(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.373

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Биофизический и биоинформационный анализ аминокислотной последовательности аллоферона

И.Ю. Торшин, А.Н. Громов, О.А. Громова

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

Для контактов: *Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Действующим веществом противовирусного препарата нового поколения для лечения герпеса и папилломавирусной инфекции является аллоферон – олигопептид с аминокислотной последовательностью HGVSGHGQHGVHG. Индуцируя биосинтез интерферонов, аллоферон способствует улучшению иммунного статуса мужчин и женщин с различными вирусными и бактериально-вирусными инфекциями. Точный механизм молекулярно-фармакологического действия аллоферона неизвестен.

Цель: установление возможных молекулярных механизмов противоинфекционного, иммуностимулирующего и других эффектов аллоферона.

Материал и методы. Проведено биофизическое моделирование структуры и свойств олигопептида аллоферона, выполнен биоинформационный анализ аминокислотной последовательности в протеомных базах данных.

Результаты. Экспертная оценка результатов биоинформационного анализа и биофизического моделирования показала, что основной гипотезой действия аллоферона является его роль как антигенного эпитопа, схожего по структуре с фрагментами капсидных белков вирусов (в т.ч. гемагглютинина). Взаимодействия с Т-клеточными рецепторами (англ. T-cell receptor, TCR) через белки главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex, MHC), аллоферон и/или его фрагменты будут активировать NK-лимфоциты, способствующие уничтожению вирусных и бактериальных патогенов. Этот механизм подтверждается не только сходством аллоферона с известными антигенными эпитопами TCR, но и результатами биофизического прогнозирования эпитопов, процессинга и связывания аллоферона с MHC-белками. Второй по значимости молекулярный механизм включает свойства аллоферона как антимикробного пептида (АМП) с противовирусным действием. Данная гипотеза подтверждается: 1) сходством аминокислотной последовательности и аминокислотного состава аллоферона с известными АМП (писцидины, CA-1, бактериоцин плантарицин и др.); 2) потенциальной альфа-спиральной структурой аллоферона; 3) результатами биоинформационного и биофизического прогноза активности АМП против бактериальных (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и др.) и вирусных (DENV-1, JEV, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, вирус гепатита С, вирус простого герпеса) патогенов. Другие потенциально важные молекулярные механизмы действия аллоферона включают: 1) активацию рецепторов формилпептидов FPR1/2 на поверхности нейтрофилов (вызывает хемотаксис лимфоцитов к очагу инфекции); 2) ингибирование рецептора интерлейкина-17 (противовоспалительное действие); 3) блокировку взаимодействия вирусов с сиаловыми кислотами; 4) цитопротекторные свойства пептидных фрагментов в составе молекулы аллоферона; 5) ингибирование белков, содержащих домен тетрамеризации калиевых каналов KCTD (важно для модуляции нейротрансмиссии и для противоопухолевого действия).

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на верифицируемые механизмы молекулярного действия аллоферона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

аллоферон, механизмы действия, вирусные инфекции, бактериально-вирусные инфекции, иммунный статус, биоинформационный анализ, биофизическое моделирование

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Биофизический и биоинформационный анализ аминокислотной последовательности аллоферона. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2026; 19 (2): xxx–xxx. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.373.

Biophysical and bioinformatic analysis of the amino acid sequence of alloferon

I.Yu. Torshin, A.N. Gromov, O.A. Gromova

Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 bldg 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

Corresponding author: *Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com*

Макет для утверждения/Draft version for approval

ABSTRACT

Background. The active ingredient of a new-generation antiviral drug for the treatment of herpes and human papillomavirus infection is alloferon, an oligopeptide with the amino acid sequence HGVSGHGQHGVHG. By inducing interferon biosynthesis, alloferon improves the immune status of men and women with various viral and bacterial-viral infections. The precise mechanism of alloferon's molecular pharmacological action is unknown.

Objective: To establish possible molecular mechanisms of the anti-infective, immunostimulatory, and other effects of alloferon.

Material and methods. Biophysical modeling of the structure and properties of the alloferon oligopeptide and bioinformatic analysis of its amino acid sequence in proteomic databases.

Results. Expert analysis of bioinformatics and biophysical modeling results revealed that the primary hypothesis for alloferon's action is its role as an antigenic epitope, similar in structure to fragments of viral capsid proteins (including hemagglutinin). By interacting with T-cell receptors (TCRs) via major histocompatibility complex (MHC) proteins, alloferon and/or its fragments activate NK lymphocytes, which facilitate the destruction of viral and bacterial pathogens. This mechanism is supported not only by alloferon's similarity to known TCR antigenic epitopes but also by the results of biophysical prediction of epitopes, processing, and binding of alloferon to MHC proteins. The second most significant molecular mechanism involves alloferon's properties as an antimicrobial peptide (AMP) with antiviral activity. This hypothesis is supported by (1) the similarity of the amino acid sequence and amino acid composition of alloferon with known AMPs (piscidins, CA-1, bacteriocin plantaricin, etc.); (2) the potential alpha-helical structure of alloferon; (3) the results of bioinformatics and biophysical prediction of AMP activity against bacterial (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, etc.) and viral (DENV-1, JEV, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, hepatitis C virus, herpes simplex virus) pathogens. Other potentially important molecular mechanisms of action of alloferon include (1) activation of formyl peptide receptors FPR1/2 on the surface of neutrophils (causes chemotaxis of lymphocytes to the site of infection); (2) inhibition of the interleukin-17 receptor (anti-inflammatory effect); (3) blocking the interaction of viruses with sialic acids; (4) cytoprotective properties of peptide fragments within the alloferon molecule; (5) inhibition of proteins containing the potassium channels tetramerization domain (KCTD) (important for modulating neurotransmission and for antitumor activity).

Conclusion. The results of this study indicate verifiable mechanisms of molecular action of alloferon.

KEYWORDS

alloferon, mechanisms of action, viral infections, bacterial-viral infections, immune status, bioinformatics analysis, biophysical modeling

For citation

Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. Biophysical and bioinformatic analysis of the amino acid sequence of alloferon. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (2): xxx–xxx (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.373.

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Аллоферон – олигопептид природного происхождения, обладающий выраженными противовирусными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Он не проявляет существенной общей токсичности, аллергенного, мутагенного или канцерогенного действия и отличается весьма умеренным побочным эффектом [1].

Систематизация фундаментальных и клинических исследований фармакологии аллоферона показала, что это эффективный модулятор иммунитета и воспаления, отличающийся высокой эффективностью против вирусных и смешанных инфекций. Комплексное противовирусное действие аллоферона включает подавление репликации вирусов папилломы человека (англ. human papillomavirus, HPV), простого герпеса (англ. herpes simplex virus, HSV), гепатитов B/C (англ. hepatitis B/C virus, HBV/HCV). Аллоферон показал высокую эффективность в терапии инфекций HPV и HSV, которые асоциированы с развитием дисплазий шейки матки, эндометрита, повторного невынашивания. Препарат также эффективен в терапии смешанных вирусных и бактериально-вирусных инфекций при простатите, инфекционных заболеваниях глаз (вирусный иридоциклит, передний/задний увеит), рожистом воспалении (стрептококковая инфекция мягких тканей). Исследования указывают на перспективы использования аллоферона в комплексной противоопухолевой терапии [2].

Систематизация исследований, проведенная в работе [2], продемонстрировала, что возможные молекулярные механизмы действия аллоферона включают регуляцию экспрессии генов противовирусного, гуморального иммунитета и воспалительного отклика организма. Однако ни для одного из этих потенциальных механизмов не были выявлены соответствующие таргетные белки протеома человека.

Таким образом, очевидна необходимость изучения вопроса о молекулярных механизмах действия и таргетных белках аллоферона. При этом практически единственным источником информации для такого анализа служит аминокислотная (АК) последовательность аллоферона, представленная символьной последовательностью из 13 литер – HGVSGHGQHGVHG (действующее начало препарата Аллокин-Альфа®, ООО «Аллоферон», Россия). В данном случае наиболее перспективными направлениями исследований являются биоинформационный анализ (включает поиск схожих АК-последовательностей по различным базам данных) и биофизическое моделирование (оценка структуры и свойств олигопептида аллоферона по его АК-последовательности).

Цель – установление возможных молекулярных механизмов противоинфекционного, иммуностимулирующего и других эффектов аллоферона.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Олигопептид природного происхождения аллоферон (HGVSGHGQHGVHG) характеризуется выраженным противовирусным и противовоспалительным действием
- Имеется обширная доказательная база по применению препаратов на основе аллоферона для терапии инфекций, вызванных вирусами папилломы человека, простого герпеса, гепатитов B и C
- Механизмы молекулярного действия аллоферона недостаточно изучены (в частности, неизвестны таргетные белки протеома человека)

Что нового дает статья?

- Биоинформационное и биофизическое моделирование указывает на основной механизм действия аллоферона – его роль как антигенного эпитопа вирусных капсидов. Взаимодействия аллоферона с Т-клеточными рецепторами будут активировать NK-лимфоциты, способствующие уничтожению вирусных и бактериальных патогенов
- Подтверждены свойства аллоферона как антимикробного пептида с противовирусным действием
- Другие возможные механизмы молекулярного действия аллоферона включают активацию рецепторов формилпептидов FPR1/2 нейтрофилов, ингибирование рецептора интерлейкина-17, блокировку взаимодействия вирусов с сиаловыми кислотами

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Верифицируемые механизмы молекулярного действия аллоферона важны для понимания спектра применения перспективного противовирусного препарата Аллокин-Альфа®
- Дополнительные плейотропные эффекты аллоферона (антиоксидантный, противоопухолевый, антиишемический, антинейродегенеративный и воздействие на ранозаживление) следует изучать в клинических исследованиях и принимать во внимание в повседневной клинической практике

Highlights

What is already known about the subject?

- The naturally occurring oligopeptide alloferon (HGVSGHGQHGVHG) is characterized by pronounced antiviral and anti-inflammatory effects
- There is extensive evidence supporting the use of alloferon-based medications for the treatment of infections caused by human papillomavirus, herpes simplex virus, and hepatitis B and C
- The mechanisms of alloferon's molecular action are poorly understood (in particular, target proteins of human proteome are unknown)

What are the new findings?

- Bioinformatic and biophysical modeling of alloferon reveals its primary mechanism – its role as an antigenic epitope on viral capsids. Alloferon's interactions with T-cell receptors will activate NK lymphocytes, which facilitate the destruction of viral and bacterial pathogens
- Alloferon's properties as an antimicrobial peptide with antiviral activity were confirmed
- Other possible mechanisms of alloferon's molecular action include activation of neutrophil formyl peptide receptors FPR1/2, inhibition of interleukin -17 receptor, and blocking viral interactions with sialic acids

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- Verifiable mechanisms of alloferon's molecular action are important for understanding the range of applications of the promising antiviral drug Allokin-Alfa®
- Alloferon's additional pleiotropic properties (antioxidant, antitumor, antiischemic, anti-neurodegenerative, and wound-healing effects) should be studied in clinical trials and considered in routine clinical practice

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Поиск по базам данных АК-последовательностей / Amino acid sequence database search

Поиск проводили с использованием эвристического алгоритма Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) для схожих последовательностей белков: использовали вариант алгоритма BLASTP (поиск белкового запроса в белковой базе данных). Алгоритм типа BLAST интересен тем, что позволяет находить участки локального сходства между последовательностями. Последовательность-запрос разбивается на короткие сегменты длиной k литер (k=3...5), затем алгоритм ищет в базе данных точные или очень близкие совпадения для этих слов. Найденные «зерна» совпадений расширяются в обоих направлениях АК-последовательности до тех пор, пока оценка сходства продолжает расти. После этого формируется итоговое выравнивание (с учетом локальной структуры) и вычисляется E-value (ожидаемое количество случайных совпадений с таким же или лучшим весом). Чем ниже E-value, тем выше степень схожести последовательностей [3].

Биофизическое моделирование структуры и свойств пептидов / Biophysical modeling of peptide structure and properties

Примененные в настоящей работе методы прогнозирования свойств АК-последовательностей основаны на топологической теории анализа данных и мультиалгоритмических конструкциях алгебраического подхода к распознаванию. Математические основания для разработки соответствующих алгоритмов включают фундаментальные понятия разрешимости, монотонности условия разрешимости, локальности и регулярности задачи [4, 5]. Соответствующие задачи числового прогнозирования свойств ставятся на основе критериев ранговой оптимизации, полученных при исследовании окрестностей цепей в решетке подмножеств объектов [6]. Множества прецедентов формировались в соответствии с решеточным формализмом топологической теории анализа данных, в рамках которого получены новые способы порождения параметрических оценок и метрик на решетках, образованных над топологиями множеств объектов, что важно для повышения обобщающей способности алгоритмов [5].

Анализ аллоферона как потенциального антимикробного пептида выполняли с помощью программного обеспечения интернет-ресурса DBAASP[1], основанного на машинном обучении. С использованием DBAASP также проведено прогнозирование гемолитических свойств аллоферона по отношению к эритроцитам человека. Пептиды (с гемолитической активностью) определялись как активные, если они вызывают гемолиз >40% при концентрации <40 мкг/мл, и как неактивные (без гемолитической активности), если они отмечены как неактивные по гемолизу в DBAASP [7].

Анализ аллоферона как потенциального антигенного эпитопа изучен посредством процедуры прогнозирования эпитопов (Bepipred 2.0, Bepipred Linear Epitope Prediction 2.0)[2] и поис-

[1] https://dbaasp.org.
[2] https://services.healthtech.dtu.dk/services/BepiPred-2.0.

Макет для утверждения/Draft version for approval

ков по базе данных IEDB (англ. Immune Epitope Database)[3] [8]. Прогнозирование констант процессинга пептидов для презентирующих белков типа главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex, MHC) и сродства к MHC-белкам проведено программой NetMHC-3.0 [9–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Результаты поиска последовательностей в NCBI/ClusteredNR // Sequence search results in NCBI/ClusteredNR

Прямой поиск по наибольшей из всех известных баз данных АК-последовательностей белков (NCBI/ClusteredNR) позволил выявить широкий круг фрагментов белков, схожих с АК-последовательностью аллоферона на 85–100%. Эти пептидные фрагменты белков относились к весьма различным организмам: протеобактерии, актинобактерии, цианобактерии, фирмикуты, аскомицетные грибы, базидиомицетные грибы, американский таракан, цикада астра, жуки, двустворчатые моли, костистые рыбы, бабочки, восточный еловый листоед, изящная скальная ящерица, осы, муравьи и пчелы, мотыльки, губки, каменистые кораллы, полосатая рыба-лягушка, широкотелая рыба-игла и др. (всего 227 белков из 178 организмов). Ни одно из этих совпадений фрагментов, однако, не позволило сформулировать какие-либо гипотезы о таргетных белках аллоферона.

Поэтому следующим шагом стал поиск АК-последовательностей со схожими паттернами в базе данных протеома человека Uniprot[4]. Этот поиск позволил выявить 439 пептидных фрагментов, относящихся к 293 белкам протеома. Примеры пептидных фрагментов, наиболее близких по АК-последовательности к аллоферону, приведены в **таблице 1**.

Заметим, что при проведении биоинформационного анализа обычной целью такого поиска по протеому таргетного организма (в нашем случае *homo sapiens*) является нахождение функционально аннотированных фрагментов белков этого протеома (т.е. фрагментов с четко установленными в эксперименте биологическими ролями). Например, в случае мультикомпонентных пептидных смесей природного происхождения данный подход позволил сформулировать и подтвердить широкий спектр механизмов молекулярного действия соответствующих полипептидных лекарственных препаратов.

Однако в случае пептида аллоферона из 439 выявленных фрагментов всего лишь 6 (!) были функционально аннотированы (сигнальный пептид, трансмембранный сегмент, связывание иона цинка). Ни одна из этих аннотаций не позволила получить точные указания на механизмы молекулярного действия аллоферона. Тем не менее следует упомянуть и кратко описать некоторые белки протеома человека, в которых были найдены схожие с аллофероном пептидные фрагменты: E3 убиквитин-протеинлигаза UBR1, филаггрин (филаггрин-2), хорнерин, стабилин-1, фактор клетки-хозяина 1 (англ. host cell factor 1, HCF-1).

E3 убиквитин-протеинлигаза UBR1 участвует в аутофагии, «помечивая» дисфункциональные белки убиквитином для направления этих белков на деградацию на протеасомах. UBR1 играет важную роль в клеточной защите, распознавая неправильно свернутые белки, влияя на деградацию, связанную с эндоплазматическим ретикулумом, и потенциально участвуя в противовирусных реакциях – например, способствуя деградации вирусных белков. Участие аллоферона в активности UBR1 неочевидно [12].

Филаггрины и хорнерин – структурные белки, необходимые для формирования защитного барьера кожи. Филаггрины производятся в эпидермисе и скрепляют кератиновые волокна, делая кожу прочной. При распаде филлагринов образуются компоненты белкового натурального увлажняющего фактора (англ. natural moisturizing factor, NMF). Филаггрин и NMF удерживают влагу в коже, обеспечивая антимикробную защиту и фотопротекцию кожи. Хорнерин – эпидермальный белок, экспрессируемый в коже в процессе ранозаживления [13]. Можно предположить, что аллоферон, являясь структурно схожим с некоторыми фрагментами филаггринов и хорнерина, может также способствовать увлажнению кожи и ранозаживлению.

Рецептор интерлейкина-17 (ИЛ-17) играет важную роль в слизисто-кожном иммунитете против *Candida albicans*. Избыточная активность рецептора ИЛ-17 вовлечена в патогенез воспалительных заболеваний, включая псориаз, анкилозирующий спондилит и аутоиммунный увеит [14]. Аллоферон, содержащий сходный с рецептором ИЛ-17 пептидный фрагмент, может ингибировать взаимодействия этого рецептора, тем самым способствуя противовоспалительному действию препарата Аллокин-Альфа®.

Стабилин-1 – рецептор типа «скавенджер» (англ. scavenger – собиратель), участвующий в регуляции иммунитета и способствующий привлечению моноцитов и программированию макрофагов при вирусном миокардите, в т.ч. вызванном вирусом Коксаки [15]. Возможно, что аллоферон имитирует действие стабилина-1, тем самым проявляя некоторое противовирусное действие.

HCF-1 – транскрипционный корегулятор и хроматин-ассоциированный белок, который управляет прогрессией цикла деления клетки (фаза G1-S), экспрессией генов и ремоделированием хроматина. Белок HCF-1 необходим для инициирования инфекции HPV, опосредуя экспрессию генов, происходящую на ранней стадии инфицирования клеток человека. Образуя комплекс с вирусным белком VP16 и транскрипционным фактором Oct-1, фактор HCF-1 инициирует активность вирусной инфекции из латентного состояния инфекции. Он активирует промоторы вирусных генов IE вирусным трансактиватором VP16. Кроме того, HCF-1 доставляет белковые компоненты, модифицирующие хроматин (гистоновые метилтрансферазы, ацетилтрансферазы), к геному HSV для инициации инфекции 10835–10840. Возможно, что сходство аллоферона с фрагментом фактора HCF-1 может ингибировать взаимодействия последнего с промотерами вирусных генов, тем самым тормозя репликацию HSV. Однако в настоящее время не имеется достоверных данных о функциональных свойствах фрагментов 754–761 TGHGQQGV и 824–830 GHGQQGV белка HCF-1.

Анализ сходства аллоферона с белками с известной пространственной структурой / Analysis of alloferon similarity to proteins with known spatial structure

Поскольку на основе анализа данных протеома человека не было найдено информации о специфических взаимодействиях аллоферон-подобных пептидов с теми или иными белками

[3] www.iedb.org.
[4] https://www.uniprot.org.

Материал для утверждения/Draft version for approval

Таблица 1. Примеры результатов поиска фрагментов белков протеома человека, схожих по последовательности аминокислот с аллоферoном
Table 1. Examples of search results for human proteome protein fragments similar in amino acid sequence to alloferon

Покрытие, %* / Coverage, %*	Идентичность, %** / Identity, %**	Фрагмент аллоферона / Alloferon fragment	Фрагмент белка / Protein fragment	Uniprot***	Белок / Protein
38	100	GVSGHG	814-819 GVSGHG	Q8IWV7	Е3 убиквитин-протеинлигаза UBR1 / E3 ubiquitin protein ligase UBR1
69	80	VSGHGQHGVH	1086-1095 VSGHGQDGPH	P20930.3	Филаггрин / Filaggrin
69	80	VSGHGQHGVH	762-771 VSGHGQAGHH	P20930.3	Филаггрин / Filaggrin
69	80	VSGHGQHGVH	3355-3364 VSGHGQAGPH	P20930.3	Филаггрин / Filaggrin
54	88	HGVSGHGQ	1324-1331 HGHSGHGQ	Q5D862.1	Филаггрин-2 / Filaggrin-2
54	88	HGVSGHGQ	2157-2164 HGQSGHGQ	Q5D862.1	Филаггрин-2 / Filaggrin-2
46	100	SGHGQHG	489-495 SGHGQHG	Q86YZ3.2	Хорнерин / Hornerin
38	100	GHGQHG	1465-1470 GHGQHG	Q86YZ3.2	Хорнерин / Hornerin
46	86	SGHGQHG	1256-1262 SSHGQHG	Q86YZ3.2	Хорнерин / Hornerin
46	86	SGHGQHG	1061-1067 SGYGQHG	Q86YZ3.2	Хорнерин / Hornerin
31	100	HGQHG	1076-1080 HGQHG	Q86YZ3.2	Хорнерин / Hornerin
54	75	SGHGQHGV	754-761 TGHGQQGV	P51610-2	Фактор клетки-хозяина 1 / Host cell factor 1
46	86	GHGQHGV	824-830 GHGQQGV	P51610.2	Фактор клетки-хозяина 1 / Host cell factor 1
77	73	GVSGHGQHGVH	564-574 GVSGPGAHGPH	Q8NAC3-6	Рецептор интерлейкина-17С / Interleukin-17C receptor
46	88	GV-SGHGQ	1338-1345 GVCSGHGQ	Q9NY15	Стабилин-1 / Stabilin-1

Примечание. ** Процент покрытия фрагментом белка последовательности аллоферона. ** Процент идентичности фрагмента белка последовательности аллоферона. *** Идентификатор аминокислотной последовательности белка в базе данных Uniprot.*

Note. ** Percentage coverage of alloferon sequence by protein fragment. ** Percentage identity of protein fragment with alloferon sequence. *** Identifier of protein amino acid sequence in the Uniprot database.*

протеома, проведен поиск по базе данных PDB (англ. Protein Data Bank)[5], содержащей все известные к настоящему времени пространственные структуры белков. Наиболее схожие с аллоферoном пептиды приведены в **таблице 2**. Схожесть аллоферона с писцидинами и некоторыми вирусными белками заслуживает внимания, т.к. указывает на важные аспекты структуры и свойств аллоферона.

Аллоферон показал высокую степень идентичности (покрытие последовательности – 92%, идентичность последовательности – 64%) с писцидином, выделенным из рыбы полосатый оплегнат (*Oplegnathus fasciatus*). Столь высокая степень идентичности позволяет предполагать, что аллоферон, так же как и писцидин, будет характеризоваться спиралеобразной структурой (**рис. 1**).

Писцидины – антимикробные пептиды (АМП) костистых рыб, которые играют ключевую роль в их врожденном иммунитете. Писцидины – короткие (18–55 АК), положительно заряженные (катионные) и амфипатические полипептиды. Большинство из них при взаимодействии с бактериальными мембранами принимают структуру альфа-спирали. Писцидины, как и другие АМП, эффективно уничтожают грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы [16]. Напомним, что АМП вызывают прямое повреждение бактериальных мембран, что ведет к гибели бактериальной клетки [17].

Писцидины подавляют образование биопленок и разрушают уже сформированные бактериальные биопленки. Кроме того, они регулируют воспалительные процессы, стимулируя или подавляя выработку цитокинов (например, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа) [18]. Подчеркнем, что АМП напрямую действуют на бактериальные и вирусные патогены, не нуждаясь, таким образом, в специфическом взаимодействии с белками протеома человека для реализации антибактериального действия [19].

[5] www.rcsb.org.

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

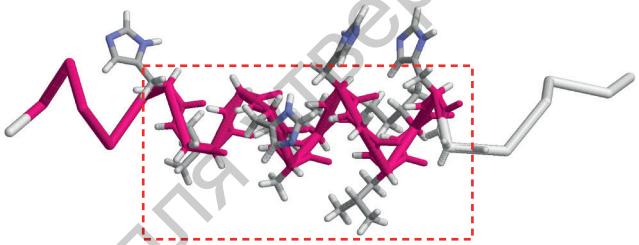
Таблица 2. Пептиды, схожие с аллофероном в известных пространственных структурах белков, представленных в базе данных PDB (Protein Data Bank)

Table 2. Peptides similar to alloferone in the known spatial structures of proteins presented in the PDB (Protein Data Bank)

Покрытие, %* / Coverage, %*	Идентичность, %** / Identity, %**	Фрагмент аллоферона / Alloferon fragment	Фрагмент белка / Protein fragment	PDB***	Белок / Protein	Организм / Organism
46	86	GVSGHGQ	146-152 GVGGHGQ	6J73_B	Белок IniA, индуцируемый изониазидом / Isoniazid-induced IniA protein	*Mycolicibacterium smegmatis* MC2 155
92	64	HGVSGHGQHG-VHG	7-19 HGVGHAIHGLIHG	8B1L_A	Писцидин / Piscidin	*Oplegnathus fasciatus*
31	100	QHGVH	14-18 QHGVH	1B35_A	Белок VP1 / VP1 protein	Вирус паралича сверчка / Cricket paralysis virus
77	64	HGVSGHGQHGV	21-31 HGYTSHGAHGV	9BTO_F	Гемагглютинин HA2 / Hemagglutinin HA2	Вирус гриппа B / Influenza B virus
69	80	GVSGHGQHGV	563-571 GVSTGQHGV	8RBT_S	Белок пентона / Penton protein	Вирус-201 *Emiliania huxleyi* / *Emiliania huxleyi* virus-201
38	83	QHGVHG	37-42 EHGVHG	2ZW1_A	Белок LG / LG protein	*Finegoldia magna*
38	83	SGHGQH	119-124 SGHGHH	9F62_Z	Белок KFYI / KFYI protein	*Chlamydomonas reinhardtii*
77	58	HGVSGH-GQHGV	221-232 HGACGHSGQNGI	6TML_d9	Белок ATPTG2 / ATPTG2 protein	*Toxoplasma gondii* GT1
69	70	VSGHGQHGVH	249-257 ISGHGAGVH	9DQI_D	Белок MenD / MenD protein	*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv
54	75	VSGHGQHG	364-371 VSPQGQHG	6Y0D_A	Мембранный белок / Membrane protein	*Trypanosoma cruzi*
31	100	GQHGV	22-26 GQHGV	2BCW_A	50S рибосомальный белок L11 / 50S ribosomal protein L11	*Thermotoga maritima*
23	100	GVHG	GVHG	3W36_B	NapH1	*Streptomyces sp.* CNQ-525

Примечание. ** Процент покрытия фрагментом белка последовательности аллоферона. ** Процент идентичности фрагмента белка последовательности аллоферона. *** Идентификатор структуры в базе данных PDB.*

Note. ** Percentage coverage of alloferon sequence by protein fragment. ** Percentage identity of protein fragment with alloferon sequence. *** Identifier of the structure in the PDB.*



Фрагмент, схожий с аллофероном / Alloferon-like fragment

Рисунок 1. Пространственная структура олигопептида писцидина-1 (PDB 8B1L). Пептид характеризуется структурой альфа-спирали. Рамкой выделен фрагмент, схожий по аминокислотной структуре с аллофероном-1

Figure 1. Spatial structure of oligopeptide piscidin-1 (PDB 8B1L). The peptide is characterized by an alpha-helix structure. The fragment similar in amino acid structure to alloferon-1 is highlighted with a frame

Тем не менее известно, что писцидины (особенно писцидин-1 и -3) являются лигандами для рецепторов формилпептидов FPR1/2 на поверхности нейтрофилов. Связывание с этими рецепторами вызывает хемотаксис лимфоцитов к очагу инфекции. В линии эндотелиальных клеток пупочной вены человека (англ. human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) писцидин-1 подавлял экспрессию белков-металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, тем самым способствуя снижению воспаления, торможению миграции раковых клеток и подавлению ангиогенеза опухоли [20]. Писцидины активируют апоптоз опухолевых клеток, снижая активность комплексов окислительного фосфорилирования в митохондриях [21].

Таким образом, схожесть АК-последовательности и пространственной структуры писцидина с аллофероном позволяет предполагать:

– свойства АМП аллоферона (антибактериальное и антипаразитарное действие);

– возможность взаимодействия аллоферона с рецепторами формилпептидов FPR1/2 на поверхности нейтрофилов, что может регулировать хемотаксис последних.

Достаточно интересным результатом поиска по PDB было нахождение аллоферон-подобных пептидов в составе структур белков оболочек (капсидов) вирусных частиц. Именно белки капсидов вирусов представляют собой основные эпитопы, распознаваемые системами приобретенного иммунитета. Схожие с аллофероном пептиды найдены в известных пространственных структурах белков капсидов вирусов, в т.ч. вируса пара-

Макет для рецензирования/Draft version for approval

лича сверчка, гриппа B, вируса-201 *Emiliania huxleyi*. Например, в случае вирусного капсидного белка VP1 фрагмент, схожий по АК-последовательности с аллофероном, расположен на поверхности (а не внутри) молекулы белка и, таким образом, доступен для взаимодействия с таргетными белками протеома человека (**рис. 2**).

Схожий с аллофероном пептид найден в составе гемагглютинина (ГА) вируса гриппа B (**рис. 3**). ГА – белки капсида вирусов гриппа, получившие название вследствие того, что вызывают агглютинацию эритроцитов. Вирусные белки ГА играют решающую роль на начальных стадиях инфицирования,

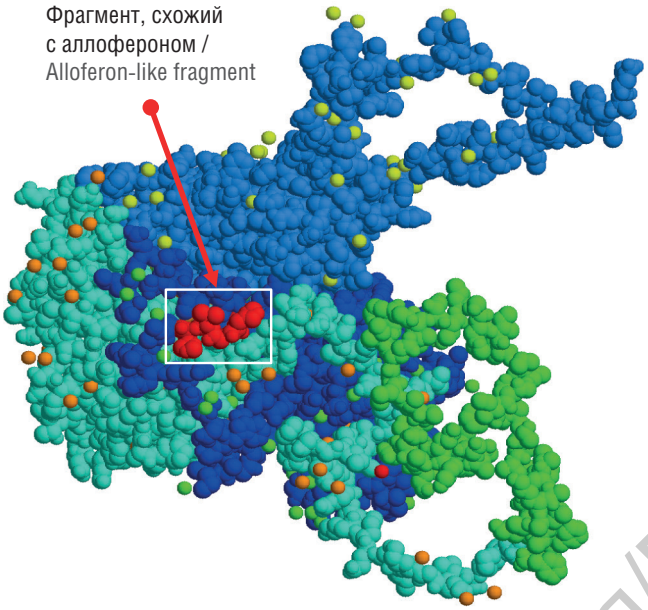


Рисунок 2. Пространственная структура белка VP1 капсида вируса паралича сверчка (PDB 1B35). Фрагмент, схожий по аминокислотной последовательности с аллофероном (красный цвет), расположен на поверхности белка и доступен для взаимодействия с таргетными белками

Figure 2. Spatial structure of VP1 protein of cricket paralysis virus capsid (PDB 1B35). The fragment similar in amino acid sequence to alloferon (red) is located on the protein surface and is accessible for interaction with target proteins

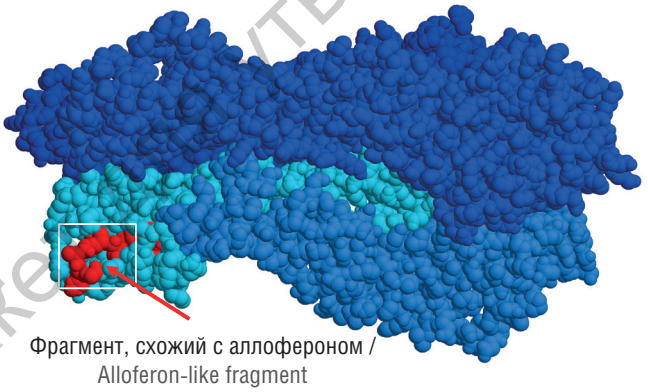


Рисунок 3. Пространственная структура гемагглютинина вируса гриппа (PDB 1B35). Фрагмент, схожий с аллофероном (красный цвет), расположен на поверхности белка и доступен для взаимодействия с белками протеома человека

Figure 3. Spatial structure of influenza virus hemagglutinin (PDB 1B35). The alloferon-like fragment (red) is located on the protein surface and is accessible for interaction with proteins of human proteome

т.к. напрямую вовлечены в адгезию вирусов на клетках организма хозяина. Адгезия вирусов посредством ГА обусловлена неспецифическим связыванием с белками на мембране атакуемой клетки, на которых присутствуют особые формы посттрансляционных модификаций белков – сиаловые кислоты. Затем ГА участвует в слиянии мембраны клетки и вирусного капсида, тем самым обеспечивая проникновение вирусного генома внутрь клетки. ГА является главным антигеном вируса гриппа B – именно на него в первую очередь реагирует иммунная система человека, вырабатывая защитные антитела [22]. Аллоферон-подобный пептид ГА расположен на поверхности белка ГА и вполне может являться эпитопом, распознаваемым Т-лимфоцитами и антителами.

Подчеркнем еще раз, что таргетные белки – рецепторы протеома человека, которые бы с высокой специфичностью взаимодействовали с ГА, неизвестны. В первую очередь ГА взаимодействует с сиаловыми кислотами (углеводными компонентами гликопротеинов и гликолипидов) на поверхности клеток человека, особенно эпителия дыхательных путей, для присоединения и слияния вируса с клеткой [23]. Поэтому аллоферон (имеющий сходство по структуре с пептидом, расположенным на поверхности молекулы ГА) также может взаимодействовать с сиалопротеинами.

Белок пентон (англ. penton base) – структурный белок вирусного капсида, расположенный в вершинах икосаэдрического капсида аденовирусов. Пентоны играют ключевую роль в прикреплении вируса к клетке-хозяину, взаимодействуя с клеточными рецепторами, и обеспечивают проникновение вируса внутрь посредством эндоцитоза. Пентон способствует связыванию с белками-интегринами на поверхности клетки, инициируя эндоцитоз [24].

Известно, что вирусные белки-пентоны взаимодействуют с альфа-V-интегринами через специфическую АК-последовательность RGD (аргинин – глицин – аспарагиновая кислота), с гепарансульфат-протеогликанами. Связывание с интегринами активирует сигнальные пути внутри клетки, приводя к образованию эндосомы и последующему высвобождению вирусного генома в цитоплазму. Некоторые аденовирусы не содержат АК-мотива RGD и могут использовать альтернативные механизмы для проникновения в клетку – например, взаимодействие с ламинин-связывающими интегринами [25]. Пептид аллоферона не содержит последовательности RGD, поэтому его взаимодействия с интегринами, имитирующие взаимодействия пентоновых белков аденовирусов, будут низкоспецифичными.

Схожесть АК-состава аллоферона с известными пептидными соединениями / Alloferon amino acid composition similarity to known peptide compounds

Помимо поиска схожих последовательностей для установления возможных свойств аллоферона интерес представляет поиск уже известных пептидов со схожим аминокислотным составом – т.к. биофизические свойства белков могут определяться не только последовательностью АК, но и вхождением в состав пептида АК с определенными свойствами, вне зависимости от их последовательности. Поиск по пептидным соединениям, представленным в базе данных PubChem[6], позволил установить несколько пептидов, схожих по АК-составу с аллофероном-1 (**табл. 3**). Многие из этих пептидов про-

[6] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

Макет утверждения/Draft version for approval

Таблица 3. Пептидные соединения в базе данных PubChem, максимально схожие по аминокислотному составу с аллофероном-1

Table 3. Peptide compounds in the PubChem database that are most similar in amino acid composition to alloferon-1

PubChem CID*	АК-последовательность / AA sequence	АК-состав, % / AA composition, %	Пептид / Peptide	Аннотация / Annotation
16200124	HGVSGHGQHGVHG	100	Аллоферон / Alloferon	–
10285220	GVSGHGQHGVHG	92	Аллоферон-2 / Alloferon-2	–
10170376	VSGHGQHGVH	77	Аллоферон-3 / Alloferon-3	–
175732520	GLLSVLGSVAKH-VLPHVVPHVPVIAEHL	69	CA-1	АМП австралийской древесной лягушки / Australian tree frog AMP
16134128	GLLSVLGSVAK-HVLPHVVPVIAEHL	69	CN-118634315-A	АМП *Phyllomedusa* / AMP *Phyllomedusa*
176054867	HQGGHVLDHGH	69	HQGGHVLDHGH	Биомаркер острого ишемического инсульта / Biomarker of acute ischemic stroke
176055044	EHQGGHVLDHGH	69	EHQGGHVLDHGH	Биомаркер острого ишемического инсульта / Biomarker of acute ischemic stroke
175911457	QLKHRNHRHR-IKTGSTNHGLVQSL	62	BM23	Лечение цереброваскулярной ишемии / Treatment of cerebrovascular ischemia
176025083	LSVLGSVAKHVL-PHVVPVDIDADEDHDL	54	F1/F3	Апоптоз опухолевых клеток / Apoptosis of tumor cells
175913453	GLLSVLGSVAKHVLPH	54	WO-2023142449	Синтетический АМП / Synthetic AMP
172442216	HHGANSLGLVQS	54	H-His-His-Gly-Ala-Asn-Ser-Leu-Gly-Leu-Val-Gln-Ser	Предотвращение агрегации белков при болезни Хантингтона / Prevention of protein aggregation in Huntington's disease
155556260	SLQLPIAHHAALPSIGGV	54	H-Ser-Leu-Gln-Leu-Pro-Ile-Ala-His-His-Ala-Ala-Leu-Pro-Ser-Ile-Gly-Gly-Val-OH	Ингибитор белков, содержащих домен тетрамеризации калиевых каналов / Inhibitor of potassium channel tetramerization domain-containing proteins
146684209	VSGPAGPPGTH	46	Плантарицин / Plantaricin	АМП *Lactobacillus casei* / AMP *Lactobacillus casei*
176065054	SGPSSPQQAPPAVH	38	H-Ser-Gly-Pro-Ser-Ser-Pro-Gln-Gln-Ala-Pro-Pro-Ala-Val-His-OH	Биомаркер острого ишемического инсульта / Biomarker of acute ischemic stroke

Примечание. *АК – аминокислота; АМП – антимикробный пептид.* Идентификатор соединения в базе данных PubChem. Пептиды расположены в порядке убывания схожести АК-состава.*

Note. *AA – amino acid; AMP – antimicrobial peptide. * The compound identifier in the PubChem database. Peptides are listed in descending order of amino acid composition similarity.*

являли антибактериальный эффект, а некоторые оказывали антиишемическое и противоопухолевое действие.

Данные показывают, что большинство известных пептидов, схожих с аллофероном по АК-составу, являются АМП: антибактериальный пептид (бактериоцин) *Lactobacillus casei*[7], синтетический антибактериальный пептид GLLSVLGSVAKHVLPH широкого спектра действия[8], пептиды кожи лягушек и др.

В частности, пептид CA-1 разработан на основе природного АМП каерин-1.1 из австралийской древесной лягушки. Антибактериальный пептид CA-1 (69% схожести с АК-составом аллоферона) характеризуется широким спектром антибактериального действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии (минимальная ингибирующая концентрация 1–8 мкг/мл). Метод кругового дихроизма показал, что пептид формирует альфа-спиральную структуру в растворе[9].

Пептид GLLSVLGSVAK-HVLPHVVPVIAEHL (69% схожести с АК-составом аллоферона) синтезирован на основе антимикробных пептидов кожи амфибии *Phyllomedusa sauvagii* (листовая лягушка с расписным брюхом) каерин-1.1, каерин-1.9 и макулатин-1.1 [26]. Данный пептид ингибирует вирус репродуктивного и респираторного синдрома свиней (англ. porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV), значительно снижая легочную вирусную нагрузку и воспалительную реакцию у свиней, инфицированных PRRSV. Кроме того, он индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Продемонстрировано

[7] Wei Y., Liu L., Xue X., et al. Lactobacillus casei bacteriocin and application thereof. Northeast Agricultural University, 2024, Patent CN117801080B.

[8] Wang S., Han J., Yang J., et al. Broad-spectrum antibacterial peptide constructed on basis of rational design strategy. Fuzhou University, 2022, Patent WO2023142449A1.

[9] Wang S., Han J., Yang J., Wu P. A broad-spectrum antimicrobial peptide constructed based on a rational design strategy. Fuzhou University, 2022, Patent CN114395026A.

Макет для утверждения/Draft version for approval

применение полипептида F1/F3 в разработке лекарственных средств для индукции апоптоза опухолевых клеток[10].

Некоторые из пептидов в таблице 3 характеризуются потенциальным противоишемическим действием. Например, пептиды HQGGHVLDHGH и EHQGGHVLDHGH (69% схожести с АК-составом аллоферона) суть пептиды сыворотки крови, которые являются высокоинформативными биомаркерами для диагностики острого ишемического инсульта у человека и дифференциальной диагностики острого ишемического инсульта и внутричерепного геморрагического инсульта[11]. Схожий с этими пептидами пептид BM23 (62% схожести с АК-составом аллоферона) действительно может быть использован для лечения ишемической цереброваскулярной болезни[12].

Пептид HHGANSLGLVQS (54% схожести с АК-составом аллоферона) потенциально является высокоэффективным средством для предотвращения агрегации белков при болезни Хантингтона [27].

Пептид SLQLPIAHHAALPSIGGV (54% схожести с АК-составом аллоферона) – ингибитор белков, содержащих домен тетрамеризации калиевых каналов (англ. potassium channel tetramerization domain, KCTD), модулирует белок-белковые взаимодействия, связанные с нейропсихиатрическими расстройствами и онкологическими заболеваниями. Данный пептид участвует в блокировке взаимодействия между KCTD-белками (KCTD8, 12, 16) и ГАМК-В-рецептором[13]. Пептидный ингибитор с аффинностью в наномолярном диапазоне конкурирует с С-концевым доменом субъединицы рецептора GB2 за связывание с T1-доменом KCTD-белков. Ингибиторы, мешающие связыванию KCTD с Cul3 или субстратом, рассматриваются как перспективные средства для лечения рака (например, медуллобластомы), блокаторы KCTD8, KCTD12, KCTD16 – для терапии депрессии, биполярного расстройства, морфиновой зависимости [28].

Аллоферон как антимикробный пептид / Alloferon as an antimicrobial peptide

Схожесть АК-последовательности и АК-состава аллоферона с рядом АМП указывает на то, что аллоферон может являться полноценным АМП с широким спектром действия. Известные АМП состоят из 12–50 АК (в аллофероне 13 АК) и являются важными компонентами системы врожденного иммунитета практически всех организмов. В отличие от синтетических антибиотиков, АМП характеризуются принципиально иными механизмами уничтожения патогенов – не только бактериальных, но и вирусных. АМП активны против грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов (включая грипп и SARS-CoV-2), грибов (например, *Candida albicans*) и простейших. АМП природного происхождения включают те, что выделяются бактериями (бактериоцины), насекомыми (цекропины и аллофероны), земноводными (магайнины) и млекопитающими (витамин-D-зависимые дефенсины и кателицидины) [29]. АМП могут воздействовать на бактериальные и вирусные патогены несколькими путями [30]:

– мембранные механизмы – АМП плотным слоем покрывают поверхность мембраны клетки патогена, действуя подобно детергенту и вызывая ее распад (альтернативно, АМП встраиваются вертикально в мембрану, образуя сквозные каналы, через которые вытекает содержимое клетки);

– внутриклеточные механизмы – некоторые АМП проникают внутрь клетки патогена без разрушения мембраны и блокируют синтез ДНК, РНК или белков, а также ингибируют активность ферментов;

– иммуномодуляторные механизмы – АМП привлекают/активируют иммунные клетки (хемотаксис) к очагу бактериальной/вирусной инфекции и регулируют воспалительные реакции.

Вследствие этих особенных механизмов действия АМП они не только влияют на широкий круг бактериальных и вирусных патогенов, но и характеризуются крайне низкой вероятностью развития резистентности патогенов к АМП.

Аллоферон является пептидом длиной 13 АК и, по всей видимости, формирует структуру альфа-спирали (типичной для большинства АМП). Поэтому целесообразно провести анализ АК-последовательности аллоферона как потенциального АМП. Такой анализ выполнен на основании алгоритма ресурса DBAASP [7]. Результаты моделирования (**табл. 4**) показали, что аллоферон действительно может являться АМП с широким кругом действия против бактериальных (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и др.) и вирусных (DENV-1, JEV, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, HCV и HSV-1) патогенов.

Дополнительно проведено прогнозирование гемолитической активности аллоферона на основе подходов машинного обучения и данных о последовательностях АМП интернет-ресурса DBAASP, в ходе которого эритроциты человека рассматривались в качестве клеток-мишеней для АМП. Моделирование аллоферона показало отсутствие какой-либо биологической активности, связанной с гемолизом эритроцитов.

Схожесть аллоферона с вирусными белками / Alloferon similarity to viral proteins

Учитывая установленную выше схожесть аллоферона с пептидными последовательностями ряда капсидных белков с известной структурой, представляет интерес поиск по базам данных вирусов для установления и других вирусных белков, схожих по АК с аллоферoном. Такой поиск был проведен и позволил выявить более 400 пептидных фрагментов из 216 типов белков, найденных в 231 семействе вирусов. Отдельные примеры этих белков и пептидных фрагментов приведены в **таблице 5**.

При этом большинство белков (214; 56%) были белками с неизвестными функциями (неохарактеризованные, или так называемые гипотетические белки), 25 – ГА, 19 – другими капсидными белками, 15 – вирусными РНК-полимеразами. Принимая во внимание вхождение аллоферон-подобных пептидов в столь широкий круг вирусных белков (включая капсидные), следует изучить более детально гипотезу о том, что аллоферон и/или его пептидные фрагменты могут являться антигенными эпитопами, которые взаимодействуют

[10] Ni G., Luo Y., Liu X., Wang T. Application of F1/F3 polypeptide in the preparation of drugs for inducing tumor cell pyroptosis. Zhongao Biomedical Technology Guangdong Co ltd, 2024, Patent CN117982626A.

[11] Sachin K., Marek-Trzonkowska N., Czaplewska P., et al. Serum peptide patterns for diagnostics of acute ischemic stroke in humans and differential diagnosis of acute ischemic stroke from intracranial hemorrhagic stroke. University of Gdansk, 2023, Patent WO2024132726A1.

[12] Xu Y., Lu Y., Tang Y. Application of BM23 peptide in preparing medicament for treating ischemic cerebrovascular disease. Link Health Group, 2020, Patent CN111214649B.

[13] ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

Макет. Не утвержден/Draft. Version for approval

Таблица 4. Результаты прогнозирования свойств аллоферона как антимикробного пептида с противовирусным действием

Table 4. Results of predicting the properties of alloferon as an antimicrobial peptide with antiviral activity

Патоген / Pathogen	Активность против патогена / Activity against pathogen
Escherichia coli ATCC 25922	Да / Yes
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Да / Yes
Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	Да / Yes
Salmonella typhimurium ATCC 14028	Да / Yes
Acinetobacter baumannii ATCC 19606	Да / Yes
Staphylococcus aureus ATCC 25923	Да / Yes
Enterococcus faecalis ATCC 29212	Да / Yes
Bacillus subtilis ATCC 6633	Да / Yes
Candida albicans	Нет / No
Saccharomyces cerevisiae	Нет / No
DENV-1	Да / Yes
DENV-2	Нет / No
HIV-1	Нет / No
JEV	Да / Yes
MERS-CoV	Да / Yes
SARS-CoV	Да / Yes
SARS-CoV-2	Да / Yes
WNV	Нет / No
ZIKV	Нет / No
HCV	Да / Yes
HSV-1	Да / Yes
VSV	Нет / No

Примечание. *ATCC (англ. American Type Culture Collection) – крупнейшее в мире хранилище и поставщик аутентифицированных микроорганизмов, клеточных линий, нуклеиновых кислот и биологических стандартов; DENV (англ. Dengue virus) – вирус денге; HIV (англ. human immunodeficiency virus) – вирус иммунодефицита человека; JEV (англ. Japanese encephalitis virus) – вирус японского энцефалита; MERS-CoV (англ. Middle East respiratory syndrome coronavirus) – ближневосточный респираторный синдром; SARS-CoV (англ. severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) – коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром; WNV (англ. West Nile virus) – вирус Западного Нила; ZIKV (англ. Zika virus) – вирус Зика; HCV (англ. hepatitis C virus) – вирус гепатита С; HSV (англ. herpes simplex virus) – вирус простого герпеса; VSV (англ. vesicular stomatitis virus) – вирус везикулярного стоматита. Использованы программные пакеты ресурса DBAASP.*

Note. *ATCC (American Type Culture Collection) – the world's largest repository and supplier of authenticated microorganisms, cell lines, nucleic acids and biological standards; DENV – Dengue virus; HIV – human immunodeficiency virus; JEV – Japanese encephalitis virus; MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome coronavirus; SARS-CoV – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus; WNV – West Nile virus; ZIKV – Zika virus; HCV – hepatitis C virus; HSV – herpes simplex virus; VSV – vesicular stomatitis virus. Software packages from the DBAASP resource were used.*

с антителами и/или Т-клеточными рецепторами (англ. T-cell receptor, TCR).

Анализ аллоферона как потенциального эпитопа для TCR / Analysis of alloferon as a potential epitope for TCR

В рамках данного механизма предполагается, что аллоферон связывается с наружными рецепторами лейкоцитов, усиливая экспрессию антигенных рецепторов на лимфоцитах – естественных киллерах (англ. natural killer, NK). Это помогает иммунной системе распознавать вирусные антигены. Ключевыми таргетными белками этого механизма являются TCR – мембранно-связанные белковые комплексы на поверхности Т-лимфоцитов [31].

TCR распознают специфические антигенные пептиды, связанные с молекулами MHC. TCR инициируют активацию, дифференцировку и иммунные ответы Т-клеток, что делает их критически важными для адаптивного иммунитета [32]. Когда TCR связывается с комплексом «пептид – MHC», он запускает нижележащие сигнальные пути, которые приводят к усиленному размножению Т-лимфоцитов, продукции цитокинов и элиминации инфицированных и/или опухолевых клеток [33, 34].

Специфичные взаимодействия олигопептидов с TCR, распознающими конкретный антигенный эпитоп, презентированный на молекуле MHC, обусловлены особой структурой TCR и специальными механизмами генетической рекомбинации генов, кодирующих TCR [35]. Любой TCR состоит из двух АК-цепей (альфа и бета), каждая из которых содержит вариабельные (V) домены, определяющие специфичность взаимодействия пептида с MHC и TCR. Внутри V-доменов находятся так называемые гипервариабельные участки (англ. complementarity-determining region, CDR) – три петли, называемые участками, определяющими комплементарность эпитопа конкретной разновидности TCR. Гипервариабельные участки обозначаются как CDR1, CDR2 и CDR3: участки CDR1 и CDR2 взаимодействуют преимущественно с MHC, а CDR3 напрямую контактирует с пептидом антигенного эпитопа (21(1), 170). Уникальные последовательности участков CDR1/2/3 формируются посредством особой рандомизированной генетической рекомбинации (V(D)J), приводящей к перебору сочетаний различных сегментов генов TCR. В результате в иммунной системе генерируются миллионы различных TCR [36].

Подтверждения гипотезы об аллофероне как об антигенном эпитопе были изучены посредством процедуры прогнозирования эпитопов (программа Bepipred 2.0), поиска по базам данных известных эпитопов, прогнозирования процессинга и связывания аллоферона белками MHC-I и MHC-II, которые презентируют пептиды Т-лимфоцитарным рецепторам.

Оценки вероятности вхождения фрагментов аллоферона в антигенные эпитопы (**рис. 4**) показали, что наиболее вероятным пептидом-эпитопом, взаимодействующим с TCR, является фрагмент аллоферона 4-11 с АК-последовательностью (S)GHGQHG(V). Данный фрагмент включает два повтора «гистидин – глицин» (HG) и один из повторов «глицин – валин» (GV) аллоферона, т.е. содержит основные особенности АК-последовательности аллоферона. Таким образом, результаты прогнозирования линейных эпитопов посредством Bepipred 2.0 подтверждают гипотезу о том, что олигопептид аллоферон – потенциальный эпитоп антигена.

Следует отметить, что программа Bepipred 2.0 прогнозирует свойства так называемых линейных В-клеточных эпитопов (т.е. представленных одной АК-последовательностью, вне зависимости от приобретаемой ею конформации). Напомним, что, в отличие от В-клеток, которые распознают трехмерные (конформационные) структуры антигенов, Т-клетки распознают только линейные пептиды в комплексе с MHC.

Поэтому молекулы MHC презентируют Т-лимфоцитам именно отдельные, линейные пептиды, представленные в пептид-связывающей бороздке (кармане) комплекса MHC в виде вытянутой неструктурированной цепочки АК. Отметим, что MHC-I связывает более короткие пептиды (8–10 АК) и, т.к. в пространственной структуре MHC-I бороздка «закрыта» с обоих концов, то пептид приобретает некоторую условно

Макет для утверждения/Draft version for approval

Таблица 5 (начало). Примеры пептидных фрагментов вирусных белков, в наибольшей степени схожих с аминокислотной последовательностью аллоферона

Table 5 (beginning). Examples of peptide fragments of viral proteins that are most similar to alloferon amino acid sequence

Покрытие, %* / Coverage, %*	Идентичность, %** / Identity, %**	Фрагмент аллоферона / Alloferon fragment	Фрагмент Белка / Protein fragment	Белок / Protein	Вирус / Virus	Uniprot*
92	69	HGVSGHGQHGVHG	38-49 HGGRGHGHHG-HG	uL2, uL3, частица распознавания рибосомального белка 60S, направленная на белок / uL2, uL3, 60S ribosomal protein recognition particle targeting protein	*Megavirus haemonchus* 182742	DBA46099.1
77	82	GVSGHGQHGVH	55-64 GVSGHGGH-VH	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	DAE59050.1
62	78	VSGHGQHGV	123-131 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок KNV50_gp71 / Uncharacterized protein KNV50_gp71	*Phage* cr109_1	YP_010112485.1
54	88	VSGHGQHG	410-417 VRGHGQHG	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	DAL11749.1
62	78	VSGHGQHGV	751-759 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Bacteriophage sp.*	UVX54698.1
62	78	VSGHGQHGV	769-777 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Crassvirales sp.*	XDI96838.1
62	78	VSGHGQHGV	425-433 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Bacteriophage sp.*	DAX10739.1
62	78	VSGHGQHGV	969-977 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок KNV46_gp15 / Uncharacterized protein KNV46_gp15	*Phage* cr52_1	YP_010112087.1
62	78	VSGHGQHGV	967-975 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок KNV54_gp52 / Uncharacterized protein KNV54_gp52	*Phage* cr113_1	YP_010112852.1
62	78	VSGHGQHGV	1016-1024 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок KNU86_gp22 / Uncharacterized protein KNU86_gp22	*Bacteroides phage* crAss002	YP_010105534.1
62	78	VSGHGQHGV	1063-1071 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Phage* cr82_1	QWM91016.2
62	78	VSGHGQHGV	842-850 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок, частичный / Uncharacterized protein, partial	*Bacteriophage sp.*	UWG00782.1
62	78	VSGHGQHGV	742-750 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	DAY68837.1

Макет для утверждения/Draft version for approval

Таблица 5 (окончание). Примеры пептидных фрагментов вирусных белков, в наибольшей степени схожих с аминокислотной последовательностью аллоферона

Table 5 (end). Examples of peptide fragments of viral proteins that are most similar to alloferon amino acid sequence

Покрытие, %* / Coverage, %*	Идентичность, %** / Identity, %**	Фрагмент аллоферона / Alloferon fragment	Фрагмент Белка / Protein fragment	Белок / Protein	Вирус / Virus	Uniprot*
62	78	VSGHGQHGV	874-882 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Crassvirales sp.*	DAX96298.1
62	78	VSGHGQHGV	1021-1029 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок M1M47_gp13 / Uncharacterized protein M1M47_gp13	*Phage* cr36_1	YP_010359063.1
62	78	VSGHGQHGV	1008-1016 ISGHGNHGV	Неохарактеризованный белок DAC19_168 / Uncharacterized protein DAC19_168	*Bacteroides phage* DAC19	QIG63656.1
54	88	GVSGHGQH	9-16 GVSGHGDH	Неохарактеризованный белок, частичный / Uncharacterized protein, partial	*Caudoviricetes sp.*	DAH49417.1
62	89	HGVSGHGQH	23-30 HGVSG-GQH	Неохарактеризованный белок JCVDXILI_0058 / Uncharacterized protein JCVDXILI_0058	*Pseudomonas phage* WRAIR_EPa83	XPT11077.1
54	88	GVSGHGQH	30-37 GVSGHGDH	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	DAM22701.1
62	78	GHGQHGVHG	103-111 GHGHHGGHG	Неохарактеризованный белок метилтрансферазы / Uncharacterized methyltransferase protein	*Rhizobium phage* RHph_TM26	QIG67176.1
54	89	VSG-HGQHG	380-388 VSGIHGQHG	Белок шаффлона / Shafflon protein	*Caudoviricetes sp.*	DAM29877.1
77	73	VSGHGQHGVHG	166-176 VPGHGQAAVHG	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	DAM02901.1
77	73	VSGHGQHGVHG	2601-2610 VAGHGE-GVHG	Полипротеин / Polyprotein	*Iflavirus sp.*	YCN15611.1
54	88	GVSGHGQH	27-34 GVSGHGNH	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Bacteriophage sp.*	DAE67061.1
46	86	HGQHGVH	135-141 HSQHGVH	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Cressdnaviricota sp.*	AXH74129.1
54	88	SGHGQHGV	331-338 SGHGNHGV	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	DAT70234.1
54	75	HGQHGVHG	54-61 HGHHAVHG	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Bacteriophage sp.*	UWG13764.1
46	86	HGQHGVH	62-68 HGQHGAH	Неохарактеризованный белок / Uncharacterized protein	*Caudoviricetes sp.*	XOQ95803.1

Примечание. ** Процент покрытия фрагментом белка последовательности аллоферона. ** Процент идентичности фрагмента белка последовательности аллоферона. *** Идентификатор аминокислотной последовательности белка в базе данных Uniprot.*

Note. ** Percentage coverage of alloferon sequence by protein fragment. ** Percentage identity of protein fragment with alloferon sequence. *** Identifier of the protein amino acid sequence in the Uniprot database.*

Макет Для утверждения/Draft version for approval

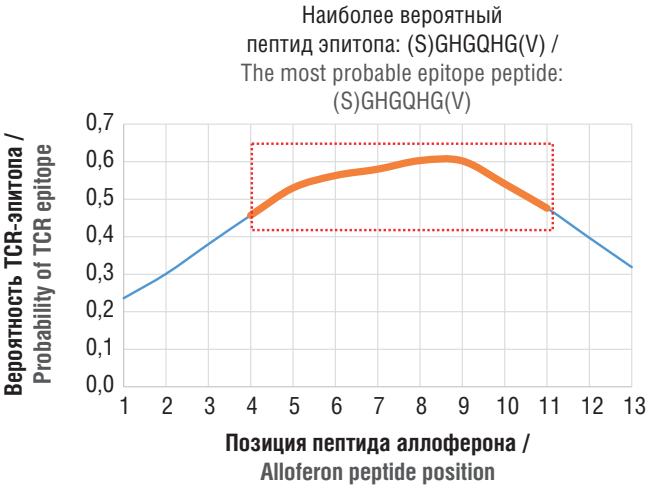


Рисунок 4. Оценки вероятности вхождения фрагментов аллоферона в антигенные эпитопы (программа Bepipred 2.0). Значения вероятности 0,5 и более указывают на высокие шансы того, что соответствующий пептид или его фрагменты являются антигенными эпитопами.
TCR (англ. T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор

Figure 4. Estimates of the probability of inclusion of alloferon fragments in antigenic epitopes (Bepipred 2.0 program). Probability values of 0.5 or greater indicate a high probability that the corresponding peptide or its fragments are antigenic epitopes.
TCR – T-cell receptor

«дугообразную» форму. MHC-II связывает более длинные пептиды (13–25 АК) и, т.к. бороздка «открыта» с обоих концов, «хвосты» пептида могут свободно свисать за пределы молекулы MHC.

Поиск по базе данных иммунных эпитопов (англ. Immune Epitope Database, IEDB), содержащей более 2,5 млн уже известных эпитопов, подтвердил, что аллоферон и его фрагмент GHGQHG действительно могут являться антигенами. Результаты поиска, суммированные в **таблице 6**, указали на примеры известных антигенных эпитопов, схожих по АК-последовательности с аллофероном. В частности, среди известных эпитопов был найден упоминаемый ранее фрагмент ГА вируса гриппа В, а также фрагмент гликопротеина-4 капсида вируса *Betaarterivirus europensis*. Таким образом, поиск по IEDB также подтверждает гипотезу о свойствах аллоферона как потенциального антигена.

Напомним, что любой эпитоп, активирующий Т-лимфоциты, предварительно претерпевает так называемый процессинг (или предобработку), в ходе которого антигеносодержащие белки расщепляются на пептидные фрагменты для их последующего связывания с молекулами MHC и презентации (представления) на поверхности клетки. Этот критически важный этап предобработки антигенов позволяет Т-лимфоцитам распознавать чужеродные или аномальные белки внутри организма, образующиеся при инфицировании или онкогенезе [37].

Таблица 6. Примеры известных антигенных эпитопов, схожих по аминокислотной последовательности с аллофероном (база данных Immune Epitope Database, IEDB)

Table 6. Examples of known antigenic epitopes similar in amino acid sequence to alloferon (Immune Epitope Database, IEDB)

Покрытие, %* / Coverage, %*	Идентичность, %** / Identity, %**	Фрагмент аллоферона / Alloferon fragment	Фрагмент белка / Protein fragment	Белок / Protein	Организм / Organism	Свойства / Properties
38	83	QHGVHG	35-40 QHGCHG	Аллерген Der f 1 / Der f 1 allergen	*Dermatophagoides farinae*	Пролиферация / Proliferation
77	64	HGVSGHGQHGV	1-11 HGYTSHGAHGV	Вирусный гемагглютинин / Viral hemagglutinin	*Influenza B virus*	HLA-A*24:02
23	100	HGVS	17-20 HGVS	Гликопротеин-4 вирусной оболочки / Viral envelope glycoprotein 4	*Betaarterivirus europensis*	Иммунная реактивность / Immune reactivity
46	71	HGQHGVH	1-7 HGQRSVH	Компонент белка теломеразы 1 / Telomerase 1 protein component	*Rattus norvegicus*	RT1-A класс MHC-I / RT1-A class MHC-I
69	60	GVSGHGQHGV	6-15 GVTGKGQDGI	Поли(АДФ-рибоза) полимераза / Poly(ADP-ribose) polymerase	*Homo sapiens*	HLA-B*35:01
38	83	QHGVHG	27-32 QHGCHG	Предшественник аллергена Der p 1 / Precursor of the allergen Der p 1	*Dermatophagoides pteronyssinus*	Высвобождение ИЛ-2 / IL-2 release
54	75	SGHGQHGV	3-10 TGHGQQGV	Фактор клетки-хозяина 1 / Host cell factor 1	*Mus musculus*	H2-IAg7

Примечание. *АДФ – аденозиндифосфат; HLA (англ. human leukocyte antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген; MHC (англ. major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; ИЛ – интерлейкин. * Процент покрытия фрагментом белка последовательности аллоферона. ** Процент идентичности фрагмента белка последовательности аллоферона.*

Note. *ADP – adenosine diphosphate; HLA – human leukocyte antigen; MHC – major histocompatibility complex; IL – interleukin. * Percentage coverage of alloferon sequence by protein fragment. ** Percentage identity of protein fragment with alloferon sequence.*

Макет Для утверждения/Draft version for approval

Известны два основных пути процессинга антигеносодержащих белков, соответствующих двум классам молекул MHC: так называемый эндогенный путь (для MHC класса I) и экзогенный путь (для MHC класса II). Эндогенный путь предназначен для обработки белков, находящихся внутри цитозоля клетки: цитозольные белки метятся молекулой убиквитина и расщепляются мультисубъединичным комплексом (протеасомой) на короткие пептиды (8–10 АК). Полученные пептиды активно переносятся из цитозоля в просвет эндоплазматического ретикулума с помощью специального белка-транспортера TAP, где взаимодействуют с вновь синтезированными молекулами MHC-I. Последние через аппарат Гольджи направляются к плазматической мембране для распознавания CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами (**рис. 5**).

Экзогенный путь процессинга (для MHC-II) используется антигенпрезентирующими клетками (дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты) для предобработки белков, захваченных снаружи клетки. Антигены захватываются из внеклеточной среды путем эндоцитоза или фагоцитоза в везикулы. Везикулы сливаются с лизосомами, где при низком pH ферменты (катепсины и др.) расщепляют антигены на фрагменты длиной 13–25 АК. Молекулы MHC-II синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме. С помощью молекулы HLA-DM в MHC -II загружаются антигенные пептиды, и комплекс «MHC-II – пептид» секретируется на клеточную мембрану для взаимодействия с CD4+ Т-хелперами. Существует также так называемая перекрестная презентация – особый механизм, при котором экзогенные антигены, обычно идущие по пути MHC-II, «переключаются» на путь MHC-I. Это позволяет дендритным клеткам активировать CD8+ Т-клетки против вирусов, которые не заражают сами клетки напрямую. Поэтому, например, пептид аллоферон может презентироваться и как «эндогенный» пептид через рецепторы MHC-I – именно вследствие перекрестной презентации [38].

Таким образом, процессинг (предобработка) потенциальных эпитопов является важным компонентом их презентации на поверхности клеток. Очевидно, что перед тем, как оценивать сродство тех или иных эпитопов собственно к различным аллелям рецепторов MCH-I/II, следует оценить константы процессинга исследуемого пептида. Результаты прогнозирования константы полумаксимального ингибирования (англ. half-maximal inhibitory concentration, IC50) процессинга пептида аллофе-

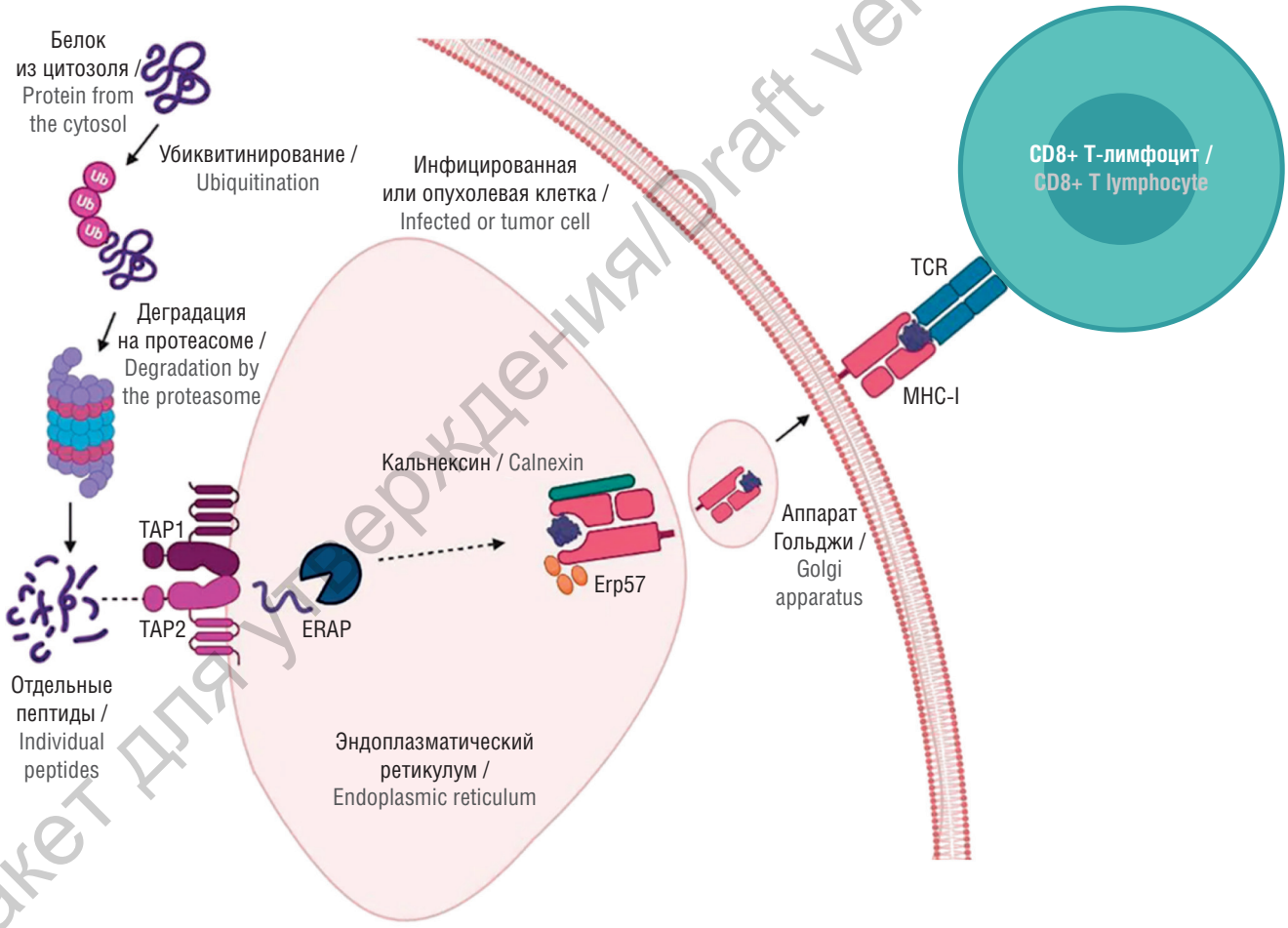


Рисунок 5. Механизм процессинга и презентации пептидов Т-лимфоцитарным рецепторам через рецептор MHC-I.

TAP1(2) (англ. transporter associated with antigen processing 1(2)) – транспортер, связанный с процессингом антигена 1(2); ERAP (англ. endoplasmic reticulum aminopeptidase) – аминопептидаза эндоплазматического ретикулума; MHC (англ. major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; TCR (англ. T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор

Figure 5. Mechanism of processing and presentation of peptides to T-lymphocyte receptors via the MHC-I receptor.

TAP1(2) – transporter associated with antigen processing 1(2); ERAP – endoplasmic reticulum aminopeptidase; MHC – major histocompatibility complex; TCR – T-cell receptor

Макет для утверждения/Draft version for approval

рона для взаимодействия с различными аллелями MHC-белков в программе NetMHC-3.0 [10] представлены в **таблице 7**. Напомним, что пептиды со значениями IC50<50 нМ считаются высокоаффинными, IC50<500 нМ – среднеаффинными, а IC50<5000 нМ – низкоаффинными. Очевидно, что по крайней мере для некоторых MHC-аллелей аллоферон может процессироваться (предобрабатываться) как полноценный эпитоп.

Прогнозирование сродства аллоферона к различным аллелям рецептора MHC-I (**рис. 6**) показало, что наименьшими значениями констант сродства характеризовались по крайней мере пять аллелей MHC-I рецептора. Это те же аллели, что перечислены в таблице 7.

Результаты прогнозирования сродства аллоферона к различным аллелям «экзогенного» рецептора MHC-II программой NetMHCpan-4.1 продемонстрировали, что все прогнозируемые значения констант взаимодействия с различными аллелями MHC-II лежали в диапазоне 6200 – 25 900 нМ, что соответствует крайне низкому сродству к рецептору MHC-II. Это позволяет предположить, что аллоферон, скорее всего, презентируется через рецепторы MHC-I вследствие упомянутого выше перекрестного механизма.

Следует отметить, что нельзя исключить самостоятельные фармакологические эффекты более коротких пептидных фрагментов, входящих в АК-последовательность аллоферона HGVSGHGQHGVHG. Например, трипептид глицил-аланил-гистидин (GAH) который аналогичен по физико-химическим свойствам трипептиду GVH в составе аллоферона, проявляет цитопротекторный эффект и защищает модельные клетки PC12 от токсичного воздействия прооксидантной перекиси водорода. Из всех изученных трипептидов (GHH, AHH, AHA, AAH, AGH, GAH, AHG, HAG, HHH, GHA, GGH) пептид GAH показал наиболее выраженную цитопротекторную активность, наиболее сильно снижая потери клеток лактатдегидрогеназы, апоптоз, морфологические изменения и изменения проницаемости ядерной мембраны клеток при токсическом воздействии. Цитопротекторная активность трипептида GAH превосходила активность карнозина. Кроме того, GAH защищал клетки от повреждений, вызванных иными цитотоксическими воздействиями (актиномицин D, стауроспорин), а также и другие линии клеток (нейроны SH-SY5Y, Т-лимфоциты Jurkat) [39].

Другой пример: пептид VGVAPG, отчасти соответствующий паттерну АК в аллофероне, снижает дифференцировку клеток эмбриональных фибробластов мыши (3T3-L1) в адипоциты [40], влияет на пролиферацию кортикальных астроцитов [41], регулирует продукцию синтетаз оксида азота и активных форм кислорода в астроцитах [42].

Обобщение возможных молекулярных механизмов действия аллоферона / Summary of alloferon possible molecular mechanisms of action

Таким образом, настоящее исследование позволило сформулировать и отчасти подтвердить возможные механизмы действия аллоферона на молекулярном уровне. Отметим, что представленные в работе выводы о молекулярных механизмах построены на результатах *in silico* анализа схожих АК-последовательностей, для которых были проведены соответствующие

Таблица 7. Результаты прогнозирования констант процессинга пептидов для презентирующих белков типа MHC-I различных аллелей (программа NetMHC-3.0)

Table 7. Results of predicting peptide processing constants for MHC-I-type presenting proteins of different alleles (NetMHC-3.0 program)

Популяционный аллель / Population allele	IC50, нМ / IC50, nM	Частота, % / Rate, %	Функция / Function	Клиническое значение аллеля / Allele clinical significance
HLA-A*30:02	3759	2,0–5,0	Презентация антигенов / Presentation of antigens	–
HLA-C*15:02	4259	1,0–2,0	Презентация антигенов (эпитопов) для распознавания цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами / Presentation of antigens (epitopes) for recognition by cytotoxic CD8+ T lymphocytes	Иммунные реакции, включая кожные / Immune reactions, including skin reactions
HLA-A*02:06	4310.9	5,0–15,0	Презентация антигенных вирусных пептидов CD8+ Т-лимфоцитам / Presentation of antigenic viral peptides to CD8+ T lymphocytes	–
HLA-A*68:02	6144	0,5–1,0	Презентация вирусных или опухолевых пептидов Т-лимфоцитам / Presentation of viral or tumor peptides to T lymphocytes	Уничтожение инфицированных или раковых клеток / Destruction of infected or cancerous cells
HLA-C*12:03	7197	0,2–0,3	Презентация антигенов / Presentation of antigens	–
HLA-A*30:01	7304	0,2–0,3	Презентация антигенов / Presentation of antigens	–
HLA-C*16:01	5200	0,2–0,3	Взаимодействует с KIR-рецепторами NK-лимфоцитов / Interacts with KIR receptors of NK lymphocytes	Снижение предрасположенности к инфекциям / Reduced susceptibility to infections

Примечание. *MHC (англ. major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа полумаксимального ингибирования; HLA (англ. human leukocyte antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген; KIR (англ. killer-cell immunoglobulin-like receptor) – рецептор, подобный иммуноглобулину клеток-киллеров; NK (англ. natural killers) – естественные киллеры.*

Note. *MHC – major histocompatibility complex; IC50 – half-maximal inhibitory concentration; HLA – human leukocyte antigen; KIR – killer-cell immunoglobulin-like receptor; NK – natural killers.*

Макет для утверждения/Draft version for approval

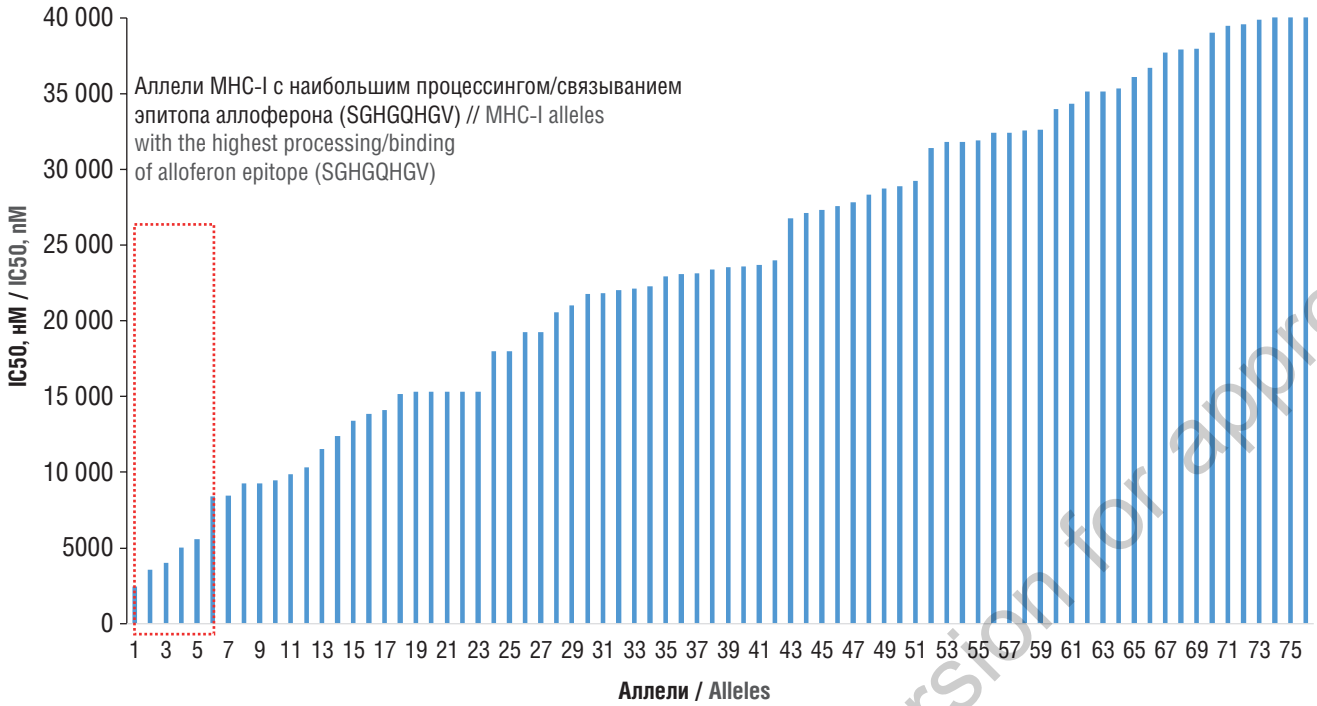


Рисунок 6. Результаты прогнозирования сродства аллоферона к различным аллелям рецептора MHC-I программой NetMHCpan-4.1.
MHC (англ. major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; IC50 (англ. half-maximal inhibitory concentration) – константа полумаксимального ингибирования

Figure 6. Results of predicting the affinity of alloferon to various alleles of the MHC-I receptor using the NetMHCpan-4.1 program.
MHC – major histocompatibility complex; IC50 – half-maximal inhibitory concentration

экспериментальные исследования, цитируемые в статье. Высокая степень схожести последовательностей АК (50% и более) позволяет предполагать, что пептид аллоферона действительно может проявлять предлагаемые механизмы действия. Проведенный биоинформационный и биофизический анализ позволил сгенерировать ряд обоснованных гипотез относительно наиболее вероятных молекулярных механизмов патогенетического действия аллоферона. Полученные результаты предоставляют четкую базу для проведения соответствующих экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*).

Результаты суммированы в **таблице 8** и ранжированы в соответствии с экспертной оценкой каждого из предлагаемых механизмов. Экспертные оценки формировались в результате дискуссии по результатам проведенного комплекса биоинформационных и биофизических исследований.

Молекулярные механизмы с наивысшей экспертной оценкой (наиболее вероятные механизмы противовирусного и антибактериального действия аллоферона) включили (**рис. 7**):

– аллоферон как антигенный эпитоп, активирующий Т-лимфоцитарный (в т.ч. NK-лимфоцитарный) иммунитет через сигнальный механизм TCR/MHC;

– аллоферон как АМП;

– аллоферон как активатор рецепторов формилпептидов FPR1/2.

Молекулярные механизмы со средней экспертной оценкой (вероятные, но недостаточно подтвержденные или с низкой специфичностью действия) представлены в основном механизмами возможного плейотропного действия аллоферона:

– увлажнение кожи, ранозаживление (через NMF);

– цитопротекторный эффект (через антиоксидантные пептиды);

– антиишемический эффект (модулирование рецептора трансформирующего фактора роста);

– ингибирование агрегации белков при болезни Хантингтона (модуляция белок-белковых взаимодействий)

– апоптоз опухолевых клеток (АМП-подобное действие, ингибирование KCTD).

Наименее вероятные (но, тем не менее, возможные) механизмы противовирусного действия аллоферона включили ингибирование рецептора ИЛ-17, имитирование эффектов противовирусного белка стабилин-1 и торможение взаимодействий с промотером белка HCF-1, участвующего в репликации вирусов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Действующим началом противовирусного препарата нового поколения Аллокин-Альфа® для лечения герпеса и папилломавирусной инфекции является аллоферон – олигопептид с аминокислотной последовательностью HGVSGHGQHGVHG, содержащий четыре повтора «гистидин – глицин» (HG), т.е. (1)HG-VSG-(2)HG-Q-(3)HG-V-(4)HG. Считается, что механизм действия аллоферона схож с действием альфа-интерферона (по крайней мере с точки зрения противовирусного и иммуномодулирующего эффектов). Поскольку точный механизм молекулярно-фармакологического действия аллоферона неизвестен, важным способом актуализации фармакологических возможностей препарата Аллокин-Альфа® является биофизическое моделирование пространственной структуры и свойств олигопептида, а также биоинформационные поиски АК-последовательности в различных базах протеомных данных.

По результатам настоящего исследования установлено, что основным механизмом действия аллоферона является его роль в качестве антигенного эпитопа, схожего по структуре с фрагментами капсидных белков вирусов (в т.ч. гемагглютинина). Взаимодействуя с Т-лимфоцитарными рецепторами

Макет ИПУ утверждения/Draft version for approval

Таблица 8. Возможные молекулярные механизмы действия аллоферона, полученные в результате проведения биоинформационного и биофизического анализа

Table 8. Possible molecular mechanisms of alloferon action, derived from bioinformatics and biophysical analysis

Схожесть с белком/ пептидом // Similarity to protein/peptide	**Молекулярный механизм / Molecular mechanism**	**Эффект / Effect**	**Экспертная оценка / Expert assessment**
Антимикробные пептиды / Antimicrobial peptides	Прямое действие на оболочки патогенов / Direct action on pathogen membranes	Противовирусный, антибактериальный / Antiviral, antibacterial	Высокая / High
Писцидины / Piscidinae	Активация рецепторов формилпептидов FPR1/2 // Activation of formyl peptide receptors FPR1/2	Противовирусный, антибактериальный / Antiviral, antibacterial	Высокая / High
Антигенные эпитопы, в т.ч. вирусных капсидов / Antigenic epitopes, incl. viral capsids	Активация TCR через MHC-белки / Activation of TCR via MHC proteins	Противовирусный, антибактериальный / Antiviral, antibacterial	Высокая / High
Филаггрины, хорнерины / Filaggrins, hornerines	Натуральный увлажняющий фактор / Natural moisturizing factor	Увлажнение кожи, ранозаживление / Skin moisturizing, wound healing	Средняя / Medium
Гемагглютинины / Hemagglutinins	Блокировка взаимодействия вирусов с сиаловыми кислотами / Blocking of viruses and sialic acids interaction	Противовирусный / Antiviral	Средняя / Medium
Пептид GAH / GAH peptide	Антиоксидантный пептид / Antioxidant peptide	Цитопротекторный эффект в условиях токсического воздействия / Cytoprotective effect under toxic conditions	Средняя / Medium
Каерин-подобные пептиды, F1/F3 // Caerin-like peptides, F1/F3	АМП-подобный / AMP-like	Апоптоз опухолевых клеток / Apoptosis of tumor cells	Средняя / Medium
Пептид BM23 / Peptide BM23	Модулирование рецептора TGF / TGF modulation	Антиишемический / Anti-ischemic	Средняя / Medium
Пептид HHGANSLGLVQS / HHGANSLGLVQS peptide	Белок-белковые взаимодействия / Protein-protein interactions	Ингибирование агрегации белков при болезни Хантингтона / Inhibition of protein aggregation in Huntington's disease	Средняя / Medium
Пептид SLQLPIA… / SLQLPIA… peptide	Ингибитор белков, содержащих KCTD / KCTD-containing protein inhibitor	Противоопухолевый, антидепрессивный / Antitumor, antidepressant	Средняя / Medium
Рецептор ИЛ-17 / IL-17 receptor	Ингибирование ИЛ-17 / Inhibition of IL-17	Противовоспалительный / Anti-inflammatory	Низкая / Low
Стабилин-1 / Stabilin-1	Пептид – миметик стабилина / Peptide – stabilin mimetic	Противовирусный / Antiviral	Низкая / Low
HCF-1	Ингибирование взаимодействия с промотером / Inhibition of interaction with promoter	Противовирусный / Antiviral	Низкая / Low
Пептид VGVAPG эластина / Elastin peptide VGVAPG	Интегрины / Integrins	Активация дифференцировки адипоцитов, пролиферации астроцитов, продукции NO-синтаз / Activation of adipocyte differentiation, astrocyte proliferation, NO synthases production	Низкая / Low

Примечание. *ИЛ – интерлейкин; HCF-1 (англ. host cell factor 1) – фактор клетки-хозяина 1; FPR1/2 (англ. formylated peptide receptor 1/2) – формилированный пептидный рецептор 1/2; TCR (англ. T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор; MHC (англ. major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; АМП – антимикробный пептид; TGF (англ. transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста; KCTD (англ. potassium channel tetramerization domain) – домен тетрамеризации калиевого канала. Механизмы упорядочены по убыванию экспертных оценок.*

Note. *IL – interleukin; HCF-1 – host cell factor 1; FPR1/2 – formylated peptide receptor 1/2; TCR – T-cell receptor; MHC – major histocompatibility complex; AMP – antimicrobial peptide; TGF – transforming growth factor; KCTD – potassium channel tetramerization domain. Mechanisms are listed in descending order of expert assessment.*

Макет для утверждения/Draft version for approval

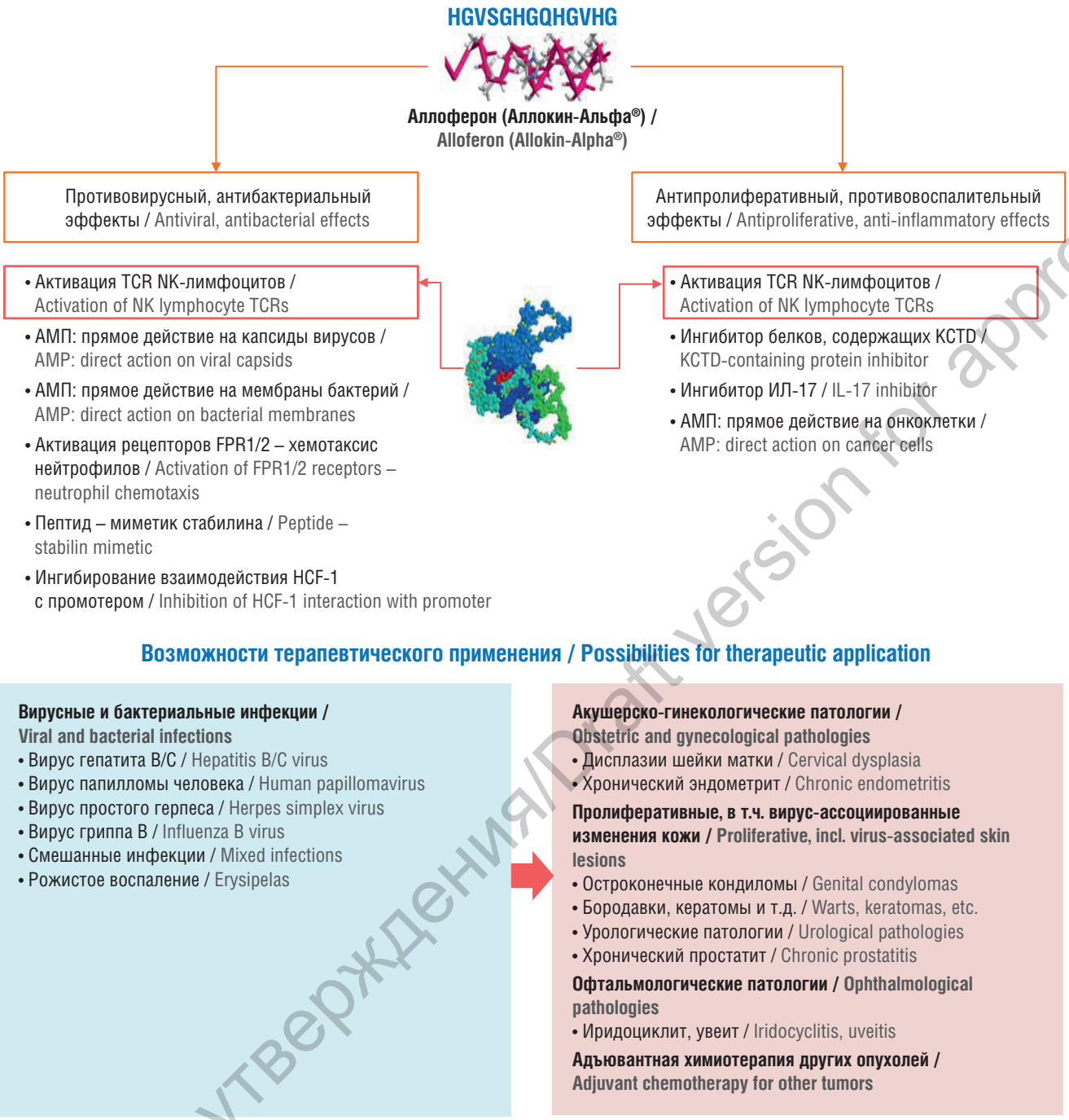


Рисунок 7. Молекулярные механизмы и возможности терапевтического применения аллоферона.

TCR (англ. T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор; NK (англ. natural killers) – естественные киллеры; АМП – антимикробный пептид; FPR1/2 (англ. formylated peptide receptor 1/2) – формилированный пептидный рецептор 1/2; HCF-1 (англ. host cell factor 1) –фактор клетки-хозяина 1; KCTD (англ. potassium channel tetramerization domain) – домен тетрамеризации калиевого канала.; ИЛ – интерлейкин

Figure 7. Molecular mechanisms and possibilities for therapeutic application of alloferon.

TCRs – T-cell receptors; NK – natural killers; AMP – antimicrobial peptide; FPR1/2 – formylated peptide receptor 1/2; HCF-1 – host cell factor 1; KCTD – potassium channel tetramerization domain; IL – interleukin

через белки MHC-I, аллоферон и/или его фрагменты будут активировать NK-лимфоциты, способствующие уничтожению вирусных и бактериальных патогенов. Этот механизм подтверждается не только сходством аллоферона с известными антигенными эпитопами, но и результатами биофизического прогнозирования эпитопов, процессинга и связывания аллоферона с MHC-белками.

Второй по значимости молекулярный механизм основан на свойствах аллоферона как антимикробного пептида с противовирусным действием. Эта гипотеза подтверждается сходством АК-последовательности и АК-состава аллоферона с известными АМП (писцидины, CA-1, бактериоцин плантарицин и др.), потенциальной альфа-спиральной структурой аллоферона, а также результатами биоинформационного и биофизического прогноза АМП-активности против бактериальных (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и др.) и вирусных (DENV-1, JEV, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, HCV, HSV) патогенов.

Макет для утверждения/Draft version for approval

Остальными потенциальными молекулярными механизмами действия аллоферона являются: активация рецепторов формилпептидов FPR1/2 на поверхности нейтрофилов (вызывает хемотаксис лимфоцитов к очагу инфекции), ингибирование рецептора ИЛ-17 (противовоспалительное действие), блокировка взаимодействия вирусов с сиаловыми кислотами, цитопротекторные свойства пептидных фрагментов в составе молекулы аллоферона (антиоксидантный эффект), каерин-подобное действие и ингибирование KCTD (противоопухолевый эффект), а также возможное воздействие на ранозаживление, антиишемический и антинейродегенеративный эффекты.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.04.2026 **В доработанном виде:** 27.05.2026 **Принята к печати:** 10.06.2026 **Опубликована:** 30.06.2026	**Received:** 08.04.2026 **Revision received:** 27.05.2026 **Accepted:** 10.06.2026 **Published:** 30.06.2026
Вклад авторов	**Authors' contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	**Funding**
Исследование проведено в рамках текущего финансирования организации	The study was conducted within the framework of the organization's current funding
Этические аспекты	**Ethics declarations**
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	**Data sharing**
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	**Publisher's note**
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content

Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аллокин-альфа. Официальное регистрационное досье. Р N002829/01 ЕАЭС. URL: https://grls.pharm-portal.ru/grls/991831ee-e34c-4d6b-a7fc-9d595080ad6e#summary (дата обращения 13.03.2026).
Allokin-alpha. Official registration dossier. P N002829/01 EAEU. Available at: https://grls.pharm-portal.ru/grls/991831ee-e34c-4d6b-a7fc-9d595080ad6e#summary (in Russ.) (accessed 13.03.2026).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии аллоферона. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2026; 19 (1): 92–108. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.367.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Computer-based systematic analysis of fundamental and clinical studies on the pharmacology of alloferon. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (1): 92–108 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.367.
3. Altschul S.F., Gish W., Miller W., et al. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990; 215 (3): 403–10. https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2.
3. Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения.* 2023; 17 (2): 2–10. https://doi.org/10.14357/19922264230201.
Torshin I.Yu. On optimization problems arising fromthe application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). https://doi.org/10.14357/19922264230201.
4. Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаковых описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (3): 2–7. https://doi.org/10.14357/19922264230301.
Torshin I.Yu. On the formation of sets of precedents basedon tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (3): 2–7 (in Russ.). https://doi.org/10.14357/19922264230301.
6. Torshin I.Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20: 386–95. https://doi.org/10.1134/S1054661810030156.
7. Gogoladze G., Grigolava M., Vishnepolsky B., et al. DBAASP: Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides. *FEMS Microbiol Lett*. 2014; 357 (1): 63–8. https://doi.org/10.1111/1574-6968.12489.
8. Peters B., Bulik S., Tampe R., et al. Identifying MHC class I epitopes by predicting the TAP transport efficiency of epitope precursors. *J Immunol*. 2003; 171 (4): 1741–9. https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.4.1741.
9. Tenzer S., Peters B., Bulik S., et al. Modeling the MHC class I pathway by combining predictions of proteasomal cleavage, TAP transport and MHC class I binding. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62 (9): 1025–37. https://doi.org/10.1007/s00018-005-4528-2.
10. Lundegaard C., Lamberth K., Harndahl M., et al. NetMHC-3.0: accurate web accessible predictions of human, mouse and monkey MHC class I affinities for peptides of length 8–11. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36

Макет издания/Draft version for approval

(Web Server issue): W509–12. https://doi.org/10.1093/nar/gkn202.
11. Reynisson B., Alvarez B., Paul S., et al. 2020. NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data. *Nucleic Acids Res.* 48 (W1): W449–54. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa379.
12. Stolz A., Besser S., Hottmann H., Wolf D.H. Previously unknown role for the ubiquitin ligase Ubr1 in endoplasmic reticulum-associated protein degradation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (38): 15271–6. https://doi.org/10.1073/pnas.1304928110.
13. Henry J., Hsu C.Y., Haftek M., et al. Hornerin is a component of the epidermal cornified cell envelopes. *FASEB J.* 2011; 25 (5): 1567–76. https://doi.org/10.1096/fj.10-168658.
14. Schmidt T., Luebbe J., Kilian C., et al. IL-17 receptor C signaling controls CD4+ TH17 immune responses and tissue injury in immune-mediated kidney diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (12): 3081–98. https://doi.org/10.1681/ASN.2021030426.
15. Carai P., Papageorgiou A.P., Van Linthout S., et al. Stabilin-1 mediates beneficial monocyte recruitment and tolerogenic macrophage programming during CVB3-induced viral myocarditis. *J Mol Cell Cardiol.* 2022; 165: 31–9. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.12.009.
16. Gan Z., Nie P. Piscidin, fish antimicrobial peptide: structure, classification, properties, mechanism, gene regulation and therapeutical importance. *Int J Pept Res Ther.* 2021; 27 (4): 91–107. https://doi.org/10.1007/s10989-020-10068-w.
17. Mihailescu M., Sorci M., Seckute J., et al Structure and function in antimicrobial piscidins: histidine position, directionality of membrane insertion, and pH-dependent permeabilization. *J Am Chem Soc.* 2019; 141 (25): 9837–53. https://doi.org/10.1021/jacs.9b00440.
18. Masso-Silva J.A., Diamond G. Antimicrobial peptides from fish. *Pharmaceuticals.* 2014; 7 (3): 265–310. https://doi.org/10.3390/ph7030265.
19. Reverter M. Host-parasite interactions of coral reef fish. Available at: https://theses.hal.science/tel-02102315v1/file/2016EPHE3060.pdf (accessed 14.03.2026).
20. Chiu F.C., Kuo H.M., Yu C.L., et al. Marine-derived antimicrobial peptide piscidin-1 triggers extrinsic and intrinsic apoptosis in oral squamous cell carcinoma through reactive oxygen species production and inhibits angiogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2024; 220: 28–42. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.235.
21. Qu B., Yuan J., Liu X., et al. Anticancer activities of natural antimicrobial peptides from animals. *Front Microbiol.* 2024; 14: 1321386. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1321386.
22. Sharon N., Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology.* 2004; 14 (11): 53R–62R. https://doi.org/10.1093/glycob/cwh122.
23. Russell R.J., Kerry P.S., Stevens D.J., et al. Structure of influenza hemagglutinin in complex with an inhibitor of membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (46): 17736–41. https://doi.org/10.1073/pnas.0807142105.
24. Агеева М.Р., Яцышина С.Б. Недооцененная инфекция – к вопросу о факторах патогенности аденовирусов человека. *Вопросы вирусологии.* 2019; 64 (2): 53–62. https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-2-53-62.
Ageeva M.R., Yatsyshina S.B. Underestimated infection – on the question of human the adenovirus pathogenicity factors. *Voprosy virusologii / Problems of Virology, Russian Journal.* 2019; 64 (2): 53–62 (in Russ.). https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-2-53-62.
25. Stasiak A.C., Stehle T. Human adenovirus binding to host cell receptors: a structural view. *Med Microbiol Immunol.* 2020; 209 (3): 325–33. https://doi.org/10.1007/s00430-019-00645-2.
26. VanCompernolle S.E., Taylor R.J., Oswald-Richter K., et al. Antimicrobial peptides from amphibian skin potently inhibit human immunodeficiency virus infection and transfer of virus from dendritic cells to T cells. *J Virol.* 2005; 79 (18): 11598–606. https://doi.org/10.1128/JVI.79.18.11598-11606.2005.
27. Khan A., Özçelik C.E., Begli O., et al. Highly potent peptide therapeutics to prevent protein aggregation in huntington's disease. *ACS Med Chem Lett.* 2023; 14 (12): 1821–6. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.3c00415.
28. Sereikaite V., Fritzius T., Kasaragod V.B., et al. Targeting the γ-aminobutyric acid type B (GABAB) receptor complex: development of inhibitors targeting the K+ channel tetramerization domain (KCTD) containing proteins/GABAB receptor protein-protein interaction. *J Med Chem.* 2019; 62 (19): 8819–30. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01087.
29. Rima M., Rima M., Fajloun Z., et al. Antimicrobial peptides: a potent alternative to antibiotics. *Antibiotics.* 2021; 10 (9): 1095. https://doi.org/10.3390/antibiotics10091095.
30. Boman H.G. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J Intern Med.* 2003; 254 (3): 197–215. https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01228.x.
31. Taylor B.C., Balko J.M. Mechanisms of MHC-I downregulation and role in immunotherapy response. *Front Immunol.* 2022; 13: 844866. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.844866.
32. Attaf M., Legut M., Cole D.K., Sewell A.K. The T cell antigen receptor: the Swiss army knife of the immune system. *Clin Exp Immunol.* 2015; 181 (1): 1–18. https://doi.org/10.1111/cei.12622.
33. Shah K., Al-Haidari A., Sun J., Kazi J.U. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Sig Transduct Target Ther.* 2021; 6 (1): 412. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00823-w.
34. Raghavan M., Del Cid N., Rizvi S.M., Peters L.R. MHC class I assembly: out and about. *Trends Immunol.* 2008; 29 (9): 436–43. https://doi.org/10.1016/j.it.2008.06.004 18675588.
35. Rossjohn J., Gras S., Miles J.J., et al. T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 169–200. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112334.
36. Adams J.J., Narayanan S., Liu B., et al. T cell receptor (TCR) phenotypes are governed by the peptide-MHC binding affinity. *Proc Nat Acad Sci.* 2011; 108 (28): 11550–5.
37. Hewitt E.W. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. *Immunology.* 2003; 110 (2): 163–9. https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01738.x.
38. Blum J.S., Wearsch P.A., Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 443–73. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095910.
39. Shimura H., Tanaka R., Shimada Y., et al. Glycyl-alanyl-histidine protects PC12 cells against hydrogen peroxide toxicity. *BMC Biochem.* 2017; 18 (1): 14. https://doi.org/10.1186/s12858-017-0089-x.
40. Szychowski K.A., Skóra B., Tobiasz J., Gmiński J. Elastin-derived peptide VGVAPG decreases differentiation of mouse embryo fibroblast (3T3-L1) cells into adipocytes. *Adipocyte.* 2020; 9 (1): 234–45. https://doi.org/10.1080/21623945.2020.
41. Szychowski K.A., Gmiński J. Elastin-derived peptide VGVAPG affects the proliferation of mouse cortical astrocytes with the involvement of aryl hydrocarbon receptor (Ahr), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (Pparγ), and elastin-binding protein (EBP). *Cytokine.* 2020; 126: 154930. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154930.
42. Szychowski K.A., Gmiński J. The VGVAPG peptide regulates the production of nitric oxide synthases and reactive oxygen species in mouse astrocyte cells in vitro. *Neurochem Res.* 2019; 44 (5): 1127–37. https://doi.org/10.1007/s11064-019-02746-z.

Макет на утверждение/Draft version for approval

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф-м.н., к.х.н. / *Ivan Yu. Torshin*, PhD – ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громов Андрей Николаевич / *Andrey N. Gromov* – ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7507-191X. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910 910.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / *Olga A. Gromova*, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.