

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/373217584>

ПРЕИМУЩЕСТВА ВОДОРАСТВОРИМЫХ МЕЛАНИНОВ. ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Conference Paper · August 2023

CITATIONS

0

READS

57

1 author:



[Naira Martirosyan](#)

Yerevan State Medical University

12 PUBLICATIONS 38 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

ПРЕИМУЩЕСТВА ВОДОРАСТВОРИМЫХ МЕЛАНИНОВ. ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Наира Мартиросян

Технологии управления здоровьем, Ереван, Армения

Резюме

Меланины представляют собой категорию пигментов различного строения и происхождения. Различные типы меланинов выделяют из живых организмов. Многие исследователи и исследовательские группы сообщают об испытаниях бактериальных и биотехнологических меланинов в неврологических исследованиях. Структура меланинов определяет их физические и химические свойства. Структурный анализ показал, что бактериальный меланин водорастворим, из-за наличия большего количества фрагментов –ОН. Цель данного обзора — показать преимущества водорастворимого бактериального меланина перед синтетическими и биотехнологическими меланинами.

Ключевые слова: Водорастворимый меланин, синтетический меланин, тестирование на токсичность, неврологические заболевания

THE ADVANTAGES OF WATER-SOLUBLE MELANINS: FROM RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE

Naira Martirosyan

Technologies for Management of Health, LLC Yerevan, Armenia

Abstract

Melanins represent the category of pigments that have different structure and origin. Different type of melanins are isolated from living organisms. Many investigators and research groups have reported testing of bacterial and biotechnological melanins in neurological studies. The structure of melanins defines their physical and chemical properties. The structural analysis showed that bacterial melanin is water-soluble according to the presence of larger number of –OH moieties. The purpose of this review is to show the advantages of water-soluble bacterial melanin over the synthetic and biotechnological melanins.

Key words: Water-soluble melanin, synthetic melanin, toxicity testing, neurological diseases

Гетерогенные полимерные темные пигменты, черного цвета, называются меланинами. В целом они представляют собой группу веществ, широко распространенных в биологических системах [1-4]. Эти плохо растворимые в воде пигменты выполняют широкий спектр функций в организмах. Меланины присутствуют не только у животных и растений, но и у микроорганизмов. У человека меланины участвуют в пигментации, т.е. они определяют цвет волос, кожи и глаз. Их защитный клеточный эффект также был оценен [5-9], включая снижение уровня свободных радикалов [10,11]. Меланины изучаются на предмет их потенциального использования у людей. Многие коммерчески доступные меланины, используемые в научных исследованиях, были получены синтетическим путем или выделены из природных источников [12-15]. Меланины обладают хорошей биосовместимостью и биостабильностью, что подтверждается отсутствием антигенного ответа и отсутствием специфических ферментов, разрушающих меланин, в живых клетках [16-20]. Меланины представляют собой пигменты с относительно разнообразной и довольно неопределенной структурой. Кроме того, свойства и функции отдельных меланинов в целом еще недостаточно изучены и охарактеризованы [4, 8, 21, 22]. За последние 50 лет меланины были классифицированы несколькими способами, т.е. по цвету, размеру, возникновению, функции и химической структуре [23]. В целом меланины были разделены на пять групп на основе химических свойств их предшественников, т.е. эумеланин, феомеланин, нейромеланин, алломеланин и пиомеланин [8]. С другой стороны, сортировка меланина по происхождению кажется более подходящей. С этой точки зрения меланин можно разделить на группы животных, грибов, трав или растений и бактериальные меланины. Кроме того, также может быть установлена группа неестественных, синтетических меланинов, образующихся при химическом окислении из дифенольных предшественников [23]. Меланины обладают рядом защитных свойств. Они могут поглощать энергию ультрафиолетового и инфракрасного излучения, улавливать свободные радикалы или влиять на окислительно-восстановительные реакции [1,22,24]. Синтетические меланиноподобные молекулы проявляют химическую универсальность при взаимодействии с другими молекулами. Таким образом, они являются подходящим выбором для биотехнологических приложений [23]. Различные синтетические методы производства меланина могут привести к различиям в их структуре и биохимических свойствах. Данные исследований показывают, что синтетический меланин может быть мощным антиоксидантом против вредного воздействия активных форм кислорода [25]. Тем не менее, при патологических состояниях синтетический меланин также может вызывать цитотоксические эффекты [22].

Исследование пришло к выводу, что возможно нейротоксическое действие меланина. Измерение эффекта меланина в клетках нейробластомы подтвердило, что лечение нейромеланином было связано с побочными эффектами, нарушающими митохондриальное дыхание [24]. Синтетические и природные меланины в большинстве своем нерастворимы в воде, что существенно затрудняет их потенциальное использование в фармакологии. Меланин проявляет подходящую растворимость в диметилсульфоксиде (ДМСО), который часто используется для приготовления исходных растворов меланина [20]. NH_4OH также упоминается в литературе в связи с растворимостью меланина. Предпринимаются попытки получения меланинов, обладающих большей растворимостью в воде, например, из бактерий. Бактериальные меланины впервые были охарактеризованы у *Streptomyces* [26, 27]. В настоящее время описан ряд других бактерий, способных продуцировать меланины [28], например, *Burkholderia cenocepacia*, рекомбинантная *Escherichia coli* [29,30], *Ralstonia solanacearum*, *Pseudomonas putida* [31], *Vibrio nigripulchritudo*, *Bacillus thuringiensis* и др. В нашей лаборатории разработан экологически безопасный биосинтез, выделение и очистка бактериального меланина из *B. thuringiensis*. Он представляет собой аморфный, высокомолекулярный, водорастворимый полимер бактериального меланина темно-коричневого цвета, содержащий хинольную, фенольную и аминокислотную части [32]. В предыдущих исследованиях на животных моделях было доказано нейропротекторное действие бактериального меланина, поскольку он способствовал восстановлению моторики, интенсивной васкуляризации, пролиферации глии, сдерживанию воспалительных и рубцовых процессов [12,13,18,24]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению нейротоксичности и нейропротекции *in vitro*. Клеточная линия SH-SY5Y хорошо зарекомендовала себя и широко используется также в экспериментах *in vitro*. Клетки SH-SY5Y обладают рядом свойств, подобных дофаминергическим нейронам [32]. Так, в последнее время их стали использовать для изучения болезни Паркинсона [33, 34], болезни Альцгеймера [35, 36], изучения нейротоксического и нейропротекторного действия различных соединений [37], в том числе наноматериалов и меланина. Несмотря на большой спрос на оценку биологических эффектов меланинов, в литературе отсутствуют исследования, сравнивающие биологические эффекты меланинов различного происхождения [38, 39].

REFERENCES

1. Xue, L., Chang, L., Li, Y., Dong, Y., He, X., 2021. Stimulation of melanin synthesis by UVB is mediated by NO/cGMP/PKG cascade targeting PAK4 *in vitro*. *Vitro Anim. Cell Dev. Biol.* 57 (3), 280–289. <https://doi.org/10.1007/s11626-021-00551->

z.

2. Ju, K.-Y., Lee, Y., Lee, S., Park, S.B., Lee, J.-K., 2011. Bioinspired polymerization of dopamine to generate melanin-like nanoparticles having an excellent free-radical-scavenging property. *Biomacromolecules* 12 (3), 625–632. <https://doi.org/10.1021/bm101281b>.
3. Petrosyan T.R. Effects of resistance training on cognitive functions in elderly. *New Armenian Medical Journal*. 2013, Vo 1 . 7 (2 0 1 3) , N o 3 , p . 78-84
4. Petrosyan TR, Gevorkyan OV, Meliksetyan IB, Hovsepyan AS, Manvelyan LR. Neuroprotective action of bacterial melanin in rats after corticospinal tract lesions. *Pathophysiology*. 2012 Apr;19(2):71-80. doi: 10.1016/j.pathophys.2011.
5. Petrosyan TR, Chavushyan VA, Hovsepyan AS. Bacterial melanin increases electrical activity of neurons in Substantia Nigra pars compacta. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(3):259-65. doi: 10.1007/s00702-013-1095-9.
6. Petrosyan TR, Gevorkyan OV, Chavushyan VA, Meliksetyan IB, Hovsepyan AS, Manvelyan LR. Effects of bacterial melanin on motor recovery and regeneration after unilateral destruction of Substantia Nigra pars compacta in rats. *Neuropeptides*. 2014 Feb;48(1):37-46. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.001
7. Petrosyan TR, Gevorkyan OV, Hovsepyan AS. Effects of bacterial melanin on movement, posture, and skilled balancing deficits after unilateral destruction of substantia nigra pars compacta in rats. *J Mot Behav*. 2014;46(1):67-72. doi: 10.1080/00222895.2013.865588.
8. Petrosyan, T., Hovsepyan, A. Bacterial melanin crosses the blood–brain barrier in rat experimental model. *Fluids Barriers CNS* **11**, 20 (2014). <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-20>
9. Petrosyan T. Initial training facilitates posttraumatic motor recovery in rats after pyramidal tract lesion and in conditions of induced regeneration. *Somatosens Mot Res*. 2015;32(1):21-4. doi: 10.3109/08990220.2014.940078.
10. Petrosyan TR, Hovsepyan AS. Bacterial melanin improves cognitive impairment induced by cerebral hypoperfusion in rats. *J Mot Behav*. 2014;46(6):469-75. doi: 10.1080/00222895.2014.947912
11. T. R. Petrosyan, A.S. Hovsepyan. Bacterial melanin ameliorates symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Advances in Neuroimmune biology*. 5 (2014) 181–188
12. Gevorkyan OV, Meliksetyan IB, Petrosyan TR, Hovsepyan AS. Bacterial melanin promotes recovery after sciatic nerve injury in rats. *Neural Regen Res*. 2015 Jan;10(1):124-7. doi: 10.4103/1673-5374.150719.
13. Petrosyan T. Bacterial melanin in rat models of Parkinson's disease: a potential neuroprotective strategy. *Neural Regen Res*. 2015 Feb;10(2):211-2. doi: 10.4103/1673-5374.152372.

14. Tigran Petrosyan. Bacterial melanin as a potential targeted therapy for the Parkinson's Disease. *Journal of Pigmentary Disorders*. 2015, 2:4, 173-174. DOI: 10.4172/2376-0427.1000173
15. A.V. Avagyan, H.H. Mkrtchyan, Tigran Petrosyan. Speech Rehabilitation in Parkinson's Disease. *Int. J. of Neurol. Res.* 2015 September 1(3): 158-162.
16. Petrosyan, T.R., Gevorgyan, O.V., Hovsepian, A.S. *et al.* Effects of Bacterial Melanin on Neuronal Activity in the Rat Sensorimotor Cortex. *Neurophysiology* **47**, 448–453 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11062-016-9554-1>
17. Petrosyan TR, Ter-Markosyan AS, Hovsepian AS. Detection of Ca(2+)-dependent acid phosphatase activity identifies neuronal integrity in damaged rat central nervous system after application of bacterial melanin. *Neural Regen Res.* 2016 Jul;11(7):1147-52. doi: 10.4103/1673-5374.187055.
18. Offen, D., Ziv, I., Barzilai, A., Gorodin, S., Glater, E., Hochman, A., Melamed, E., 1997. Dopamine-melanin induces apoptosis in PC12 cells; possible implications for the etiology of Parkinson's disease. *Neurochem. Int.* 31 (2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(96\)00150-7](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(96)00150-7).
19. Pahlman, S., Hoehner, J.C., Nanberg, E., Hedborg, F., Fagerstrom, S., Gestblom, C., Johansson, I., Larsson, U., Lavenius, E., Ortoft, E., Söderholm, H., 1995. Differentiation and survival influences of growth factors in human neuroblastoma. *Eur. J. Cancer* 31 (4), 453–458. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00033-F](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00033-F).
20. Pavan, M.E., López, N.I., Pettinari, M.J., 2019. Melanin biosynthesis in bacteria, regulation and production perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 104 (4), 1357–1370. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10245-y>.
21. Jin, Z., Fan, H., 2016. The modulation of melanin-like materials: methods, characterization and applications. *Polym. Int.* 65 (11), 1258–1266. <https://doi.org/10.1002/pi.5187>.
22. Avagyan, A., Mkrtchyan, H., & Petrosyan, T. (2018). Rare neurological diseases in children: current paradigm of communicational interventions and inclusion. *PSYCHOLINGUISTICS*, 24(1), 11-26. <https://doi.org/10.31470/2309-1797-2018-24-1-11-26>
23. Petrosyan T, Mkrtchyan H, Harutyunyan Z, Avagyan A. Preliminary Assessment of the Need and Awareness of Augmentative and Alternative Communication Systems in Armenia. *Iran J Public Health.* 2019 Jan;48(1):173-175.
24. T.R. Petrosyan et al. Cognitive function, language, speech and aging. Book chapter in “Current topics in Czech and Armenian special pedagogical theory and practice”. Pardubice University 2019, 116-135
25. Cao, W., Zhou, X., McCallum, N.C., Hu, Z., Ni, Q.Z., Kapoor, U., Heil, C.M., Cay, K.S., Zand, T., Mantanona, A.J., Jayaraman, A., Dhinojwala, A., Deheyn, D.D., Shawkey, M.D., Burkart, M.D., Rinehart, J.D., Gianneschi, N.C., 2021. Unraveling

- the structure and function of melanin through synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 143 (7), 2622–2637. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c12322>.
26. Coelho, B.P., Gaelzer, M.M., dos Santos Petry, F., Hoppe, J.B., Trindade, V.M.T., Salbego, C.G., Guma, F.T.C.R., 2019. Dual effect of doxazosin: anticancer activity on SH-SY5Y neuroblastoma cells and neuroprotection on an in vitro model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 404, 314–325. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.005>.
27. Li, Y., Ye, Z., Lu, P., Lu, L., 2021. Pyomelanin produced by *Streptomyces* sp. ZL-24 and its protective effects against SH-SY5Y cells injury induced by hydrogen peroxide. *Sci. Rep.* 11 (1) <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94598-3>.
28. Nune, M., Manchineella, S., Govindaraju, T., Narayan, K.S., 2019. Melanin incorporated electroactive and antioxidant silk fibroin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Mater. Sci. Eng. C* 94, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.09.014>.
29. T. Petrosyan, A.S. Hovsepyan, S.V. Avetisyan, N K Kurian. In-vitro Effects of Bacterial Melanin Macrophage “RAW 264.7” Cell Culture *Advances in Neuroimmune Biology* 7 (2019) 199–206. DOI: 10.3233/NIB-190162
30. Petrosyan Tigran., Dunoyan Araik, Mkrtychyan Hasmik. Application of motion capture systems in ergonomic analysis. *Armenian Journal of Special Education.* 2020, 1:67-79. DOI: 10.24234/se.2020.1.1.157
31. Avagyan A, Mkrtychyan H, Shafa FA, Mathew JA, Petrosyan T. Effectiveness and Determinant Variables of Augmentative and Alternative Communication Interventions in Cerebral Palsy Patients with Communication Deficit: a Systematic Review. *Codas.* 2021 Aug 4;33(5):e20200244. doi: 10.1590/2317-1782/20202020244
32. Petrosyan, T., Mkrtychyan, H., Martirosyan, N., Petrosyan, A., Koloyan, H., & Majidi, H. et al. (2021). Correlations of back muscle electromyography and gait analysis data as a basis for exercise prescription in patients with lumbar disc herniation. *Physiotherapy Quarterly*, 29(4), 49-59. <https://doi.org/10.5114/pq.2021.105753>
33. Petrosyan, T., Mkrtychyan, H., & Martirosyan, N. (2021). Can behavioral interventions increase physical activity in youth with cerebral palsy? A scoping review. *Health Problems of Civilization*, 15(4), 315-322. <https://doi.org/10.5114/hpc.2021.110112>
34. Petrosyan TR, Avagyan AV, Petrosyan AA, Margaryan TV, Mkrtychyan HH. Psychometric and Logometric Properties of the Armenian Version of Augmentative and Alternative Communication Assessment Questionnaire: Assessing Reliability and Validity. *J Psycholinguist Res.* 2022 Feb;51(1):135-150. doi: 10.1007/s10936-021-09829-5.

35. Mkrtchyan, H., Margaryan, T., Hovhannisyan, H., & Petrosyan, T. (2022). EFFECT OF A METHOD FOR DEVELOPING COMMUNICATION SKILLS ON PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITIES. *Health Problems of Civilization*, 16(3), 246-257. <https://doi.org/10.5114/hpc.2022.117830>
36. Petrosyan TR, Nameq RA. Assessing the frequency of adverse reactions induced by melanin-containing formulations used for the management of solar dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jul;21(7):3140-3145. doi: 10.1111/jocd.15032.
37. Петросян Т.Р. Ингибирующее действие бактериального меланина на церебральную воспалительную реакцию после повреждения мозговой ткани у крыс. *Международный неврологический журнал*. 8(62) 2013, с 58 – 63.
38. Gevorgyan, O.V., Meliksetyan, I.B., Petrosyan, T.R. *et al.* Study of the influence of bacterial melanin on brain plasticity. *Neurochem. J.* **2**, 308–309 (2008). <https://doi.org/10.1134/S1819712408040168>
39. Xie, H.-R., Hu, L.-S., Li, G.-y., 2010. SH-SY5Y human neuroblastoma cell line: in vitro cell model of dopaminergic neurons in parkinson's disease. *Chinese Med J* 123 (8), 1086–1092. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.08.021>.