Вместе с тем, их яды обладают важными свойствами, позволяющими использовать их в фармацевтической промышленности. Всех ядовитых животных можно разделить на две большие группы: первично-ядовитые и вторично-ядовитые. К первично-ядовитым относятся животные, вырабатывающие ядовитый секрет в специальных железах или имеющие ядовитые продукты метаболизма. Ко вторично-ядовитым относятся животные, аккумулирующие экзогенные яды и проявляющие токсичность только при их приеме в пищу.

Первично-ядовитые животные различаются по способам выработки яда и его применения, делятся на активно- и пассивно-ядовитых. Активно-ядовитые животные, имеющие специализированный ядовитый аппарат, снабженный ранящим устройством, называются вооруженными. В типичном случае, аппарат таких животных имеет ядовитую железу с выводным протоком и ранящее приспособление (жало у пчел и ос). Строение ядовитого аппарата у различных видов может варьировать, однако для всех вооруженных беспозвоночных характерно наличие ранящего аппарата, позволяющего вводить ядовитый секрет в тело жертвы, минуя пищеварительный тракт. Другую группу активно-ядовитых животных составляют организмы, ядовитые аппараты которых лишены ранящего приспособления. Это – невооруженные ядовитые животные. Примером могут служить анальные железы жукелиц. Ядовитые секреты этих желез вызывают токсический эффект при контакте с покровами тела жертвы.

Практический интерес представляют первично-ядовитые перепончатокрылые насекомые фауны Беларуси. Ядовитый аппарат шмелей, ос и пчел продуцирует яд, в составе которого содержатся биологически активные белки и пептиды. Одним из наиболее характерных видов является медоносная пчела (*Apis mellifera*). Медоносные пчелы повсеместно разводятся для получения таких продуктов как мед, перга, воск, прополис, а также пчелиный яд, который используется в медицинских целях [1, 2].

Промышленный способ получения яда основан на электростимуляции пчел слабым электрическим током, под действием которого они выделяют яд на стеклянные листовые сборники [3]. Яд представляет собой прозрачную, слегка желтоватую жидкость с острым горьким вкусом и сильным специфическим запахом [4, 5]. Высушенный на стеклянном сборнике пчелиный яд собирается, он имеет характерный серо-желтый цвет. В его состав входят углеводы, жиры, аминокислоты, белки и пептиды. Основным компонентом и токсином пчелиного яда является мелитин, составляющий около 50% от его сухого веса [6, 7]. Мелитин проявляет антибактериальные, противовирусные и противовоспалительные свойства [8].

Большой интерес представляют молекулярные механизмы воздействия мелитина на мембраны и клетки в целом. В связи с вышеизложенным, существует потребность в обобщении исследований физико-химических свойств и биологической активности мелитина.

**Физико-химические свойства компонентов из яда пчелы медоносной (*Apis mellifera*)**

Пчелиный яд представлен сложной смесью различных активных пептидов – мелитина, апамина, адолапина, МСД-пептида [9], секапина, тертапина, ферментов – фосфолипазы А<sub>2</sub>, гиалуронидазы и др. (см. таблицу 1), а также биологически активных аминов – гистамина, эпинефрина, дофамина, норэпинефрина и др. [10, 11].

Таблица 1 – Количественный состав компонентов яда пчелы медоносной (*Apis mellifera*) [6, 7].

Класс компонента	Компонент яда пчел	Доля в сухом веществе, %
Ферменты	фосфолипаза А <sub>2</sub>	10 – 12
	фосфолипаза В	1
	гиалуронидаза	1 – 3
	кислая фосфомоноэстераза	1
	лизосомальная фосфолипаза	1
	α-глюкозидаза	0,6
Белки и пептиды	мелитин	40 – 50
	апамин	1 – 3
	МСД-пептид	1 – 2
	секапин	0,5 – 2,0
	памин	1 – 3
	минимин	2
	адолапин	1
	прокамин А, В	1 – 2
	ингибиторы протеаз	0,8
	тертапин	0,1
	кардиопептид, мелитин F	1 – 2
	иные небольшие пептиды (менее 5 аминокислот)	8 – 12
Физиологически активные амины	гистамин	0,5 – 2,0
	дофамин	0,2 – 1,0
	норадреналин	0,1 – 0,7
Аминокислоты	гамма-аминомасляная кислота	0,5
	α-аминокислоты	1
Сахара	глюкоза и фруктоза	2
Фосфолипиды	–	5
Летучие органические вещества	–	4 – 8
Минералы	Р, Са, Mg	3 – 4

Фосфолипаза А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) – кальций-зависимый фермент, с которым ковалентно связаны углеводные компоненты: глюкозамин, ацетилглюкозамин и манноза [12]. Фермент имеет молекулярную массу 14629 Да и состоит из 129 аминокислотных остатков, из которых 12 – цистеиновые, входящие в дисульфидные мостики. Он способен гидролизовать фосфолипиды, в результате чего образуется лизолецитин, обладающий цитолитическим действием. Он обладает способностью лизировать мембраны многих клеток (эритроцитов, тучных клеток), тем самым обеспечивая проявление патологических эффектов. В составе пчелиного яда фосфолипаза А<sub>2</sub> действует синергично с другими компонентами, оказывающими цитолитическое действие [4, 5]. В присутствии мелитина фосфолипаза

становится более активной и токсичной. Высказывается предположение, что своим снижающим поверхностное натяжение действием мелитин подготавливает фосфолипиды к ферментной активности фосфолипазы. Из всех компонентов пчелиного яда фосфолипаза является наиболее сильным антигенным и аллергенным белком [13].

Гиалуронидаза – гликопротеин, в состав которого входят углеводные субъединицы, образованные маннозой, галактозой и фукозой, соединенной с белковой частью N-гликозидным мостиком через аспарагин и N-ацетилглюкозамин [4]. Оптимум значений pH для нее лежит в области pH 4 – 5. Фермент способен катализировать гидролитическое расщепление основного компонента соединительной ткани – гиалуроновой кислоты, способствуя таким образом проникновению и распространению других биологически активных токсических веществ яда [3].

Другие ферменты пчелиного яда представлены в незначительном количестве. В состав пептидов пчелиного яда входят апамин, МСД-пептид, секапин, памин, минимин, адолапин, прокамин, кардиопептид, мелитин F, тертиапин, мелитин и др.

Апамин состоит из 18 аминокислот, его молекулярная масса 2036 Да [12]. Последовательность аминокислот в первичной структуре апамина выглядит следующим образом: NH<sub>2</sub> – Цис – Асн – Цис – Лиз – Ала – Про – Глу – Тре – Ала – Лей – Цис – Ала – Арг – Арг – Цис – Глн – Глн – Гис – CONH<sub>2</sub> [5]. Аминокислотные остатки аргинина в положениях 13 и 14 определяют его биологическую активность. Апамин является сильным нейротоксином, подавляя тормозные процессы в ЦНС. Нейротропное действие апамина вызывает длительный тремор, охватывающий мускулатуру тела. Также он способен избирательно блокировать торможение и гиперполяризующее действие АТФ на гладкомышечные клетки [3, 4, 14].

МСД-пептид состоит из 22 аминокислотных остатков, его молекулярная масса 2598 Да. Последовательность аминокислот в МСД-пептиде имеет следующий вид: NH<sub>2</sub> – Иле – Лиз – Цис – Асн – Цис – Лиз – Арг – Гис – Вал – Иле – Лиз – Про – Гис – Иле – Цис – Арг – Лиз – Иле – Цис – Гли – Лиз – Асн – COOH. Как и у апамина, в его структуре имеются два дисульфидных мостика [6]. Название МСД (Mast Cell Degranulating) он получил за способность разрушать тучные клетки. МСД-пептид стимулирует дегрануляцию тканевых базофильных гранулоцитов, а также освобождение серотонина из тромбоцитов и уменьшение проницаемости сосудистых стенок. При использовании пептида в избыточных дозах, после дегрануляции тучных клеток он способен оказывать противовоспалительное действие.

Адолапин составляет 1 – 5% и действует как противовоспалительное и обезболивающее средство, ингибируя активность двух ключевых ферментов воспаления: циклооксигеназу и липооксигеназу [11, 15].

Тертиапин и секапин – минорные компоненты яда. Тертиапин состоит из 21 аминокислотного остатка. Тертиапин вызывает заметное снижение частоты миниатюрных потенциалов концевой пластинки в нервно-мышечном соединении лягушки. Этот эффект, по-видимому, обусловлен ингибированием Ca<sup>2+</sup>-связывающего белка кальмодулина, регулирующего процесс нейросекреции медиаторов. Секапин при введении мышам в дозе 80 мг/кг вызывает седативный эффект, гипотермию, пилоэрекцию. Среди других минорных компонентов яда можно указать гистаминсодержащий пептид прокамин – Ала-Гли-Глн-Глн-гистамин [16]. Прокамин составляет незначительное количество в яде (1 – 2%) и его можно использовать как средство защиты от радиации в медицинских целях [17]. Дофамин и норадреналин, составляющие 1 – 2%, являются противовоспалительными агентами и останавливают кровотечение [11]. Важными свойствами и применением в различных аспектах характеризуется и мелитин.

Как и другие составляющие яда пчелы: гиалуронидазы, апамины, кислые фосфатазы и др., мелитин также обуславливает дегрануляцию тучных клеток и цитотоксичность. В отличие от мелитина, ФЛА<sub>2</sub> обуславливает только дегрануляцию, не включая

цитотоксические эффекты [18]. Укусы пчел могут вызвать опасные для жизни, а иногда и летальные, антиген-зависимые анафилактические реакции в организме человека. Для эффективной иммунотерапии разрабатываются рекомбинантные белки различных составляющих яда пчел [19]. Сообщаются результаты ингибирования мелитина и ФЛА<sub>2</sub> из яда африканизированной пчелы (*Apis mellifera scutellata*) рекомбинантными антителами [20].

### Структура и физико-химические свойства мелитина

Мелитин является основным компонентом пчелиного яда. Он имеет молекулярную массу 2840 Да и образован 26 остатками аминокислот, 6 из которых заряжены (рисунок 1 А, Б) [6, 21]. Вторичная структура пептида состоит из двух спиральных областей, образованных остатками аминокислот 2-11 и 13-23, и неструктурированной С-терминальной части, состоящей из линейного пептида Лиз-Арг-Лиз-Арг (рисунок 1 В). Между спиральными участками существует изгиб в области Про-14. На рисунке 1 В зеленым цветом указаны полярные незаряженные аминокислотные остатки, белым – неполярные, синим – полярные заряженные положительно, красная метка Р указывает на расположение Про-14 [22]. В растворе с низкой ионной силой и нейтральной средой мелитин представлен неупорядоченным мономером [23]. В водной среде мелитин образует тетрамер, состоящий из двух димеров молекулярной массой 11200 Да [24]. N-концевая последовательность аминокислотных остатков с 1-20 обуславливает гидрофобность мелитина, а гидрофильные свойства обусловлены остатками 21-26 в С-концевой области. Такая амфифильность придает мелитину свойства катионного детергента с высокой поверхностной активностью [7].

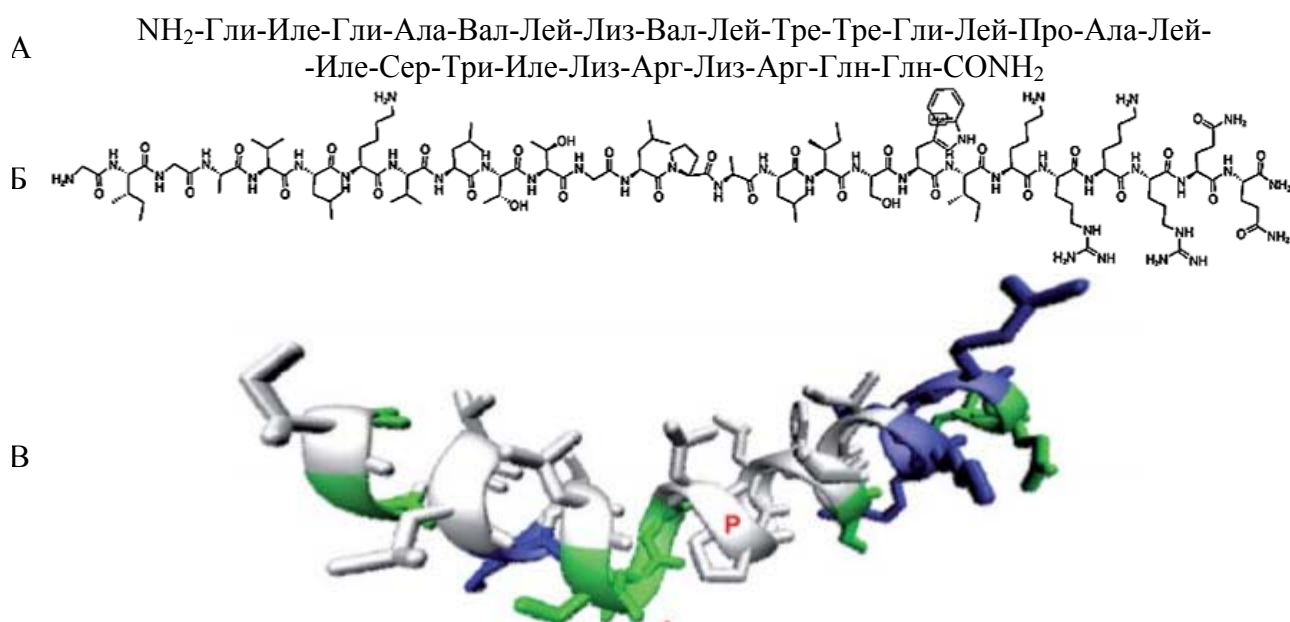


Рисунок 1 – Первичная структура (А), химическая структура (Б) и графическая модель вторичного строения (В) мелитина [6, 17, 22].

Отличия азотистых оснований в структуре мелитина могут оказывать существенный эффект на биологическую активность мелитина. Например, у пчел *Apis mellifera* и *Apis cerana* обнаружены моноклеофильные полиморфизмы, один из которых обуславливает замещение серина на аспарагин. Серин-замещенный мелитин (Mel-S) показал более выраженном цитотоксический эффект, нежели аспарагин-замещенный мелитин (Mel-N) против кишечной палочки и линий клеток рака человека, а также активное воздействие на такие противовоспалительные цитокины клетки как интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли, а так же на образование структур с мембранами [25]. Отмечается, что для увеличения биологической активности мелитин содержит пролин-зависимый обрыв  $\alpha$ -спирали, сама спираль должна обладать расширенным амфипатическим характером [26].

Если удалить шарнирную область и 2 С-концевых остатка аминокислот, а затем сравнить по свойствам полученный пептид (Mel-H) с исходным мелитином, то гемолитические свойства второго окажутся выше, а антимикробный эффект не изменится. Диастереомер Mel-(d)H оказал еще меньшее гемолитическое воздействие, сохраняя сходные антимикробные свойства [27]. Амфипатическая структура определяет его взаимодействие с фосфолипидами мембран: гидрофобная часть молекулы обеспечивает закоривание в липидной мембране. Таким образом, взаимодействуя с мембранами различных клеток, он способен вызывать широкий спектр физиологических реакций. Загориваясь в мембрану, он может увеличивать ее текучесть, тем самым изменяя активность различных связанных с мембраной ферментов, например, АТФ-азы, гуанилатциклазы и т.д. [28, 29].

Мелитин обладает гемолитическим, противовирусным, противогрибковым и цитолитическим действием, обуславливая гибель клеток и их органелл [6]. Ввиду высокой цито- и гемолитической активности мелитина ведутся работы по его практическому использованию в онкологии [7]. В настоящее время предлагаются различные механизмы доставки мелитина к клеткам-мишеням, которыми могут являться раковые клетки простаты [30], печени [31], молочных желез [32, 33], на развитие которых он оказывает ингибирующее действие.

### **Биологическая активность мелитина**

Множество зарубежных исследований сообщало, что мелитин может индуцировать апоптоз и проявлять антипролиферативные свойства. Мелитин мог бы стать идеальным средством против рака, однако его применение ограничено литическими свойствами [34]. Выделяют несколько механизмов цитотоксичности мелитина для клеток различных типов, а именно: изменения в цикле клетки, влияние на пролиферацию, ингибирование роста, индукция апоптоза и некроза в клетках. В результате действия мелитина гибель клеток происходит через активацию каспаз и матричных металлопротеиназ [35, 36]. Ввиду цитотоксичности, терапевтический потенциал мелитина может быть достигнут путем использования перфторуглеродных наночастиц, содержащих мелитин, которые способны направленно разрушать опухоли при внутривенном введении [17, 37].

Другим примером снижения токсичности мелитина может быть использование гибридного цитолитического пептида, R-мелитина, образованного связью N-конца мелитина и C-концом амфипатического R-спирального пептида. При внутривенной инъекции R-мелитина блокируется рост меланомы. Кроме цитотоксичности к клеткам меланомы, цитотоксических эффектов не наблюдалось [34].

Помимо этого, синтезирован белок, состоящий из мелитина и другого пептида, обладающего требующими свойствами. Например, изучено ингибирующее влияние синтезированного химерного белка мелитин-МЧИЛ-2, содержащего мутантный человеческий интерлейкин 2, связанный генетически с мелитином, на рост клеток опухоли яичника. Химерный белок был экспрессирован с помощью *Escherichia coli*. Мелитин-МЧИЗ-2 стимулирует образование Т-клеток, В-клеток, моноцитов, макрофагов [38]. Влияние мелитина на ингибирование роста клеток рака яичников человека осуществляется за счет индукции апоптоза, зависящего от количества введенного мелитина [39].

Плоскоклеточный рак пищевода является сложноизлечимой болезнью. В настоящее время он лечится с использованием радиотерапии, которая не всегда приводит к видимым улучшениям в связи с радиорезистентностью опухолевых клеток. Мелитин можно использовать как радиосенсибилизатор, усиливающий эффект радиотерапии [40].

Мелитин ингибирует индуцированную эпидермальным фактором роста миграцию раковых клеток молочной железы. Результаты показывают, что ингибирующее действие мелитина на рост и распространение рака молочной железы может быть связано с ингибированием mTOR пути [41]. Пчелиный яд и мелитин ингибируют рост раковых клеток за счет активации апоптоза в LNCaP, DU145 и PC-3 клетках рака простаты человека. Активация апоптоза происходит за счет инактивации NF-κB через активацию каспаз [30].

Помимо характерных противораковых свойств, мелитин может оказать противовоспалительное действие на клетки. Такая болезнь, как боковой амиотрофический склероз (БАС), является быстро прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, при котором происходит поражение двигательных нейронов, что ведет к параличу мышц. При введении мышам G93A мелитин действует на нервные клетки, снижая экспрессию таких воспалительных белков как Iba-1, CD14. Как правило, при протекании данной болезни нарушаются иммунные механизмы защиты клеток, мелитин же, напротив, координирует работу иммунного ответа в таких наиболее подверженных поражению органах, как селезенка и легкие, определяя на увеличение экспрессии Bcl2 и pERK пептидов [42].

Мелитин может использоваться для лечения ревматоидного артрита [43, 44]. Подкожная инъекция мелитина ингибирует развитие церулеин-индуцированного острого панкреатита, уменьшая воспаления, отеки, некрозы, количественное содержание цитокинов, а также нейтрофильную инфильтрацию, которые возникают в поджелудочной железе и легких [45].

Острая печеночная недостаточность до сих пор остается тяжелым заболеванием с крайне высокой смертностью. Как оказалось, мелитин может предотвращать D-галактозамин/липополисахарид-индуцированную острую печеночную недостаточность у мышей за счет ингибирования экспрессии каспаз и ВАХ-белка, редуцирования активации каспазы-3 и увеличения экспрессии bcl-2 белка [46]. Сообщается, что результаты подобных исследований помогут разработать новые методы лечения цирроза, портальной гипертензии, рака печени и других ее заболеваний [47].

Мелитин проявляет фунгицидные свойства против *Candida albicans*. Было отмечено, что такой эффект достигается благодаря апоптозу, детальный механизм индуцирования которого требует дополнительного исследования [48].

#### **Заключение**

Пчелиный яд является доступным источником для получения биологически активных пептидов: мелитина, апамина, адолапина, МСД-пептида, секапина, тертапина и ферментов: фосфолипазы А<sub>2</sub>, гиалуронидазы. Особый интерес среди пептидов пчелиного яда вызывает мелитин, который проявляет антибактериальные, противовирусные и противовоспалительные свойства. Антимикробные пептиды являются компонентами врожденной иммунной защиты, являясь более предпочтительными альтернативами существующих лекарственных средств, так как они имеют быструю скорость активации, низкую вероятность развития реакций сопротивления у организма и возможность их использования в сочетании с другими лекарственными препаратами. Мелитин, относящийся к данной группе препаратов, может оказаться полезным компонентом лекарств недалекого будущего, а подобные данные – основой для разработки новых путей лечения заболеваний человека.

*Работа выполнена в рамках задания 2.09 «Анализ источников получения биологически активных белков и пептидов из беспозвоночных животных» ГПНИ «Природопользование и экология», подпрограмма «Биоразнообразие, биоресурсы, экология».*

#### **Список литературы**

1. Хисматуллина, Н.З. Апитерапия / Н.З. Хисматуллина. – Пермь: Мобиле, 2005. – 296 с.
2. Marmur, J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from micro-organisms / J. Marmur // J. Mol. Biol. – 1961. – Vol. 3. – P. 208–218.
3. Асафова, Н.Н. Физиологически активные продукты пчелиной семьи / Н.Н. Асафова, Б.Н. Орлов, Р.Б. Козин. – Нижний Новгород: Изд-во Ю.А. Николаев, 2001. – 368 с.
4. Орлов, Б.Н. Зоотоксикология / Б.Н. Орлов, Д.Б. Гелашвили. – Москва: Высшая школа, 1985. – 280 с.
5. Артемов, Н.М. Пчелиный яд, его физиологические свойства и терапевтическое применение / Н.М. Артемов. – Москва; Ленинград: Академия наук СССР, 1941. – 183 с.

6. Habermann, E. Bee and Wasp Venoms / E. Habermann // Science (New York, N.Y.). – 1972. – Vol. 177, n. 4046. – P. 314–322.
7. Terwilliger, T.C. The structure of melittin / T.C. Terwilliger, D. Eisenberg // The Journal of Biological Chemistry. – 1984. – Vol. 257, n. 11. – P. 6016–6022.
8. Raghuraman, H. Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions / H. Raghuraman, A. Chattopadhyay // Bioscience Reports. – 2007. – Vol. 27, n. 4-5. – P. 189–223.
9. Dotimas, E.M. Isolation and structure analysis of bee venom mast cell degranulating peptide / E.M. Dotimas [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology. – 1987. – Vol. 911, n. 3. – P. 285–293.
10. Lariviere, W.R. The bee venom test: a new tonic-pain test / W.R. Lariviere, R. Melzack // Pain. – 1996. – Vol. 66, n. 2/3. – P. 271–277.
11. Ali, M.A. Studies on bee venom and its medical uses / M.A. Ali // International Journal of Advancements in Research and Technology. – 2012. – Vol. 1, n. 2. – P. 69–83.
12. The structure of apamin / R. Shipolini [et al.] // Chemical Communications (London). – 1967. – Vol. 14. – P. 679.
13. Allergens of honey bee venom / T.P. King [et al.] // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1976. – Vol. 172, n. 2. – P. 661–671.
14. Some peripheral activities of apamin / Parson H. [et al.] // Toxicon. – 1979. – Vol. 17. – P. 4.
15. Шкендеров, С. Пчелиные продукты / С. Шкендеров, Ц. Иванов. – София: Земиздат, 1985. – 226 с.
16. Mcd-пептид, или пептид, дегранулирующий тучные клетки // Флора и фауна Земли [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: <http://www.earthflora.ru/mcd-peptid-ili-peptid-degranuliruyushhij-tuchnye.html>. – Дата доступа: 20.10.2016.
17. Gajski, G. Melittin: A lytic peptide with anticancer properties / G. Gajski, V. Garaj-Vrhovac // Environmental Toxicology and Pharmacology. – 2013. – Vol. 36, n. 2. – P. 697–705.
18. Nishikawa, H. Gangliosides inhibit bee venom melittin cytotoxicity but not phospholipase A2-induced degranulation in mast cells / H. Nishikawa, S. Kitani // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – Vol. 252, n. 3. – P. 228–236.
19. Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m 3) / T. Grunwald [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 117, n. 4. – P. 848–854.
20. Production of human antibody fragments binding to melittin and phospholipase a2 in africanised bee venom: minimising venom toxicity: human single-chain variable fragment to africanised bee venom / J.C. Funayama [et al.] // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2012. – Vol. 110, n. 3. – P. 290–297.
21. Gevod, V.S. Melittin and the 8–26 fragment. Differences in ionophoric properties as measured by monolayer method / V.S. Gevod, K.S. Birdi // Biophysical Journal. – 1984. – Vol. 45, n. 6. – P. 1079–1083.
22. Evidence for  $\alpha$ -helices in the gas phase: A case study using melittin from honey bee venom / H.V. Florance [et al.] // The Analyst. – 2011. – Vol. 136, n. 17. – P. 3446.
23. Comparative molecular dynamics study of the structural properties of melittin in water and trifluoroethanol/water / T.V. Naumenkova [et al.] // Biophysics. – 2010. – Vol. 55, №1. – P. 24–28.
24. Iwadate, M. The structure of the melittin tetramer at different temperatures. An NOE-based calculation with chemical shift refinement / M. Iwadate, T. Asakura, M.P. Williamson // European Journal of Biochemistry / FEBS. – 1998. – Vol. 257, n. 2. – P. 479–487.
25. Functional characterization of naturally occurring melittin peptide isoforms in two honey bee species, *Apis mellifera* and *Apis cerana* / D. Park [et al.] // Peptides. – 2014. – Vol. 53. – P. 185–193.

26. Krauson, A.J. Gain-of-function analogues of the pore-forming peptide melittin selected by orthogonal high-throughput screening / A.J. Krauson, J. He, W.C. Wimley // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134, n. 30. – P. 12732–12741.
27. Saravanan, R. Micelle-bound structures and dynamics of the hinge deleted analog of melittin and its diastereomer: Implications in cell selective lysis by d-amino acid containing antimicrobial peptides / R. Saravanan, A. Bhunia, S. Bhattacharjya // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. – 2010. – Vol. 1798, n. 2. – P. 128–139.
28. Ladokhin, A.S. Folding of amphipathic  $\alpha$ -helices on membranes: energetics of helix formation by melittin / A.S. Ladokhin, S.H. White // *Journal of Molecular Biology*. – 1999. – Vol. 285, n. 4. – P. 1363–1369.
29. Permeation of styryl dyes through nanometer-scale pores in membranes / Y. Wu [et al.] // *Biochemistry*. – 2011. – Vol. 50, n. 35. – P. 7493–7502.
30. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF- $\kappa$ B / M.H. Park [et al.] // *The Prostate*. – 2011. – Vol. 71, n. 8. – P. 801–812.
31. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway / S. Liu [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, n. 6. – P. 1964–1973.
32. Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF- $\kappa$ B and AP-1-dependent MMP-9 expression / J.H. Park [et al.] // *Molecules and Cells*. – 2010. – Vol. 29, n. 2. – P. 209–215.
33. Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth / N.R. Soman [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2009. – Vol. 119, n. 9. – P. 2830–2842.
34. Hybrid melittin cytolytic peptide-driven ultrasmall lipid nanoparticles block melanoma growth in vivo / C. Huang [et al.] // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 7, n. 7. – P. 5791–5800.
35. Bee venom induced cell cycle arrest and apoptosis in human cervical epidermoid carcinoma Ca Ski cells / S.-W. Ip [et al.] // *Anticancer Research*. – 2008. – Vol. 28, n. 2a. – P. 833–842.
36. The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells / S.-W. Ip [et al.] // *In Vivo*. – 2008. – Vol. 22, n. 2. – P. 237–245.
37. Терещенко, В.П. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы / В.П. Терещенко, Н.Т. Картель. Монография – Киев: Наукова думка. – 2010. – 240 с.
38. A novel melittin-MhIL-2 fusion protein inhibits the growth of human ovarian cancer SKOV3 cells in vitro and in vivo tumor growth / M. Liu [et al.] // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2013. – Vol. 62, n. 5. – P. 889–895.
39. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway / M. Jo [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2012. – Vol. 258, n. 1. – P. 72–81.
40. Melittin radiosensitizes esophageal squamous cell carcinoma with induction of apoptosis in vitro and in vivo / H. Zhu [et al.] // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35, n. 9. – P. 8699–8705.
41. Melittin suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells / Y.-J. Jeong [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. – 2014. – Vol. 68. – P. 218–225.
42. Lee, S.-H. Melittin Ameliorates the Inflammation of Organs in an Amyotrophic Lateral Sclerosis Animal Model / S.-H. Lee, S.-M. Choi, E.J. Yang // *Experimental Neurobiology*. – 2014. – Vol. 23, n. 1. – P. 86.
43. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / T. Pap [et al.] // *Arthritis Res*. – 2000. – Vol. 2, n. 5. – P. 361–367.
44. The anti-arthritic effects of synthetic melittin on the complete freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis model in rats / J. Li [et al.] // *The American Journal of Chinese Medicine*. – 2010. – Vol. 38, n. 6. – P. 1039–1049.



45. Melittin inhibits cerulein-induced acute pancreatitis via inhibition of the JNK pathway / S.-W. Yun [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2011. – Vol. 11/12. – P. 2062–2072.
46. Protective effect of melittin on inflammation and apoptosis in acute liver failure / J.-H. Park [et al.] // *Apoptosis*. – 2012. – Vol. 17, n. 1. – P. 61–69.
47. Protective effects of melittin on transforming growth factor- $\beta$ 1 injury to hepatocytes via anti-apoptotic mechanism / W.-R. Lee [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2011. – Vol. 256, n. 2. – P. 209–215.
48. Park, C. Melittin induces apoptotic features in *Candida albicans* / C. Park, D.G. Lee // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2010. – Vol. 394, n. 1.– P. 170–172.

**STRUCTURE-FUNCTION PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF  
MELITTINE FROM HONEY BEE VENOM**

**I.G. Korotkevich, O.I. Borodin\***

*Belarusian State University, Minsk, Belarus*

*\*State Scientific and Production Amalgamation "The Scientific And Practical Center For  
Bioresources", Minsk, Belarus*

*e-mail: igkorotkevich@gmail.com*

Bee venom is an affordable source of bioactive peptides: melittine, apamin, adolapine, MSD-peptide, secapine, tertapine and enzymes like phospholipase A2 and hyaluronidase. Melittine shows antibacterial, antiviral and anti-inflammatory properties and is in particular interest among all other compounds. Melittine may be used in the near future medicines, and its research is the basis for the development of new ways to treat human diseases.