

Статья поступила в редакцию: 07.07.2026

Статья принята к публикации: 26.07.2026

Статья опубликована: 07.08.2026

УДК 577.112.083:577.29

DOI: 10.32743/UniChem.2026.146.8.23239

Ингибиторная активность ядов различных животных в отношении ферментов NNMT и р300

Фазлиддинов Шамсиддин Жамолиддин угли

базовый докторант

Институт биоорганической химии

Академия наук Республики Узбекистан

Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: fazliddinovshamsiddin8@gmail.com

Нурмирзаев Иброхим Абдулла угли

стажёр-исследователь, Институт биоорганической химии, Академия наук Республики

Узбекистан

Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: ibrokhim1997.uz@gmail.com

Мухамедов Нурходжа Рамазанович

канд. хим. наук

ст. науч. сотр., Институт биоорганической химии, Академия наук Республики Узбекистан

Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: khodja.cht@gmail.com

Яшинов Ансор Шарофиддин угли

канд. хим. наук

ст. науч. сотр., Институт биоорганической химии, Академия наук Республики Узбекистан

Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: ansor777777@mail.ru

Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович

д-р. хим. наук, вед. науч. сотр., Институт биоорганической химии, Академия наук

Республики Узбекистан

Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: mirzaakhmedov@mail.ru

Screening of the inhibitory activity of venoms from various animals against NNMT and p300 enzymes

Fazliddinov Shamsiddin Jamoliddin ugli
PhD
student

*Institute of Bioorganic Chemistry
Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent*

Nurmirzaev Ibrokhim Abdulla ugli
Junior Researcher

*Institute of Bioorganic Chemistry
Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent*

Mukhamedov Nurkhodja Ramazanovich
PhD

*in Chemistry, Senior Researcher
Institute of Bioorganic Chemistry
Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent*

Yashinov Ansor Sharofiddin ugli
PhD

*in Chemistry, Senior Researcher
Institute of Bioorganic Chemistry
Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent*

Mirzakhmedov Sharafiddin Yashinovich
Doctor of Chemical Sciences
Leading Researcher

*Institute of Bioorganic Chemistry
Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent*

*Финансирование. Работа выполнена в рамках базового финансирования лаборатории
Создания новых лекарственных форм на основе биополимеров института Биоорганической
химии Академии наук Республики Узбекистан.*

Аннотация

Никотинамид-N-метилтрансфераза (NNMT) и гистоновая ацетилтрансферазы p300 рассматриваются как перспективные молекулярные мишени противоопухолевой терапии. Целью настоящего исследования является сравнительно оценить ингибирующей активности ядов различных животных в отношении этих ферментов. Объектами исследования в данной работе использовали яды среднеазиатской кобры (*Naja oxiana*), эфы (*Echis carinatus multiscuamatus*), гюрзы (*Vipera lebetina turanica*), скорпиона (*Mesobuthus eupeus*), каракурта (*Latrodectus mactans*) и зелёной жабы (*Bufo viridis*). Ингибирующую активность определяли с использованием ферментативных тест-систем. Установлено, что наиболее выраженной ингибирующей активностью в отношении NNMT обладают яды скорпиона, кобры и эфы,

Библиографическое описание: Ингибиторная активность ядов различных животных в отношении ферментов NNMT и p300 // Universum: химия и биология : электрон. научн. журн. Фазлиддинов Ш.Ж.У. [и др.]. 2026. 8(146). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/23239>

тогда как максимальное ингибирование p300 наблюдалось для ядов кобры и эфы. Яд скорпиона как наиболее активный образец подвергали фракционированию гель-фильтрацией с последующей оценкой биологической активности полученных фракций. Фракционирование яда скорпиона показало, что активность в отношении NNMT преимущественно сосредоточена в низкомолекулярных фракциях, тогда как ингибирующее действие на p300 характерно главным образом для высокомолекулярных фракций. Полученные результаты свидетельствуют о различной природе соединений, взаимодействующих с исследованными молекулярными мишенями. Практическая значимость работы заключается в выявлении перспективных природных источников ингибиторов NNMT и p300, которые могут служить основой для дальнейшего выделения, структурной идентификации и изучения соединений с потенциальной противоопухолевой активностью.

Abstract

Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) and histone acetyltransferase p300 are considered promising molecular targets for anticancer therapy. The aim of this study was to compare the inhibitory activity of various animal venoms against these enzymes. The venoms used in this study included the Central Asian cobra (*Naja oxiana*), saw-scaled viper (*Echis carinatus multiscuamatus*), blunt-nosed viper (*Vipera lebetina turanica*), scorpion (*Mesobuthus eupeus*), black widow spider (*Latrodectus mactans*), and green toad (*Bufo viridis*). Inhibitory activity was determined using enzymatic assays. It was established that the venoms of scorpions, cobras, and ephas exhibit the most pronounced inhibitory activity against NNMT, while maximum p300 inhibition was observed for cobra and ephas venoms. Scorpion venom, as the most active sample, was fractionated by gel filtration, followed by an assessment of the biological activity of the resulting fractions. Fractionation of the scorpion venom revealed that NNMT activity is predominantly concentrated in low-molecular-weight fractions, while the inhibitory effect on p300 is characteristic mainly of high-molecular-weight fractions. The obtained results indicate the diverse nature of the compounds interacting with the studied molecular targets. The practical significance of this study lies in the identification of promising natural sources of NNMT and p300 inhibitors, which can serve as a basis for further isolation, structural identification, and characterization of compounds with potential antitumor activity.

Ключевые слова: *Naja Oxiana*, *Vipera lebetina*, *Echis carinatus*, *Latrodectus mactans*, *Bufo Viridis*, *Mesobuthus eupeus*, NNMT, p300.

Keywords: *Naja Oxiana*, *Vipera lebetina*, *Echis carinatus*, *Latrodectus mactans*, *Bufo Viridis*, *Mesobuthus eupeus*, NNMT, p300.

Введение

Природные биологически активные соединения являются одним из важнейших источников для создания новых лекарственных средств[1, с. 201]. Особый интерес представляют пептиды и белки, содержащиеся в ядах змей, скорпионов, пауков и других ядовитых животных, которые обладают высокой селективной биологической активностью и способны регулировать функциональную активность ионных каналов, рецепторов

и различных ферментов [4, с. 1 – 2]. В последние годы значительно возрос интерес к использованию этих биомолекул для лечения онкологических, метаболических и нейродегенеративных заболеваний [6, с. 2747].

Среди ферментов, регулирующих эпигенетические и метаболические процессы, особое значение имеют никотинамид-N-метилтрансфераза (NNMT) и гистоновая ацетилтрансфераза p300. Фермент NNMT катализирует метилирование никотинамида с участием S-аденозилметионина, участвуя в регуляции клеточного метаболизма, обмена NAD^+ и процессов метилирования. Повышенная экспрессия данного фермента выявлена при многих злокачественных новообразованиях, ожирении, сахарном диабете 2-го типа, а также при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, что делает его перспективной терапевтической мишенью [8, с. 1051, 2, с. 2].

В свою очередь, фермент p300 регулирует структуру хроматина и транскрипцию генов посредством ацетилирования лизиновых остатков гистоновых белков. Нарушение активности p300 тесно связано с процессами клеточной пролиферации, дифференцировки и развитием опухолей, в связи с чем поиск его ингибиторов является одним из актуальных направлений современной фармакологии [9, с. 1 – 2].

Благодаря высокой биологической активности пептиды и белки, входящие в состав ядов животных, рассматриваются как перспективный природный источник ингибиторов ферментов. В частности, яд скорпиона *Mesobuthus eupeus* содержит многочисленные пептиды, различающиеся по молекулярной массе и биологическим функциям, некоторые из которых способны эффективно модулировать активность ионных каналов и ферментов [7, с. 6. 8, с. 608 – 609]. Однако ингибиторная активность данного яда в отношении ферментов NNMT и p300, а также состав его биологически активных фракций изучены недостаточно.

В настоящем исследовании проведён скрининг ингибиторной активности ядов различных животных, включая *Naja oxiana*, *Vipera lebetina*, *Echis carinatus*, *Latrodectus mactans*, *Buthotus viridis* и *Mesobuthus eupeus*, в отношении ферментов NNMT и p300. Яд *Mesobuthus eupeus*, проявивший наиболее высокую биологическую активность, был разделён на фракции методом гель-фильтрационной хроматографии. Полученные фракции были исследованы на наличие ингибиторной активности, а наиболее перспективные из них отобраны для дальнейшей очистки до индивидуальных пептидов и белков. Полученные результаты создают научную основу для поиска новых ингибиторов ферментов природного происхождения и перспективных биологически активных молекул, которые могут быть использованы при разработке новых противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

Материалы. Тест-наборы для определения ингибиторной активности в отношении ферментов NNMT и p300 были закуплены у компании MyBioSource. Все реагенты, использованные в работе, имели аналитическую степень чистоты.

Определение ингибиторной активности в отношении фермента NNMT. Ингибиторную активность по отношению к ферменту NNMT определяли по методике, описанной в работе [5, с. 2]. Исследуемые ингибиторы предварительно растворяли в соответствующем растворителе до концентрации, в 100 раз превышающей конечную концентрацию в анализе. Образцы массой 10 мг были растворены в деионизированной воде

объемом 1 мл. Затем растворы разбавляли буфером для анализа NNMT до концентрации 0,3 мг/мл. Компоненты реакционной смеси объединяли в соответствии со схемой, приведённой в таблице 1.

Таблица 1.

Компоненты реакционной смеси при определении ингибиторной активности фермента NNMT

Компонент	Образец	Контроль фермента	Бланк	Положительный контроль
Исследуемый ингибитор	50 мкл	–	–	–
Буфер для анализа	–	50 мкл	75 мкл	48 мкл
Контроль ингибитора	–	–	–	2 мкл

Фермент NNMT и фермент I предварительно разводили буфером для анализа NNMT в соотношении 1:5. Для каждой лунки (образец, контроль фермента, бланк и контроль ингибитора) готовили 75 мкл реакционной смеси следующего состава:

- Буфер для анализа NNMT — 58,5 мкл
- NNMT, разведённый в соотношении 1:5 — 2,5 мкл
- Фермент I, разведённый в соотношении 1:5 — 10 мкл
- S-аденозилметионин (SAM) — 2 мкл
- Фермент II — 2 мкл

Полученную реакционную смесь тщательно перемешивали и вносили по 75 мкл в каждую лунку планшета. После этого содержимое лунок вновь перемешивали. Затем во все лунки, за исключением контроля фона (бланка), добавляли по 25 мкл раствора никотинамида. При этом, концентрация исследуемых образцов в лунках составляла 0,1 мг/мл. После тщательного перемешивания планшет инкубировали при 37 °С в течение 15 мин.

Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 50 мкл предварительно охлаждённого изопропилового спирта, после чего содержимое тщательно перемешивали и выдерживали на льду в течение 5 мин.

Далее в каждую лунку добавляли 50 мкл раствора реагента для определения тиольных групп, состоящего из 48 мкл диметилсульфоксида (DMSO) и 2 мкл реагента для определения тиолов. Смесь тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. После инкубации интенсивность флуоресценции немедленно измеряли с использованием мультимодального ридера EnSpire™ 2300 (PerkinElmer) при длинах волн возбуждения и эмиссии $E_{\text{ex}}/E_{\text{em}} = 392/482$ нм. Эксперименты проводили в трёх повторностях.

Относительную степень ингибирования (%) рассчитывали по уравнению (1).

1 уравнения

$$\% = \left(1 - \frac{(\text{Образец} - \text{Бланк})}{(\text{Контроль ингибитора} - \text{Бланк})} \right) \times 100$$

Определение ингибиторной активности в отношении фермента р300.

Ингибиторную активность по отношению к ферменту р300 определяли по методике, описанной в работе [5, с. 2]. Исследуемые образцы массой 10 мг растворяли в деионизированной воде объемом 1 мл, после чего разбавляли буфером для анализа р300 до концентрации 0,4 мг/мл.

В соответствующие лунки планшета вносили по 25 мкл разбавленного исследуемого ингибитора (образец, S) либо по 25 мкл буфера для анализа р300 (контроль фермента, ЕС, и контроль фона, ВС). Для контроля ингибитора (IC) в соответствующие лунки добавляли 1 мкл анакардовой кислоты и 24 мкл буфера для анализа р300.

Для каждой лунки, содержащей исследуемый ингибитор, контроль фермента, контроль фона и контроль ингибитора, готовили по 25 мкл раствора фермента р300, состоящего из 24 мкл буфера для анализа р300 и 1 мкл фермента р300. Полученный раствор доводили буфером для анализа р300 до требуемой рабочей концентрации. Компоненты реакционной смеси объединяли в соответствии со схемой, представленной в таблице 2.

После тщательного перемешивания в каждую соответствующую лунку добавляли по 25 мкл приготовленного раствора фермента. Содержимое лунок перемешивали и инкубировали при 30 °С в течение 10 мин.

Для образца (S), контроля фермента (ЕС) и контроля ингибитора (IC) готовили раствор субстрата р300 и вносили его по 50 мкл в каждую лунку. В лунки контроля фона (ВС) добавляли по 50 мкл раствора ВС.

Таблица 2.

Состав растворов субстрата р300 и контроля фона (ВС)

Компонент	Раствор субстрата р300	Раствор ВС
Буфер для анализа р300	45 мкл	48 мкл
Ацетил-КоА (Acetyl-CoA)	2 мкл	2 мкл
Пептид НЗ	3 мкл	—

Полученные растворы субстрата р300 и раствора ВС тщательно перемешивали и вносили в соответствующие лунки планшета по 50 мкл. При этом, концентрация исследуемых образцов в лунках составляла 0,1 мг/мл. После повторного перемешивания планшет инкубировали при 30 °С в течение 30 мин.

Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 50 мкл предварительно охлажденного изопропилового спирта. Непосредственно перед использованием готовили рабочий раствор реагента для определения тиольных групп, смешивая 48 мкл диметилсульфоксида (DMSO) с 2 мкл реагента для определения тиолов. В каждую лунку вносили по 50 мкл приготовленного рабочего раствора, тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. После инкубации интенсивность флуоресценции измеряли с помощью мультирежимного ридера EnSpire™ 2300 (PerkinElmer) при длинах волн возбуждения и эмиссии $E_{\text{ex}}/E_{\text{em}} = 392/482$ нм.. Относительную степень ингибирования рассчитывали по формуле (1).

Фракционирование и очистка яда скорпиона. Разделение и очистку яда скорпиона проводили по методике, описанной в работе [10, с. 2 – 3]. Яд скорпиона *Mesobuthus eupeus* фракционировали методом гель-фильтрационной хроматографии. Разделение осуществляли на хроматографической колонке, заполненной сорбентом Sephadex HW-55. В качестве подвижной фазы использовали 0,02 М раствор ацетата аммония ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) с pH 7,4. Скорость элюирования составляла 1 мл/мин. Разделение продолжалось 12 часов.

Результаты и обсуждения

Скрининг ингибиторной активности в отношении фермента NNMT

Никотинамид-N-метилтрансфераза (NNMT) катализирует N-метилирование никотинамида, пиридинов и других структурно родственных соединений с использованием S-аденозилметионина (SAM) в качестве донора метильной группы, в результате чего образуется 1-метилникотинамид (MNA). Фермент NNMT играет важную роль в регуляции метаболических процессов и принимает участие в поддержании клеточного метаболизма. Установлено, что его экспрессия значительно повышается при различных злокачественных новообразованиях, нейродегенеративных заболеваниях, ожирении и сахарном диабете, что позволяет рассматривать данный фермент как перспективную молекулярную мишень для разработки новых лекарственных препаратов

С целью оценки ингибиторной активности в отношении фермента NNMT все исследуемые образцы ядов были протестированы при концентрации 0,1 мг/мл. Результаты исследования биологической активности представлены на рисунке 1.

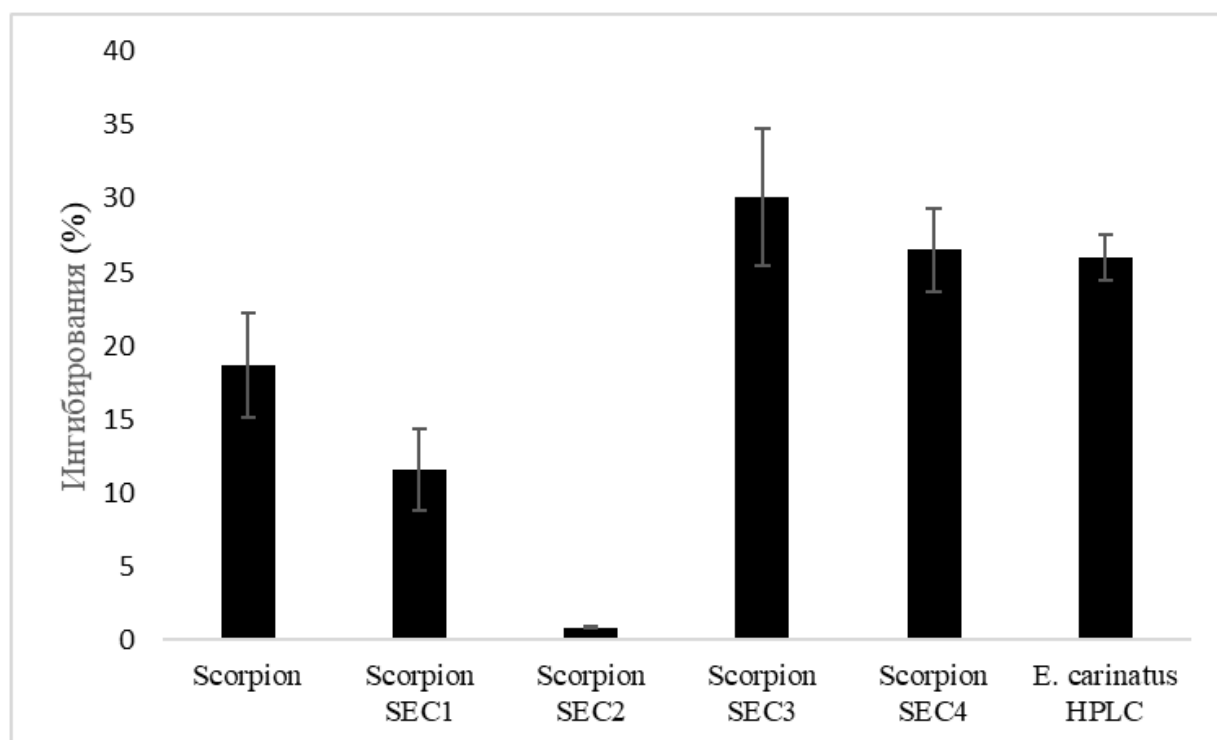


Рисунок 1. Ингибиторная активность ядов в отношении фермента NNMT при концентрации 0,1 мг/мл. n=3

При исследовании ингибиторной активности исходных ядов в отношении фермента NNMT при концентрации 0,1 мг/мл выраженная ингибирующая активность была выявлена только у ядов среднеазиатской кобры (*Naja oxiana*), эфы (*Echis carinatus*) и жёлтого скорпиона (*Mesobuthus eupeus*). Степень ингибирования составила 16 %, 15 % и 20 % соответственно. Для остальных исследованных ядов при данной концентрации статистически значимой ингибиторной активности не наблюдалось.

Кроме того, в ходе исследования были изучены четыре фракции яда скорпиона, полученные методом гель-фильтрационной хроматографии (рисунок 2), а также индивидуальное соединение, выделенное методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) из фракции яда эфы с молекулярной массой менее 3 кДа, полученной после ультрафильтрации. Все исследуемые образцы были протестированы на ингибиторную активность в отношении фермента NNMT при концентрации 0,1 мг/мл. Полученные результаты представлены на рисунке 3.

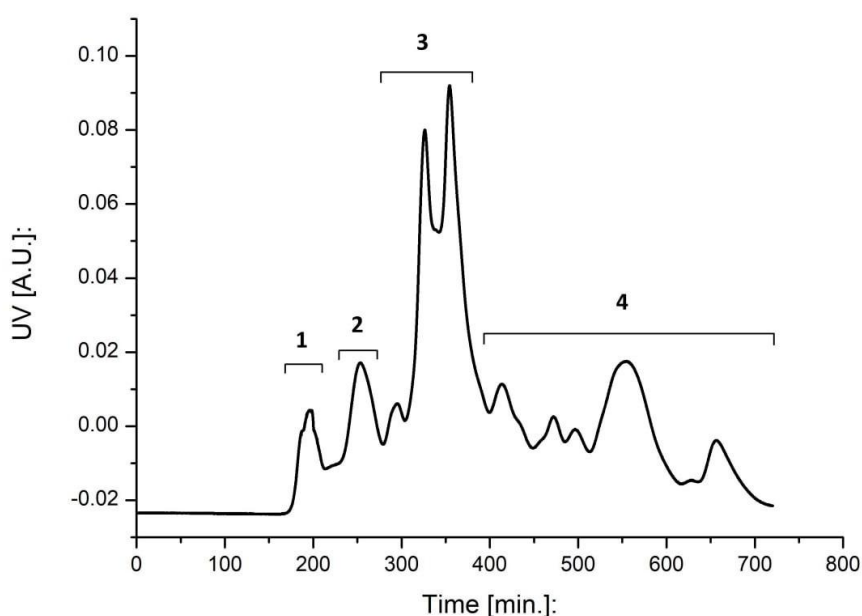


Рисунок 2. Профиль гель-фильтрационной хроматографии яда скорпиона *Mesobuthus eupeus*

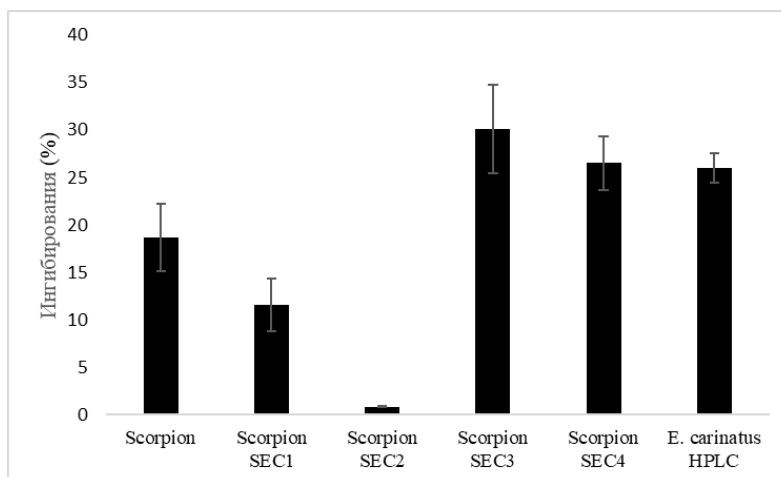


Рисунок 3. Ингибиторная активность фракций яда скорпиона *Mesobuthus eupeus* в отношении фермента NNMT при концентрации 0,1 мг/мл. n=3

Как видно из представленной гистограммы, низкомолекулярные 3-я и 4-я фракции яда скорпиона проявили наиболее высокую ингибиторную активность в отношении фермента NNMT, обеспечив около 30 % ингибирования. Напротив, высокомолекулярные 1-я и 2-я фракции продемонстрировали более низкую активность, составившую соответственно 20 % и 15 %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что основные ингибиторы фермента NNMT, вероятно, сосредоточены в низкомолекулярных фракциях яда *Mesobuthus eupeus*. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования, направленные на очистку 3-й и 4-й фракций до индивидуальных соединений с использованием дополнительных хроматографических методов.

Скрининг ингибиторной активности в отношении фермента p300

Фермент p300 (КАТЗВ) относится к семейству гистоновых ацетилтрансфераз и участвует в активации транскрипции посредством ацетилирования лизиновых остатков гистонов H3 и H4, что приводит к ремоделированию структуры хроматина и регуляции экспрессии генов. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что p300 играет важную роль в процессах пролиферации, дифференцировки и выживания опухолевых клеток. В связи с этим ингибиторы p300 рассматриваются как перспективные кандидаты для разработки новых противоопухолевых препаратов.

С целью оценки ингибиторной активности в отношении фермента p300 все исследуемые образцы ядов были протестированы при концентрации 0,1 мг/мл. Результаты определения биологической активности представлены на рисунке 4.

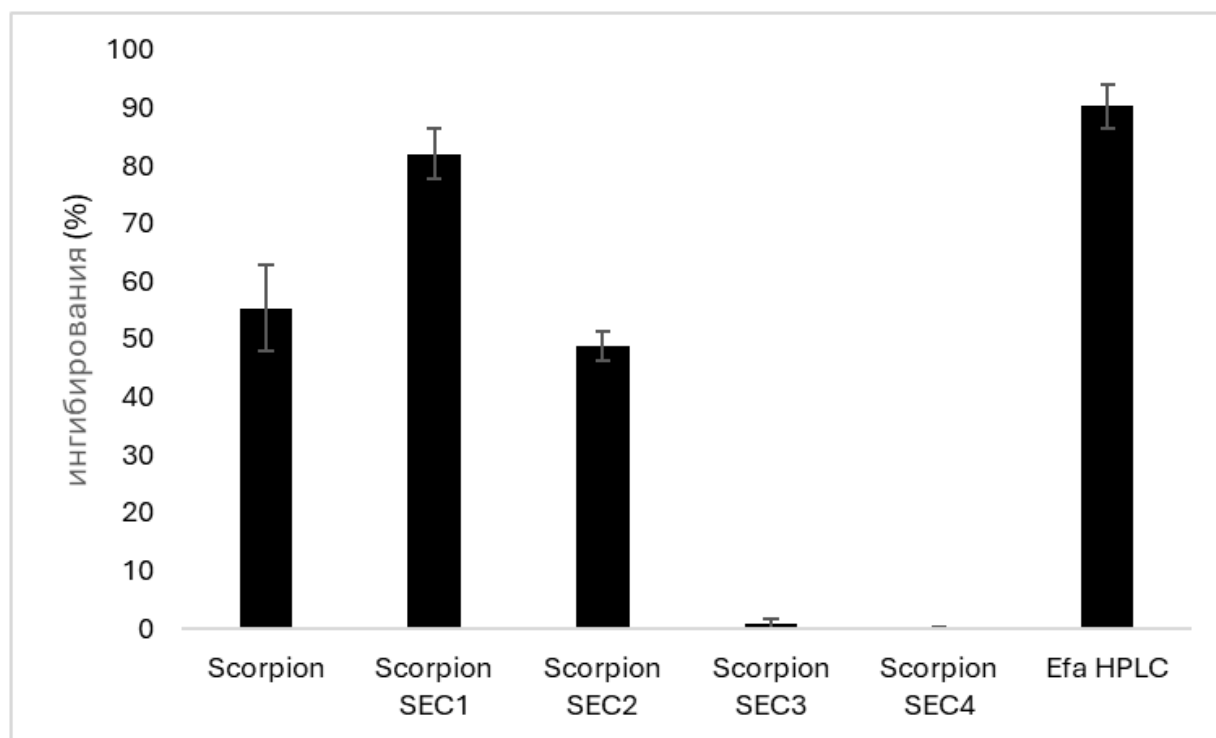


Рисунок 4. Результаты скрининга ингибиторной активности ядов в отношении фермента p300 при концентрации 0,1 мг/мл. n=3

При исследовании ингибиторной активности исходных ядов в отношении фермента p300 при концентрации 0,1 мг/мл было установлено, что наиболее выраженную ингибирующую активность проявили яды среднеазиатской кобры (*Naja oxiana*) и эфы (*Echis carinatus*), обеспечившие практически одинаковую степень ингибирования — около 80 %. Яды гюрзы (*Vipera lebetina*) и жёлтого скорпиона (*Mesobuthus eupeus*) продемонстрировали несколько более низкую, однако достаточно высокую ингибиторную активность, которая составила в среднем около 50 %. В то же время у ядов каракурта (*Latrodectus mactans*) и зелёной жабы (*Bufo viridis*) ингибирующая активность в отношении фермента p300 выявлена не была.

В продолжение исследования были также изучены фракции яда жёлтого скорпиона (*Mesobuthus eupeus*), полученные методом гель-фильтрационной хроматографии, а также фракции, выделенные из яда эфы (*Echis carinatus*). При их исследовании на ингибиторную активность в отношении фермента p300 при концентрации 0,1 мг/мл были получены неожиданные результаты. Результаты определения биологической активности представлены на рисунке 5.

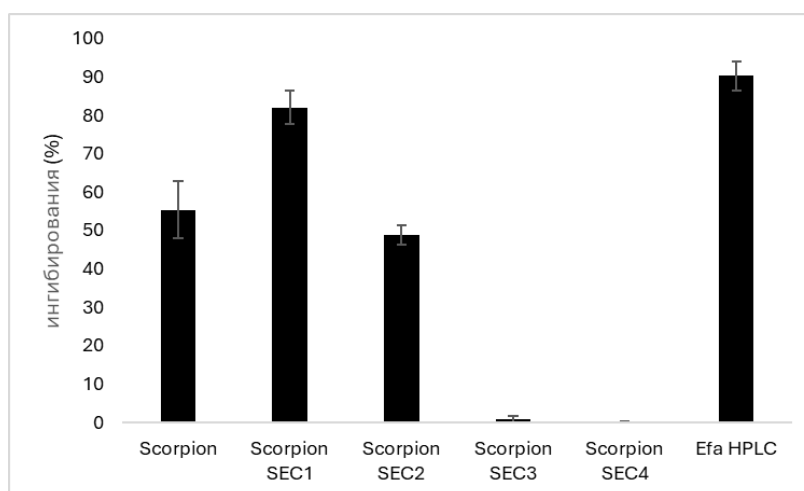


Рисунок 5. Ингибиторная активность фракций яда скорпиона *Mesobuthus eupeus* в отношении фермента p300 при концентрации 0,1 мг/мл. n=3

Как правило, предполагается, что ингибиторная активность в отношении ферментов преимущественно обусловлена низкомолекулярными пептидами, поскольку именно молекулы небольшого размера способны проникать в активный центр фермента p300 и взаимодействовать с его аминокислотными остатками, блокируя каталитическую активность. Однако в настоящем исследовании были получены неожиданные результаты: наиболее выраженную ингибиторную активность среди фракций яда жёлтого скорпиона *Mesobuthus eupeus* проявили высокомолекулярные 1-я и 2-я фракции, обеспечившие соответственно около 80 % и 50 % ингибирования.

Полученные результаты могут быть объяснены несколькими возможными механизмами. Во-первых, ингибирование активности p300 может быть связано с присутствием в яде скорпиона протеолитических ферментов, способных частично гидролизовать молекулу фермента p300, что приводит к снижению его каталитической активности. Во-вторых, не исключено, что отдельные субъединицы или структурные домены белков, входящих в состав 1-й и 2-й фракций, способны взаимодействовать с активным центром фермента p300 или прилегающими к нему участками, пространственно экранируя активный центр и тем самым препятствуя связыванию субстрата. В таком случае ингибирующее действие может осуществляться не всей белковой молекулой, а её отдельными функциональными участками.

В настоящем исследовании проведён скрининг ингибиторной активности ядов различных животных в отношении ферментов NNMT и p300. Полученные результаты продемонстрировали, что исследованные яды характеризуются различной степенью селективности по отношению к данным ферментам. Наиболее высокая ингибиторная активность в отношении NNMT была выявлена у яда скорпиона *Mesobuthus eupeus*, а также у ядов среднеазиатской кобры (*Naja oxiana*) и эфы (*Echis carinatus*). Это свидетельствует о наличии в составе указанных ядов биологически активных компонентов, способных взаимодействовать с ферментом NNMT.

Исследование фракций яда *Mesobuthus eupeus*, полученных методом гель-фильтрационной хроматографии, показало, что наибольшую ингибиторную активность в отношении NNMT проявляют низкомолекулярные 3-я и 4-я фракции. Полученные данные позволяют предположить, что пептиды с относительно небольшой молекулярной массой

могут более эффективно взаимодействовать с активным центром фермента NNMT. В связи с этим данные фракции представляют наибольший интерес для дальнейшей очистки до индивидуальных компонентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующей структурной и функциональной характеристикой.

Результаты, полученные для фермента р300, существенно отличались от данных по NNMT. Наиболее выраженную ингибиторную активность продемонстрировали высокомолекулярные 1-я и 2-я фракции яда *Mesobuthus eupeus*. Это позволяет предположить, что белки или другие высокомолекулярные компоненты данных фракций способны прямо или косвенно влиять на каталитическую активность фермента р300. Однако для подтверждения предполагаемого механизма необходимы дальнейшее выделение активных компонентов в индивидуальном виде и детальное исследование их взаимодействия с ферментом с использованием современных биохимических, протеомных и структурных методов.

В целом результаты исследования подтверждают, что яд скорпиона *Mesobuthus eupeus* является перспективным источником биологически активных компонентов, способных ингибировать ферменты NNMT и р300. Дальнейшее выделение наиболее активных фракций, их химическая и протеомная характеристика, а также изучение механизмов взаимодействия с ферментами могут стать основой для разработки новых природных ингибиторов, обладающих потенциалом для применения в противоопухолевой и эпигенетической терапии.

Заключение

В настоящем исследовании впервые проведён сравнительный скрининг ингибиторной активности ядов кобры (*Naja oxiana*), эфы (*Echis carinatus*), гюрзы (*Macrovipera lebetina*), скорпиона (*Mesobuthus eupeus*), паука (*Latrodectus mactans*) и зелёной жабы (*Bufo viridis*) в отношении ферментов NNMT и р300, рассматриваемых в качестве перспективных молекулярных мишеней противоопухолевой терапии. Установлено, что исследованные яды существенно различаются по своей способности ингибировать активность данных ферментов. Наиболее выраженную ингибирующую активность в отношении NNMT продемонстрировали яды скорпиона, кобры и эфы, тогда как наиболее эффективными ингибиторами р300 оказались яды кобры и эфы. Фракционирование наиболее активных образцов позволило установить, что ингибиторы NNMT преимущественно сосредоточены в низкомолекулярных фракциях яда скорпиона, тогда как максимальная активность в отношении р300 была обнаружена в высокомолекулярных фракциях. Полученные результаты свидетельствуют о различной природе биологически активных компонентов, взаимодействующих с этими молекулярными мишенями.

Проведённое исследование подтверждает перспективность использования природных ядов животных в качестве источника соединений с потенциальной противоопухолевой активностью. Полученные данные могут служить основой для дальнейшего выделения и структурной идентификации активных компонентов, изучения механизмов их взаимодействия с ферментами NNMT и р300, а также оценки их биологической активности в клеточных и доклинических моделях.

Список литературы

1. Атанасов А.Г., Зотчев С.Б., Дирш В.М., Супуран К.Т. Природные соединения в разработке лекарственных средств: современные достижения и новые возможности // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2021. – Т. 20. – С. 200–216.
2. ДIZE Чж., БОХАН М., ДУНХУА Л., ВЭЙ В. Открытие химерного препарата p300, нацеленного на протеолиз пептида (PROTAC), для терапии рака предстательной железы // *EBioMedicine*. – 2024. – Т. 105.
3. Ма Х. Тан Сяо-Пэн, Ян Ши-Лун, Лу Цюй-Минь, Лай Жэнь. Ингибитор протеаз в яде скорпиона *Mesobuthus eupeus* продлевает биологическую активность нативного яда // *Chinese Journal of Natural Medicines*. – 2016. – Т. 14, № 8. – С. 607–614.
4. Мендес Л.К., Виана Г.М. М., Ненсиони А.Л. А., Пимента Д.К., Бералдо-Нето Э. Пептиды яда скорпионов и ионные каналы: современный обзор механизмов действия и перспектив разработки лекарственных препаратов // *Toxins (Basel)*. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 238.
5. Музаффар К., Нурходжа М., Джамшид А., Алишер Э., Акмал М.А., Ансор Ю., Мугражитдин Т., Ахмидин В., Абулимити Ю., Бахтияр И., Шарафитдин М. Новая полиморфная форма 3b,11a,14-тригидрокси-5b,14b-буфа-20,22-диенолида (телоцинобуфагин) и его ингибирующая активность в отношении p300 и NNMT // *Journal of Molecular Structure*. – 2025. – Т. 1331.
6. Пеннингтон М.У., Червинский А., Нортон Р.С. Пептидные лекарственные препараты на основе ядов: современное состояние и перспективы // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2018. – Т. 26, № 10. – С. 2738–2758.
7. Хавва Н.К., Кемаль Б., Эрсен А.Й., Сердар К. Яд *Mesobuthus eupeus* модулирует сигнальные пути колоректальной карциномы и индуцирует апоптоз // *Med Oncol*. – 2025. – Т. 42.
8. Хайде, Дж., Билеч, А.Дж., Патнаик, С. и др. Ингибирование NNMT в ассоциированных с раком фибробластах восстанавливает противоопухолевый иммунитет // *Nature*. – 2025. – Т. 645. – С. 1051–1059.
9. Хуан В., Дандан С., Мяо М., Сименг В., Цзяо В., Чже Х., Хао Д. Подходы медицинской химии к открытию и разработке ингибиторов p300/CBP для терапии рака // *Eur J Med Chem*. – 2025. – Т. 297.
10. Шамсиддин Ж.Ф., Учкун Дж.И., Шухратжон С.О., Кабиль Е.Н., Акмаль М.А., Ильдико М., Джамолитдин Ф.З., Ахмидин В., Шарафитдин Ю.М. Новый хлортоксин *Mesobuthus eupeus*, обладающий инсектотоксическим свойством // *Nova Biotechnol Chim*. – 2025. – Т. 24, № 1.

References

1. Atanas G.A., Sergey B.Z., Verena M.D., Claudiu T.S. Natural products in drug discovery: advances and opportunities // *Nature*. – 2021.
2. Dize Zh., Bohan M., Donghua L., Wei W. Discovery of a peptide proteolysis-targeting chimera (PROTAC) drug of p300 for prostate cancer therapy // *EBioMedicine*. – 2024.

3. Ma H. Xiao-Peng T., Yang S.L., Lu Q.M., Lai R. Protease inhibitor in scorpion (*Mesobuthus eupeus*) venom prolongs the biological activities of the crude venom // *Chin J Nat Med.* – 2016. – P. 608–609.
4. Lais C.M., Gabriela M.M., Ana Leonor A.N., Daniel C.P., Emidio B.N. Scorpion Peptides and Ion Channels: An Insightful Review of Mechanisms and Drug Development // *Toxins (Basel).* – 2023. – P. 1–2.
5. Muzaffar K., Nurkhodja M., Jamshid A., Alisher E., Akmal M.A., Ansor Y., Mugrajitdin T., Ahmidin W., Abulimiti Y., Bakhtiyar I., Sharafitdin M. A new polymorphic form of 3b,11a,14-trihydroxy-5b,14b-bufa-20,22-dienolide (telocinobufagin) and its p300 and NNMT inhibitory activity // *Journal of Molecular Structure.* – 2025.
6. Michael W.P., Andrzej C., Raymond S.N. Peptide therapeutics from venom: Current status and potential // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2018.
7. Havva N.C., Kemal B., Ersen A.Y., Serdar K. *Mesobuthus eupeus* venom modulates colorectal carcinoma signaling pathways and induces apoptosis // *Med Oncol.* – 2025.
8. Janna H., Agnes J.B., Samarjit P. NNMT inhibition in cancer-associated fibroblasts restores antitumour immunity // *Nature.* – 2025. – P. 1051–1059.
9. Huan W., Dandan S., Miao M., Simeng W., Jiao W., Zhe H., Hao D. Medicinal chemistry approaches to the discovery and development of p300/CBP inhibitors for cancer therapy // *Eur J Med Chem.* – 2025.
10. Shamsiddin J.F., Uchkun J.I., Shukhratjon S.O., Kabil E.N., Akmal M.A., Ildiko M., Jamolitdin F.Z., Ahmidin W., Sharafitdin Y.M. A new chlorotoxin from *Mesobuthus eupeus* possessing insectotoxic property // *Nova Biotechnol Chim.* – 2025. – № 1.