

Böcek Peptitleri ve Kanser

Derya Okuyan¹

Özet

Böcekler, doğuştan gelen bağışıklık sistemlerinin etkinliği sayesinde bakteri ve virüslere karşı yüksek direnç gösteren canlılardır. Bu bağışıklık savunmasının temel bileşenlerinden biri olan antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), yalnızca enfeksiyonlara karşı değil, aynı zamanda kanser hücrelerine karşı da etkili sitotoksik özellikler göstermektedir. Böceklerden izole edilen AMP'ler, sitotoksik etkilerini kanser hücre membranıyla etkileşerek veya tümör büyümesini destekleyen moleküler yolları baskılayarak göstermektedir. Bu peptitler aynı zamanda sağlıklı hücrelere karşı seçici olmayan toksisiteden kaçınmaları nedeniyle terapötik potansiyele sahiptir.

Çeşitli böcek türlerinden izole edilen anti-kanser peptitler (ACP'ler) arasında Pierisin-1, DNA'yı ADP-ribozilasyon yoluyla hedefleyerek apoptozu indüklerken, lektinler bağışıklık hücreleriyle etkileşerek tümör hücrelerini yok etmektedir. 5-S-GAD molekülü oksidatif stres aracılığıyla tümör hücrelerini hedef alırken, alloferon doğal öldürücü hücreleri uyarak immünomodülatör bir etki göstermektedir. Sekropin ve harmoniasin gibi peptitler mitokondriyal yapı bozulması ve kaspaz aktivasyonu yoluyla apoptozu tetikler. CopA3 ve pirokorisin ise seçici membran hedefleme özellikleriyle dikkat çekerken, lasioglossin ve mastoparan güçlü antimikrobiyal ve membran bozan yapılarıyla öne çıkmaktadır. Pederin ise DNA sentezini inhibe eden güçlü bir toksin olup antimitotik etkileri nedeniyle antikanser potansiyel taşımaktadır.

Bu bölüm, böceklerden elde edilen doğal peptitlerin kanser tedavisinde alternatif veya destekleyici ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymakta; özellikle bu moleküllerin seçici toksisite, moleküler hedefleri ve çok yönlü biyolojik aktiviteleri, gelecekteki farmakolojik araştırmalar için umut verici bir temel oluşturmaktadır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Susurluk Tarım ve Orman MYO, dokuyan@bandirma.edu.tr , 0000-0001-6758-8556

1. Giriş

Böcekler, bu gezegeni işgal eden bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı inanılmaz dirençli en eski ve en başarılı hayvan grupları arasındadır. Memeli bağışıklık sisteminin doğuştan gelen dalına eşdeğer olan etkili bir kendini savunma sistemine sahiptirler (Ip, 2005). Böceklerin savunma sistemi doğuştan gelen bağışıklıkla oluşurken, omurgalılarda doğuştan gelen bağışıklık, adaptif bağışıklık ile birlikte bulunur (Hoffmann vd., 1999). Böceğin doğuştan gelen bağışıklık sistemi, antimikrobiyal peptitler, makrofaj benzeri hemositler, melanizasyon ve yara iyileşmesi ve hemolenfte kompleman benzeri tiyoester proteinlerden kaynaklanmaktadır. Ancak böceklerin hızla patojeni yok etmek için geliştirdiği evrensel özelliğe sahip son derece etkili savunma silahı, güçlü antimikrobiyal peptitlerdir (AMP) (Bulet vd., 1999; Orvos, 2000). AMP'ler, sadece böceklerle sınırlı olmayan, mikroorganizmalarda, bitkilerde ve memelilerde dahil olmak üzere çok çeşitli organizmalarda bulunan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır (Pag ve Sahl, 2002; Garcia-Olmedo vd., 1998; Zasloff, 2002). Böcekler yaklaşık olarak 10-15 farklı antibiyotik üreterek mikroorganizmaların çoğunu öldürürler. Üstelik salgıladıkları antibiyotik konsantrasyonları in vitro şartlarda uygulanan dozların çok daha üstündedir (Hoffmann vd., 1993; Bulet ve Stocklin, 2005).

AMP'lerin ekspresyonu, sitokinler, bakteriyel moleküller, enfeksiyonlar veya inflamatuvar uyaranlar tarafından indüklenmektedir (Hancock, 2001). Patojen kontaminasyonundan sonra antimikrobiyal peptid sentezi uyarılır ve AMP'lerin gen ifadesi aktive edilir (Bulet, 2003). Sentezlenen AMP'ler böceğin hemolenfi içine salgılanır (Lamberty vd., 2001). Bazı AMP'lerin böcek gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Larval-pupa ve pupa-yetişkin transformasyonu sırasında eski doku eliminasyonu meydana gelir ve ardından bu peptitler zararlı veya gereksiz hücreleri uzaklaştırırlar (Watanabe vd., 2004). Yapılan çalışmalarla bazı peptitlerin, gen ekspresyonunu baskıladığını ya da ifadesini arttırdığını, apoptozu indüklediğini veya hücre döngüsünü regüle ettiğini gösterilmiştir. (Wachinger vd., 1998; Takamura-Enya vd., 2001; Takamura-Enya vd., 2004; Esser vd., 1979; Watanabe vd., 1998; Yang vd., 2004).

Böceklerden izole edilen bazı AMP'lerin, melanom, lösemi, meme ve akciğer kanseri gibi kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkiler gösterdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Iwasaki vd., 2009; Kim vd., 2013; Xiao vd., 2006). Ancak bu peptitlerin kanser hücresi etki mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamış ve dikkat çekici özellik kazanmıştır. Kanser hücresi aktivitesini sınırlayabilen AMP'lere antikanser peptitleri (ACP'ler)

denir. Aynı zamanda, kanser hücre hatları için toksik olan peptitler, insan eritrositleri, makrofajlar ve fibroblastlara karşı sınırlı veya non-toksisitete sahiptir (Yamada vd., 2005; Barbault vd., 2003; Saido-Sakanaka vd., 2004). Böcek ACP'ler amfipatik bir yapıya sahiptir. Bu biyokimyasal yapıları ACP'lerin hücre membranı ile etkileşime girmesini ayrıca membranın bozulmasına neden olmaktadır (Tonk vd., 2016; Hoskin vd., 2008). ACP'lerin kanser hücrelerine karşı olası etkisi yalnızca peptidin doğrudan bir etkisini şeklinde olmayıp, aynı zamanda anjiyogenezi inhibe ederek tümör dokusunun damarlaşmasını da baskılamaktadır (Lee vd., 2011; Arap vd., 1998; Mader ve Hoskin, 2006; Rosca vd., 2011; Schweizer, 2009). Farklı birçok yolağı etkileyerek hedef tümör hücrelerine de doğrudan etkiye sahip olabilirler (Itoh vd., 1984; Chernysh vd., 2002).

ACP peptitleri, hedef hücre zarlarına karşı reseptör aracılı olmayan bir yol üzerinden hareket eder. Sağlıklı insan hücrelerinin ve kanser hücrelerinin plazma zarlarındaki farklılıklar, seçicilikleri ve toksisiteleri ACP'leri hedeflerine yönlendirir. Siyalik asitçe zengin glikoproteinler, heparan sülfat veya fosfatidilserin (PS) moleküllerinin kanser hücrelerinin membran yüzeyindeki varlığı ACP'leri çeker. Böylece ACP'ler hücre membranına bağlanır (Shen vd., 2018; Hollmann vd., 2018; Jozefiak ve Engberg, 2017). ACP'lerin hücre zarlarına bağlanması ile birçok büyüme faktörünün etkisini engellenir, kanserin ilerlemesinde rol oynayan proteinlerin (tümör büyümesi, invazyon ve metastazında rol oynayan kinaz/proteaz gibi) ve anjiyogenezi inhibe olmasına neden olur (Ongey vd., 2008; Bechinger ve Gorr, 2017; Oñate-Garzón vd., 2017; Silvestro ve Axelsen, 2000). Ayrıca, ACP'ler bazı durumlarda bağışıklık tepkisini regüle ederek, doğal öldürücü lenfositleri uyarır ve interferon üretimini indükleyerek hareket edebilir (Bechinger ve Gorr, 2017).

1.1. Anti-Kanser Peptitler

Böceklerin ürettiği toksinler ve zehirli bileşikler, ilaç geliştirme sürecinde önemli doğal kaynaklar arasında yer almaktadır. Bu organizmalar, söz konusu maddeleri genellikle kendilerini savunmak veya avlarını etkisiz hale getirmek amacıyla sentezlemektedir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin insanlar üzerinde çeşitli biyolojik etkiler gösterdiği de belirlenmiştir. Özellikle bazı böcek türlerinin larvalarından elde edilen yağ asitlerinin, antikanser potansiyele sahip olduğu saptanmıştır. *Scarabaeid* larvalarından izole edilen palmitik ve oleik asit gibi yağ asitlerinin, kanser hücrelerini öldürücü etkiler oluşturduğu deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu özellikleri sayesinde, söz konusu bileşikler hem kanser tedavilerinde hem de ciltteki siğil gibi bazı deri hastalıklarının giderilmesinde alternatif bir tedavi seçeneği olarak

değerlendirilmektedir. Ayrıca, *Catopsilia crocale* (Lepidoptera: Pieridae) türünün kanatlarından ve *Allomyrina dichotomus* (Coleoptera: Scarabaeidae) türünün bacaklarından izole edilen isoxanthopterin ve dichostatin gibi bazı moleküller, gelecek vadeden antikanser ajanlar arasında gösterilmektedir. (Costa-Neto, 2005; Dossey, 2010; Moed vd., 2001).

1.1.1. Pierisinler

98 kDa ağırlığında bir peptid olan Piersinlerin önemi *Pieris Tapae*, *Pieris napi* ve *Pieris brassicae*'nin larva, pupa ve erişkin ekstraktlarının insan mide karsinomu karşı sitotoksitesite gösterdiğinin bulunmasıyla 1996 yılında başlamıştır (Koyama vd., 1996; Watanabe vd., 1998). Pupa evresinin diğer evrelerden farklı olarak gösterdiği yüksek sitotoksitesite piersinin daha da dikkat çekici olmasına neden olmuştur. İlerleyen çalışmalarla, bu molekülün DNA fragmantasyonunu değiştirerek ve insan karsinom hücrelerini apoptoza indüklediği göstermiştir (Kono vd., 1999).

Yapılan çalışmalarla, Piersin-1 geninin klonlanması ve dizilenmesi sağlanmış ve bu genin ADP-ribosilatör toksini olan Mtx genine (*Bacillus sphaericus*'ta üretilen toksin) benzer, 850 amino asitli bir protein olduğunu belirlenmiştir (Watanabe vd., 1999). Proteinin N-terminal domaini sitotoksik aktiviteden sorumludur. C-terminal domaini ise hücre zarındaki reseptöre bağlanarak proteinin hücreye girişi sağlar. Hücre içine giren proteinin hücre içi proteazlar tarafından parçalanarak N ve C-terminal fragmentlerinin oluşması sağlanır (Kanazawa vd., 2001). N-terminal fragment, NAD molekülünün ADP-riboz kısmına bağlanarak hücredeki spesifik hedefe transferini katalize eder (Takamura-Enya vd., 2001). Piersin N-Terminal fragmentinin bu özelliği hücrenin mutasyonlara, özellikle de HPRT ve supF gen mutasyonları açık hale gelmesine neden olur. DNA'nın ADP-ribosilasyonu apoptozu tetikleyen önemli bir reaksiyondur (Totsuka vd., 2003).

Nükleotid eksizyon tamiri (NER) sistemi DNA'nın sarmal yapısında geniş bozulmalara neden olan DNA lezyonlarını onarır. UV kaynaklı pirimidin dimerleri, sigara nedenli benzopiren-guanin gibi baz değişimleri, kemoterapötik ilaçlarla oluşan baz değişimleri Baz eksizyon tamiri (BER) ile bazlar tek olarak kesip çıkarılırken, NER'de hasarlı bazlar oligonükleotid parçaları olarak kesip çıkarılır. Prokaryotlarda anahtar enzimatik kompleks ABC ekzinükleazdır. Yapılan çalışmalarla, nükleotid eksizyon onarım (NER) sisteminin, piersin-1 inaktivasyonu tarafından regüle olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra hücreler aktif Piersin-1 etkisiyle NER sisteminden bağımsız olarak apoptoza uğrayabilirler (Shiotani vd.,

2005; Kawanishi vd., 2007). Pierisin 1 uygulanmış HeLa hücrelerinde mitokondriden sitozole doğru sitokrom c salınımı ve buna bağlı kaspaz aktivasyonu gözlemlenmiştir (Kanazawa vd., 2002). Bunlar ek olarak, gen mutasyonları ve apoptoz regülasyonu, Pierisin-1 tarafından indüklenir (Kono vd., 1999; Totsuka vd., 2003). Pierisin 1, ATR-Rad17-Chk1 kinazları içeren yollarıda aynı mekanizma ile regüle ederek hücre döngüsünde inhibe edici etki göstermektedir (Shiotani vd., 2006).

1.1.2. Lektinler

Böceklerde tespit edilen ve sitotoksik/antitümör ve ayrıca aglütinasyon aktivitesi sergileyen bir diğer önemli ajan lektindir. *Sarcophaga peregrina*'nın yaralı larvalarında bulunmuştur (Komano vd., 1980). Lektin proteini yaralanma ve böceğin pupa dönemlerinde aktif olarak üretilmektedir. Protein 4 alt birimden oluşur ve moleküler ağırlığı 190 kDa'dur. İlginç bir şekilde sağlıklı larvalarda yalnızca alt birim üretilir (Komano vd., 1980; Komano vd., 1981; Komano vd., 1983). Yaralanma ve pupa evresinde alt birimlere ek olarak sinyali dizisi eklenir (Okhuma vd., 1988; Takahasi vd., 1985). Yapılan çalışmalarla farelerin periton boşluğundaki makrofajlarla iş birliği gösteren lektin proteinlerinin tümör hücrelerini parçalayarak antikanser özellik gösterdiği bulunmuştur (Fujita vd., 1998; Nakajima vd., 1982). Farklı bir araştırma grubunun verileri dahilinde, farelere dışarıdan lektin molekülü verildiğinde fare makrofaj benzeri hücre hattı J774.1'in uyarıldığı ve hücrelerin, tümör hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Itoh vd., 1984). Ayrıca Lektin molekülü, TNF sitokinin de üretmesi indüklemiştir (Fujita vd., 2000; Itoh vd., 1984; Tamura vd., 1984).

1.1.3. 5-S-GAD

1996 yılında Leem ve ark.'ları *Sarcophaga peregrina*'nın erişkin bireylerinde yeni bir antimikrobiyal madde keşfetmişlerdir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda moleküler karakterizasyon yapılan molekülün glutatyon ve -alanil-L-dihidroksifenilalanin'den oluşan N-alanil-5-S-glutatyoni-3,4-dihidroksifenilalanin (5-S-GAD) molekülü olduğunu ortaya çıkartmıştır. 5-S-GAD enfekte böceklerde tirozinaz tarafından sentezlenmektedir (Leem vd., 1996).

Antimikrobiyal aktiviteye ek olarak, 5-S-GAD'nin melanom ve meme kanseri hücre hatlarında tümör hücresine karşı yüksek sitotoksisite gösterdiği bulunmuştur (Hijikata vd., 1999; Akiyama vd., 2000). Ayrıca, yapay olarak tümör dokusu oluşturulan nude-farelerde intraperitoneal olarak uygulanan 5-S-GAD'nin tümör nodüllerini önemli ölçüde küçülttüğü yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Akiyama vd., 2000). 5-S-GAD molekülünün bu sitotoksik

etkisinin hidroksijen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit anyon O_2^- regülasyonu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Leem vd., 1996; Akiyama vd., 2003; Akiyama vd., 2007). Ancak, kanser hücrelerini inhibe eden yolların hangileri olduğu hala belirsizdir. Son çalışmalar, 5-S-GAD'nin tümör hücrelerin de anjiyogenik yolları inhibe ettiğini göstermiştir. Anjiyogenik etki, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) reseptör otofosforilasyonunu baskılayarak sağladığı, ancak regülasyonun tam anlamıyla aydınlatılmamış olması 5-S-GAD'nin önemine dikkat çekmektedir (Nishikawa vd., 2006).

1.1.4. Alloferon

Alloferon, antitümör özelliklere sahip bilinen en iyi böcek peptitlerinden biridir. Alloferon, laboratuvar ortamında olarak enfekte edilen *Calliphora vicina* larvalarının hemolenfinden izole edilmiştir. Özellikle influenza virüsüne, herpes virüslerine ve koksaki virüsüne karşı yüksek antitümör ve antiviral aktiviteye sahip olan alloferonun immünomodülatör peptitlerin üyesi olduğu belirlenmiştir (Chernysh vd., 2002).

Alloferon tarafından uyarılan doğal immünitenin elemanı olan doğal öldürücü (Natural Killer- NK) hücrelerin sitotoksik aktivitesinin uyarılması nedeniyle potansiyel antikanser ilacı olarak dikkat çekmektedir. Kuczer ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmalarla alloferonun TNF- α ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) seviyesini önemli ölçüde azalttığını ve aynı anda hücre apoptozisine yol açan İnterlökin-2 (IL-2) üretimini artırdığını kanıtlamaktadır (Kuczer vd., 2016).

1.1.5. Sekropin

Diğer bir antikanser peptit olarak dikkat çeken peptid sekropinlerdir. Sekropinin ilk izolasyonu *Musca domestica*'dan izole edilmiştir. *M. domestica*'dan izole edilen doğal formunun haricinde A, B, B1 ve XJ izoformları ise *Hyalophora cecropia*, *Antheraea pernyi* ve *Bombyx mori*'den izole edilmiştir (Tonk vd., 2016). Genel olarak sekropinler, kaspaz bağımsız veya ROS aracılı apoptoza neden olur, hücre iskeletinin yapısını ve mitokondriyal zar bütünlüğünü bozarlar. İnsan lösemi hücre hattı (HL-60), insan hepatoselüler karsinom hücre hattı (BEL-7402), insan rahim ağzı kanser hücre hattı (HeLa) ve insan epitel tip 2 hücre hattı (Hep2) hücreleri ile yapılan çalışmalarda hücrelere sekropin uygulandığında mitokondriyal yapı bozulması ve apoptotik sürecin başlamasına neden olduğu belirlenmiştir (Cerón vd., 2010; Jin vd., 2010; Wu vd., 2015; Xia vd., 2013). Ayrıca, kolon adenokarsinom hücreleri taşıyan farelere, insan meme ve yumurtalık kanseri hücre hatlarına ektopik olarak uygulanan sekropinin tümör hücrelerine karşı sitotoksik ve antitümör aktivite gösterdiği belirlenmiş. İlginç olarak,

sekrelinin 5-florourasil ve sitarabin adı verilen geleneksel kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulanması ile insan lenfoblastik lösemi hücreleri üzerinde sinerjik bir sitotoksik etki ortaya çıkarttığı gösterilmiştir (Hoskin, 2008).

1.1.6. Harmoniasin (HaA4)

İlk olarak Kim ve ark.'ları tarafından *Harmonia axyridis*'ten izole edilen harmoniasinin (HaA4), apoptoz ve nekrozu indükleyerek insan lösemi hücre hatlarına karşı sitotoksik olduğunu gösterilmiştir. Antikanser aktivite gösteren HaA4'ün çok güçlü bir antibakteriyel etkininde olduğu belirlenmiştir (Kim vd., 2012; Kim vd., 2013).

İnsan lösemi hücrelerine uygulanan HaA4'ün kaspaz bağımlı veya bağımsız sinyal yolları incelenmiştir. HaA4'ün kaspaz-7, -9 ve PARP'ü indükleyerek kaspaz bağımlı sinyal yollarını regüle ederek tümör hücrelerini apoptoza yönlendirdiği bulunmuştur. HaA4'ün kaspazdan bağımsız bir apoptoz düzenleyici olan apoptoz indükleyici faktörün (AIF) üzerinden apoptotik regülasyonu incelenmiştir. Ancak, AIF'nin aktif form oluşumu gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak, HaA4'ün antikanser etkisinin kaspaz bağımlı yollarla ilişkili olduğu ve lösemi hücrelerini kaspaz bağımlı yollar üzerinden apoptoza yönlendirdiği düşünülmüştür (Zeuner vd., 2003; Kitanaka vd., 2007).

1.1.7. Pirokorisin

Prolince zengin bir AMP olan Pirokorisin, bitki özsuynunu emen böcek türü olan *Pyrrhocoris apterus*'un hemolenfinden izole edilmiştir (Cociancich vd., 1994). Pirokorisin 20 amino asitli peptit (VDKGSYLPRPTPPRIYNRN-NH₂)'dir. Antimikrobiyal aktivite ile ilişkili olan ısı şoku proteini DnaK ile etkileşime girer (Chesnokova vd., 2004; Kragol vd., 2001; Kragol vd., 2002).

Boxell ve ark.'ları pirokorisinin, *Cryptosporidium parvum* parazitinin hücre zarı transdüksiyonunda bir dağıtım aracı olarak görev aldığını göstermişlerdir (Boxell vd., 2008). Pirokorisin siklik yapıdaki biyokimyasal yapısı peptit bazlı ilaçların hücre içine etki mekanizmasında önemli rol oynayarak antimikrobiyal aktivitesinin dikkat çekici olmasına neden olmuştur (Rosengren vd., 2004).

1.1.8. Koprinin (CopA3)

Copris tripartitus böceğinden izole edilen Koprinin (CopA3) (LLCIALRKK), apoptoz ve nekroz ve kaspazdan bağımsız apoptoz indüksiyonu yoluyla insan mide kanseri hücreleri ve lösemi hücreleri üzerinde

etki eder (Kang vd., 2012; Lee vd., 2015). Mevcut çalışmada, CopA3'ün özellikle lösemi hücrelerinde apoptoza neden olduğunu belirlenmiştir. Bu etkinin, kaspaz bağımsız apoptotik yolunun düzenleyicisi olan AIF'nin (apoptoz indükleyici faktör) regülasyonu üzerinden olmaktadır (Hwang vd., 2009; Zhang vd., 2004).

Yapılan çalışmalar CopA3'ün lösemi hücrelerine seçici olarak etki gösterdiğini ancak sağlıklı hücelere etki göstermediği göz önüne alındığında, CopA3'ün neden olduğu hücre ölümüne yönelik moleküler mekanizmanın, lösemi hücreleri üzerindeki spesifik bir membran reseptörüne bağlanması regüle ettiği belirlenmiştir. Fosfatidilserin (PS) sadece normal hücrelerin iç yüzeyine lokalize olur, ancak kanserli hücrelerde PS dış yüzeye lokalize olmaktadır. Bu durumda CopA3'ün spesifik olarak kanser hücrelerine yönelimini açıklamaktadır (Zwaal vd., 2005; Lamberty vd., 1999; Varkey vd., 2005; Wieprecht vd., 2000).

Mide kanseri hücrelerine uygulanan CopA3'nin hücrelerinin canlılığını seçici olarak azaltmıştır. Flow sitometri analizi ve akridin/etidyum bromür boyamasıyla yapılan in vitro analizler, CopA3'ün kanser hücrelerinde öncelikle nekrozu indüklediğini göstermiştir. CopA3'ün PS ve heparin üzerinden kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği, özellikle de mide kanseri için bir terapötik potansiyel faydasının olduğu gösterilmiştir (Frolkis vd., 2001; Kitanaka vd., 2007; Malleo vd., 2007; Iwasaki vd., 2009; Shin vd., 2011).

1.1.10. Lasioglossin

Lasioglossum laticeps 'in zehirinden izole edilen Lasioglossinler (LL-I, LL-II ve LL-III) diğer bilinen antimikrobiyal peptitlerle önemli bir homoloji göstermezler. Lasiosepsin, iki disülfid köprüsü içeren siklik AMP'ler kategorisine dahildir. Dokuz bazik amino asit içeren lasiosepsin oldukça katyonik bir peptittir. Bu da lasiosepsine yüksek antimikrobiyal özellik kazandırır. Özellikle *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri ile yapılan çalışmada yüksek miktarda antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Sieprawska-Lupa vd., 2004).

1.1.11. Mastoparan

Mastoparan, son 30 yılda çalışılan *Vespa lewisii* zehirinden elde edilen 14 amino asitli amfipatik ve katyonik bir peptittir (Hirai vd., 1979). Kapsamlı olarak çalışılan antimikrobiyal etkilere ek olarak Mastoparan'ın mast hücreleri, pankreas adacık hücreleri, trombositler, kromafin hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde güçlü ekzositotik aktivite sergilediğini,

fosfolipaz A2 ve C aktivasyonunu indüklediğini göstermiştir (Argiolas vd., 1983; Hirai vd., 1979; Ozaki vd., 1990; Vila-Farres vd., 2012; Yokokawa vd., 1989). Ayrıca, mastoparan ve analog peptitlerin tümörjenik hücrelerde sitotoksik etkiler gösterdiği gösterilmiştir (Raynor vd., 1992; Wu vd., 1999; Yamada vd., 2005).

Mastoparanlar, birçok hücre hattında toksisite ve membran bozukluğunu mekanizmalarında aktif olarak rol alır (Saar vd., 2005). Yapılan çalışmalar, mastoparan'ın insan eritrolösemi hücre hattına (K562) karşı antitümör aktivite gösterdiğini göstermiştir (Yamada vd., 2005). Tutarlı bir şekilde, burada mastoparan'ın diğer birçok kanser hücre hattına, özellikle melanoma hücre hattına karşı güçlü bir sitotoksik aktivite sergilediğini göstermektedir. Ayrıca MCF7 hücreleri ile yapılan çalışmalarda kaspaz-3 ekspresyonunda baskılandığı, mastoparanın kaspaz bağımlı apoptozu indüklediğini belirtilmiştir (Janicke vd., 1998).

1.1.12. Pederin

Pederin, *Paderus fuscipes Fabricius (Coleoptera, Staphylinidae)*'in vücut sıvısında bulunan bu madde insanların ciltlerinde kabarma ve yanmalara neden olan bir peptid molekülüdür. Pederinin bu toksik etkisi nedeniyle kanserli hücrelerin öldürülmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğu ifade edilmiştir. Pederin, güçlü bir toksin ve DNA inhibitörüdür. Bu molekül bazı erişkin dişilerde endosimbiontları tarafından üretilir ve yumurtalarına taşınır, böylece larva ve pupaya da geçişi sağlar.

Pederin predatör örümceklere karşı etkili bir savunma aracıdır, ancak en güçlü hayvan toksini olarak bilinmesine karşılık insentisit etkisi gösterilememiştir. İnsanda, deri ile temas ettiğinde dermatite yol açar ve gözle temas ağır zarara neden olur. Bu güçlü etkileri dizginlenebilirse insanın kronik lezyonlarının iyileştirilmesinde ve tümör büyümesinin durdurulması mümkündür. Pederinin antimitotik rolünün anlaşılması, kanser tedavisinde dost bir ilaç geliştirilmesinde yararlı olabilir. Paederinae hemolemfinde dolaşan toksini böceğe zarar vermiyor olması, muhtemelen anti-pederin maddenin de pederin kadar önemli olabileceğine işaret etmektedir (Dossey, 2010).

Kaynakça

- Ip Tony Y, *Drosophila* innate immunity goes viral *Nature Immunology* volume 6, pages 863–864 (2005)
- Hoffmann, J.A., Kafatos, F.C., Janeway, C.A., Ezekowitz, R.A. (1999) Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 284, 1313–1318. doi:10.1126/science.284.5418.1313
- Bulet P, Hetru C, Dimarcq J L, Hoffmann D Antimicrobial peptides in insects; structure and function, *Dev Comp Immunol* . Jun-Jul 1999;23(4-5):329-44. doi: 10.1016/s0145-305x(99)00015-4
- Otvos, L. Jr. (2000) Antibacterial peptides isolated from insects. *J. Pept. Sci.* 6, 497–511
- Pag, U., and H.-G. Sahl. 2002. Exploitation of lantibiotic peptides for food and medical use, p. 47–80. In C. J. Dutton, M. A. Haxell, H. A. I. McArthur, and R. G. Wax (ed.), *Peptide antibiotics, discovery, modes of action and applications*. Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.
- Garcia-Olmedo, F., Molina, A., Alamillo, J. M., and Rodriguez-Palan-zuela, P. Plant defense peptides. *Biopolymers*, 47:479–491, 1998
- Zasloff, M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 415(6870), 389–395. doi: 10.1038/415389a.
- Hoffmann JA, Hetru C, Reichhart JM. The humoral antibacterial response of *Drosophila*. *FEBS Lett.* 1993 Jun 28;325(1-2):63–66.
- Bulet, P. and Stocklin, R. 2005. Insect antimicrobial peptides: Structures, properties and gene regulation. *Protein Pept. Lett.* 1: 3–11
- Hancock RE. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis* 2001;1:156–164
- Bulet, P.; Charlet, M. and Hetru, C. (2003): In *Innate Immunity*, (Ezekowitz, R.A.B. and Hoffmann, J.A., Eds.) pp. 89–107. Humana Press, Totowa, N.J
- Lamberty, M., Zachary, D., Lanot, R., Bordereau, C., Robert, A., Hoffmann, J. A., et al. (2001). Insect immunity. Constitutive expression of a cysteine-rich antifungal and a linear antibacterial peptide in a termite insect. *J. Biol. Chem.* 276, 4085–4092. doi: 10.1074/jbc.M002998200
- Watanabe M., Nakano T., Shiotani B., Matsushima-Hibiya Y., Kiuchi M., Yukuhiro F., Kanazawa T., Koyama K., Sugimura T., and Wakabayashi K. (2004) Developmental stage-specific expression and tissue distribution of pierisin-1, a guanine-specific ADP-ribosylating toxin, in *Pieris rapae*. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 139, 125–131
- Itoh, A., Amano, F., and Natori, S. (1984) *Gann* 75, 714–723

- Chernysh, S., Kim, S. I., Bekker, G., Pleskach, V. A., Filatova, N. A., Anikin, V. B., Platonov, V. G., and Bulet, P., Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 12628–12632 (2002).
- Wachinger, M., A. Kleinschmidt, D. Winder, N. von Pechmann, A. Ludvigsen, M. Neumann, R. Holle, B. Salmons, V. Erfle, and R. Brack-Werner. 1998. Antimicrobial peptides melittin and cecropin inhibit replication of human immunodeficiency virus 1 by suppressing viral gene expression. *J. Gen. Virol.* 79:731-740.
- Esser, A.E, R.M. Bartholomew, E.C. Jensen, and H.J. Muller-Eberhardt. 1979. Disassembly of viral membranes by complement independent channel formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 76: 5843–5847.
- Yang P, Abe S, Zhao Y, An Y, Suzuki K (2004) Growth suppression of rat hepatoma cells by a pentapeptide from *Antheraea yamamai*. *J Insect Biotechnol Sericol* 73:7–13
- Iwasaki, T.; Ishibashi, J.; Tanaka, H.; Sato, M.; Asaoka, A.; Taylor, D.; Yamakawa, M. Selective cancer cell cytotoxicity of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins depends on negatively charged phosphatidylserine on the cell surface. *Peptides*, 2009, 30(4), 660-668.
- Kang, B.R.; Kim, H.; Nam, S.H.; Yun, E.Y.; Kim, S.R.; Ahn, M.Y.; Chang, J.S.; Hwang, J.S. CopA3 peptide from *Copris tripartitus* induces apoptosis in human leukemia cells via a caspase-independent pathway. *BMB Reports*, 2012, 45(2), 85-90.
- Kim, Y.; Lee, S.K.; Bae, S.; Kim, H.; Park, Y.; Chu, N.K.; Kim, S.G.; Kim, H.R.; Hwang, Y.I.; Kang, J.S. The anti-inflammatory effect of alloferon on UVB-induced skin inflammation through the down-regulation of proinflammatory cytokines. *Immunol. Lett.*, 2013, 149(1), 110-118.
- Xiao, Y.C.; Huang, Y.D.; Xu, P.L.; Zhou, Z.Q.; Li, X.K. Pro-apoptotic effect of cecropin AD on nasopharyngeal carcinoma cells. *Chin. Med. J.*, 2006, 119(12), 1042-1046.
- Yamada, M.; Nakamura, K.; Saido-Sakanaka, H.; Asaoka, A.; Yamakawa, M.; Yamamoto, Y.; Koyama, Y.; Hikosaka, K.; Shimizu, A.; Hirota, Y. Therapeutic effect of modified oligopeptides from the beetle *Allomyrina dichotoma* on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in mice. *J. Vet. Med. Sci.*, 2005, 67(10), 1005-1011.
- Barbault, F; Landon, C.; Guenneugues, M.; Meyer, J.P.; Schott, V; Dimarcq, J.L.; Vovelle, F. Solution structure of Alo-3: a new knottin-type antifungal peptide from the insect *Acrocinus longimanus*. *Biochemistry*, 2003, 42(49), 14434-14442.
- Saido-Sakanaka, H.; Ishibashi, J.; Momotani, E.; Amano, E.; Yamakawa, M. In vitro and in vivo activity of antimicrobial peptides synthesized based on the insect defensin. *Peptides*, 2004, 25(1), 19-27.

- Tonk, M.; Vilcinskas, A.; Rahnamaeian, M. Insect antimicrobial peptides: potential tools for the prevention of skin cancer. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, 100(17), 7397-7405.
- Hoskin, D.W.; Ramamoorthy, A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *BBA-Biomembranes*, 2008, 1778(2), 357-375.
- Lee, N.; Bae, S.; Kim, H.; Kong, J.M.; Kim, H.R.; Cho, B.J.; Kim, S.J.; Seok, S.H.; Hwang, Y.I.; Kim, S. Inhibition of lytic reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by alloferon. *Antivir. Ther.*, 2011, 16(1), 17.
- Arap, W.; Pasqualini, R.; Ruoslahti, E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science*, 1998, 279(5349), 377-380.
- Mader, J.S.; Hoskin, D.W. Cationic antimicrobial peptides as novel cytotoxic agents for cancer treatment. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2006, 15(8), 933-946.
- Rosca, E.V.; Koskimaki, J.E.; Rivera, C.G.; Pandey, N.B.; Tamiz, A.P.; Popel, A.S. Anti-angiogenic peptides for cancer therapeutics. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2011, 12(8), 1101-1116.
- Schweizer, F. Cationic amphiphilic peptides with cancerselective toxicity. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 625(1), 190-194.
- Roukos DH (2000) Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 26, 243-255
- Shen, W.; He, P.; Xiao, C.; Chen, X. From Antimicrobial Peptides to Antimicrobial Poly(-amino acid)s. *Adv. Healthc. Mater.* 2018, 1, 1800354.
- Hollmann, A.; Martinez, M.; Maturana, P.; Semorile, L.C.; Maffia, P.C. Antimicrobial peptides: Interaction with model and biological membranes and synergism with chemical antibiotics. *Front. Chem.* 2018, 6, 204.
- Jozefiak, A.; Engberg, R.M. Insect proteins as a potential source of antimicrobial peptides in livestock production. A review. *J. Anim. Feed Sci.* 2017, 26, 87-99.
- Watanabe, M., Kono, T., Matsushima-Hibiya, Y., Kanazawa, T., Nishisaka N., Kishimoto, T., Koyama, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 10608-10613.
- Kanazawa, T., Watanabe, M., Matsushima-Hibiya, Y., Kono, T., Tanaka, N., Koyama, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 2226-2231.
- Takamura-Enya, T., Watanabe, M., Totsuka, Y., Kanazawa, T., Matsushima-Hibiya, Y., Koyama, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 12414-12419.

- Totsuka, Y., Kawanishi, M., Nishigaki, R., Matsukawa, K., Yagi, T., Takamura-Enya, T., Watanabe, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2003) *Chem. Res. Toxicol.*, 16, 945-952.
- Kanazawa, T., Kono, T., Watanabe, M., Matsushima-Hibiya, Y., Nakano, T., Koyama, K., Tanaka, N., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 296, 20-25.
- Kono, T., Watanabe, M., Koyama, K., Kishimoto, K., Fukushima, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (1999) *Cancer Letts.*, 137, 75-81.
- Shiotani, B., Watanabe, M., Kobayashi, M., Watanabe, M., Yamamoto, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2006) *Mol. Cancer Res.*, 4, 125-133.
- Komano, H., Nozawa, R., Mizuno, D., Natori, S. (1983) *J. Biol. Chem.*, 258, 2143-2147.
- Takahasi, H., Komano, H., Kawaguchi, N., Kitamura, N., Nakanishi, S., Natori, S. (1985) *J. Biol. Chem.*, 260, 12228-12233.
- Nakajima, H., Komano, H., Esumu-Kurisu, M., Abe, S., Yanazaki, M., Natori, S., Mizuno, D. (Abstract) (1982) *Gann*, 73, 627-632.
- Itoh, A., Amano, E., Natori, S. (1984) *Gann*, 75, 714-723.
- Itoh, A., Izuka, K., Natori, S. (1984) *FEBS Letts.*, 175, 59-62.
- Tamura, M., Natori, S. (1984) *FEBS Letts.*, 175, 325-328.
- Fujita, Y., Kurata, S., Homma, K., Natori, S. (1998) *J. Biol. Chem.*, 273, 9667-9672.
- Fujita, Y., Homma, K., Natori, S. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 275, 850-853.
- Hijikata, M., Matsumoto, H., Kobayashi, A., Nifuji, A., Noda, M., Natori, S. (1999) *FEBS Letts.*, 457, 405-408.
- Akiyama, N., Hijikata, M., Kobayashi, A., Yamori, T., Tsuruo, T., Natori, S. (2000) *Anticancer Res.*, 20, 357-362.
- Akiyama, N., Nakanishi, I., Okuba, K., Satoh, K., Tsuchiya, K., Nishikawa, T., Fukuzumi, S., Ikota, N., Ozawa, T., Tsujimoto, M., Natori, S. (2007) *J. Biochem. (Tokyo)*, 142, 41-48.
- Akiyama, N., Natori, S., (2003) *Cancer Sci.*, 94, 400-404.
- Nishikawa, T., Akiyama, N., Kuimasa, K., Oikawa, T., Ishizuka, M., Tsujimoto, M., Natori, S. (2006) *Eur. J. Pharm.*, 539, 151-157.
- Kuczer, M.; Czarniewska, E.; Majewska, A.; Rózanowska, M.; Rosiński, G.; Lisowski, M. Novel analogs of alloferon: synthesis, conformational studies, pro-apoptotic and antiviral activity. *J. Biol. Chem.*, 2016, 291, 12-20.
- Chernysh, S., Kim, S.I., Bekker, G., Pleskach, V.A., Filatova, N.A., Anikin, V.B., Platonov, V.G., Bulet, P. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(20), 12628-12632.

- Tonk, M.; Vilcinskas, A.; Rahnamaeian, M. Insect antimicrobial peptides: potential tools for the prevention of skin cancer. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, 100(17), 7397-7405.
- Cerón, J.M.; Contreras-Moreno, J.; Puertollano, E.; De Cienfuegos, G.A.; Puertollano, M.A.; De Pablo, M.A. The antimicrobial peptide cecropin A induces caspaseindependent cell death in human promyelocytic leukemia cells. *Peptides*, 2010, 31(8), 1494-1503.
- Jin, X.; Mei, H.; Li, X.; Ma, Y.; Zeng, A.H.; Wang, Y.; Lu, X.; Chu, F.; Wu, Q.; Zhu, J. Apoptosis-inducing activity of the antimicrobial peptide cecropin of *Musca domestica* in human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 and the possible mechanism. *ABBS*, 2010, gmq021.
- Wu, Y.L.; Xia, L.J.; Li, J.Y.; Zhang, F.C. CecropinXJ inhibits the proliferation of human gastric cancer BGC823 cells and induces cell death in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.*, 2015, 46(5), 2181-2193.
- Xia, L.; Zhang, F.; Liu, Z.; Ma, J.; Yang, J. Expression and characterization of cecropinXJ, a bioactive antimicrobial peptide from *Bombyx mori* (Bombycidae, Lepidoptera) in *Escherichia coli*. *Exp. Ther. Med.*, 2013, 5(6), 1745-1751.
- Hoskin, D.W.; Ramamoorthy, A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *BBA-Biomembranes*, 2008, 1778(2), 357-375.
- Kim, I.W.; Lee, J.H.; Kwon, Y.N.; Yun, E.Y.; Nam, S.H.; Ahn, M.Y.; Kang, D.C.; Hwang, J.S. Anticancer activity of a synthetic peptide derived from harmoniasin, an antibacterial peptide from the ladybug *Harmonia axyridis*. *Int. J. Oncol.*, 2013, 43(2), 622-628.
- Kim I. W, Lee JH, Park HY, Kwon YN, Yun EY, Nam SH, Kim SR, Ahn MY and Hwang JS: Characterization and cDNA cloning of a defensin-like peptide, harmoniasin, from *Harmonia axyridis*. *J Microbiol Biotechnol*. 22:1588–1590. 2012. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
- Zeuner A, Eramo A, Testa U, Felli N, Pelosi E, Mariani G, Srinivasula SM, Alnemri ES, Condorelli G, Peschle C and De Maria R: Control of erythroid cell production via caspase-mediated cleavage of transcription factor SCL/Tal-1. *Cell Death Differ*. 10:905–913. 2003. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI ;;;
- Kitanaka C, Kato K and Tanaka Y: Ras protein expression and autophagic tumor cell death in neuroblastoma. *Am J Surg Pathol*. 31:153–155. 2007. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
- Kang, B.R.; Kim, H.; Nam, S.H.; Yun, E.Y.; Kim, S.R.; Ahn, M.Y.; Chang, J.S.; Hwang, J.S. CopA3 peptide from *Copris tripartitus* induces apoptosis in human leukemia cells via a caspase-independent pathway. *BMB Reports*, 2012, 45(2), 85-90;

- Lee, J.H.; Kim, I.W.; Kim, S.H.; Yun, E.Y.; Nam, S.H.; Ahn, M.Y.; Kang, D.C.; Hwang, J.S. Anticancer activity of CopA3 dimer peptide in human gastric cancer cells. *BMB Reports*, 2015, 48(6), 324
- Hwang, J. S., Lee, J. Y., Kim, Y. J., Bang, H. S., Yun, E. Y., Kim, S. R., Suh, H. J., Kang, B. R., Nam, S. H., Jeon, J. P., Kim, I. S. and Lee, D. G. (2009) Isolation and Characterization of a Defensin-Like Peptide (Coprinsin) from the Dung Beetle, *Copris tripartitus*. *Int. J. Pept.* 2009, 1-5.
- Lamberty, M., Ades, S., Uttenweiler-Joseph, S., Brookhart, G., Bushey, D., Hoffmann, J. A. and Bulet, P. (1999) Insect immunity. Isolation from the lepidopteran *Heliothis virescens* of a novel insect defensin with potent antifungal activity. *J. Biol. Chem.* 274, 9320-9326.
- Varkey, J. and Nagaraj, R. (2005) Antibacterial activity of human neutrophil defensin HNP-1 analogs without cysteines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 4561-4566.
4. Raghuraman, H. and Chattopadhyay, A. (2005) Cholesterol inhibits the lytic activity of melittin in erythrocytes. *Chem. Phys. Lipids.* 134, 183-189.
- Wieprecht, T., Apostolov, O. and Seelig, J. (2000) Binding of the antibacterial peptide magainin 2 amide to small and large unilamellar vesicles. *Biophys Chem.* 85, 187-198.
- Zhang, W., Li, D. and Mehta, J. L. (2004) Role of AIF in human coronary artery endothelial cell apoptosis. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 286, H354-358.
- Zwaal, R. E., Comfurius, P. and Bevers, E. M. (2005) Surface exposure of phosphatidylserine in pathological cells. *Cell. Mol. Life. Sci.* 62, 971-988.
- Iwasaki, T., Ishibashi, J., Tanaka, H., Sato, M., Asaoka, A., Taylor, D. and Yamakawa, M. (2009) Selective cancer cell cytotoxicity of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins depends on negatively charged phosphatidylserine on the cell surface. *Peptides* 30, 660-668.
- Shin, D. H., Park, K. W., Wu, L. C. and Hong, J. W. (2011) ZAS3 promotes TNF α -induced apoptosis by blocking NF κ B-activated expression of the anti-apoptotic genes TRAF1 and TRAF2. *BMB Rep.* 44, 267-272.
- Malleo, G., Mazzon, E., Siriwardena, A. K. and Cuzzocrea, S. (2007) Role of tumor necrosis factor- α in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock* 28, 130-140.
- Frolkis, I., Gurevitch, J., Yuhas, Y., Iaina, A., Wollman, Y., Chernichovski, T., Paz, Y., Matsa, M., Pevni, D., Kramer, A., Shapira, I. and Mohr, R. (2001) Interaction between paracrine tumor necrosis factor- α and paracrine angiotensin II during myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 316-322.

- Kitanaka, C., Kato, K. and Tanaka, Y. (2007) Ras protein expression and autophagic tumor cell death in neuroblastoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 31, 153-155.
- Jamasbi, E.; Lucky, S.S.; Li, W.; Hossain, M.A.; Gopalakrishnakone, P.; Separovic, F. Effect of dimerized melittin on gastric cancer cells and antibacterial activity. *Amino Acids* 2018.
- Chen, J.; Guan, S.M.; Sun, W.; Fu, H. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosci. Bull.* 2016, 32, 265–272.
- Vila-Farres X, Garcia de la Maria C, Lopez-Rojas R, Pachon J, Giralt E, Vila J. In vitro activity of several antimicrobial peptides against colistin-susceptible and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:383–7
- Saar K, Lindgren M, Hansen M, Eiriksdottir E, Jiang Y, Rosenthal-Aizman K, et al. Cell-penetrating peptides: a comparative membrane toxicity study. *Anal Biochem* 2005;345:55–65
- Yamada Y, Shinohara Y, Kakudo T, Chaki S, Futaki S, Kamiya H, et al. Mitochondrial delivery of mastoparan with transferrin liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide for selective cancer therapy. *Int J Pharm* 2005;303:1–7
- Janicke RU, Sprengart ML, Wati MR, Porter AG. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *J Biol Chem* 1998;273:9357–60