

Научная статья

УДК 543.645.6

EDN ULTFPB

<https://doi.org/10.22450/1999-6837-2024-18-4-120-129>

**Биологически активный гипохолестеринемический пищевой пептид:
показатели медицинской химии, биодоступности, распределения и метаболизма**

**Сергей Леонидович Тихонов¹, Наталья Валерьевна Тихонова²,
Мария Сергеевна Тимофеева³, Сергей Валерьевич Шихалев⁴**

¹ Уральский государственный лесотехнический университет

Свердловская область, Екатеринбург, Россия

^{1, 2} Уральский государственный аграрный университет

Свердловская область, Екатеринбург, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет

Свердловская область, Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский государственный экономический университет

Свердловская область, Екатеринбург, Россия

¹ tihonov75@bk.ru, ⁴ sershih@rambler.ru

Аннотация. Проведены исследования по прогнозированию физико-химических характеристик и показателей медицинской химии гипохолестеринемического пищевого пептида, отвечающих за его распределение, биодоступность и метаболизм. В качестве объекта использован синтезированный новый гипохолестеринемический пептид с последовательностью аминокислот CHAECGAACKEFCLEG. Прогнозированная молекулярная масса пептида составляет 1 669,64 Да, фактическое значение молекулярной массы у синтезированного пептида – 1 670 Да, что свидетельствует о его соответствии прогнозируемым характеристикам. Пептид является липофильным, имеет оптимальные фармакокинетические профили и профили безопасности. Показатель рKa составляет 1,382 ед. и ниже базового (5,199 ед.) в 3,76 раза, что свидетельствует о высокой биодоступности пептида. Анализ молекулярных дескрипторов: доля атомов углерода sp³ (Fsp³) составляет 0,771 ед. при оптимальном значении более 0,43 ед., что свидетельствует о слабой коллоидной агрегации, высокой биодоступности. Исследуемый пептид хорошо растворяется в биологических жидкостях, находится в несвязанном состоянии, не образует коллоидную агрегацию, способен достигать клеток-мишеней, что позволяет утверждать о его биодоступности и высокой биологической эффективности.

Ключевые слова: гипохолестеринемический пищевой пептид, биодоступность, метаболизм, физико-химическая характеристика, прогнозирование

Для цитирования: Тихонов С. Л., Тихонова Н. В., Тимофеева М. С., Шихалев С. В. Биологически активный гипохолестеринемический пищевой пептид: показатели медицинской химии, биодоступности, распределения и метаболизма // Дальневосточный аграрный вестник. 2024. Том 18. № 4. С. 120–129. <https://doi.org/10.22450/1999-6837-2024-18-4-120-129>.

Original article

**Biologically active hypocholesterolenic food peptide:
indicators of medicinal chemistry, bioavailability, distribution and metabolism**

**Sergey L. Tikhonov¹, Natalya V. Tikhonova²,
Mariya S. Timofeeva³, Sergey V. Shikhalev⁴**

¹ Ural State Forestry University, Sverdlovsk region, Ekaterinburg, Russian Federation

^{1, 2} Ural State Agrarian University, Sverdlovsk region, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Ural State Medical University, Sverdlovsk region, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Ural State University of Economics, Sverdlovsk region, Ekaterinburg, Russian Federation

¹tihonov75@bk.ru, ⁴sershih@rambler.ru

Abstract. Studies have been conducted to predict the physico-chemical characteristics and indicators of medicinal chemistry of a hypocholesterolenic food peptide responsible for its distribution, bioavailability and metabolism. The synthesized new hypocholesterolenic peptide with the amino acids sequence of CHAECGAACKEFCLLEG was used as an object. The predicted molecular weight of the peptide is 1 669.64 Da. The actual value of the synthesized peptide is 1 670 Da, which indicates that the synthesized peptide meets its predicted characteristics. The peptide is lipophilic, has optimal pharmacokinetic and safety profiles. The index of pKa is 1,382 units and lower than the base (5,199 units) by 3.76 times, which indicates a high bioavailability of the peptide. Analysis of molecular descriptors: the proportion of carbon atoms sp^3 (Fsp^3) is 0.771 units with an optimal value of more than 0.43 units, which indicates weak colloidal aggregation, high bioavailability. The studied peptide is well soluble in biological fluids, is in an unbound state, does not form colloidal aggregation, and is able to reach target cells, which indicates its bioavailability and high biological efficiency.

Keywords: hypocholesterolenic food peptide, bioavailability, metabolism, physico-chemical characteristics, prediction

For citation: Tikhonov S. L., Tikhonova N. V., Timofeeva M. S., Shikhalev S. V. Biologically active hypocholesterolenic food peptide: indicators of medicinal chemistry, bioavailability, distribution and metabolism. *Dal'nevostochnyi agrarnyi vestnik*. 2024;18:4:120–129. (in Russ.). <https://doi.org/10.22450/1999-6837-2024-18-4-120-129>.

Введение. Высокий уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови человека является одной из причин развития многих сердечно-сосудистых заболеваний. Регулировать уровень холестерина и его эндогенного синтеза можно путем потребления пищевых веществ с заданными свойствами.

Для регуляции уровня холестерина в организме созданы биологически активные вещества, обладающие антихолестеринемическими свойствами, ограничивающие его всасывание. Но такие функциональные ингредиенты не способны ингибировать биосинтез холестерина, что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований.

Некоторые пептиды способны снижать уровень холестерина в крови. Регуляция синтеза холестерина в организме происходит под действием фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктаза (HMGCR). Подтверждение эффективности гипохолестеринемических веществ *in vitro* проводится путем их влияния на активность вышеуказанного фермента [1].

Пептиды, в частности LPY, выделенный из трипсинового и пепсинового гидролизатов соевого белка, ингибируют активность HMGCR. Кроме того, последовательности пептидов AVPTGVA, IAVPT,

IAVPP всасываются в кровь через стенки кишечника и устойчивы к протеолитическому гидролизу.

Вопросам применения сои в лечебно-профилактическом питании посвящена работа [2].

По данным работы [3], фракции глобулинов сои обладают гипохолестеринемическим действием. Так, 7s глобулин показал высокую эффективность в эксперименте на лабораторных животных. В результате введения в рацион крысам с гиперхолестеринемией 7s глобулина отмечается снижение количества ЛПНП, холестерина и триглицеридов [3], общего количества липидов в плазме животных и повышение активности рецепторов клеток печени – β -ЛПОНП [4]. Пептидная последовательность IAVPGÉVA способна снижать активность HMGCR и стимулировать переход холестерина сыворотки крови в желчные кислоты, за счет связывания последних [5]. Пептидная последовательность WGAPS, выделенная из алкалазного гидролизата белка сои, способствует снижению уровня холестерина в организме лабораторных животных [6].

В работе [7] установлено, что гидролизат семян бобовых снижает холестеринемию у лабораторных животных, что обеспечивается усилением активности

рецепторов ЛПНП. Трипсиновый гидролизат люпина способен регулировать метаболизм холестерина в культурах клетках эпителия кишечника человека за счет ослабления выделения фермента пропротеин конвертазы субтилизин [7].

Биопептид лунасин обладает доказанной гипохолестеринемической активностью. Механизм его действия заключается в ингибировании ацетилирования гистонов и ослаблении секреции фермента HMGCR, а также повышении активности рецептора ЛПНП, что обеспечивает снижение содержания ЛПНП в крови [8]. Пептид СРе-III, выделенный из гидролизата белка нута, при пероральном применении лабораторным животным с гиперлипидемией способствует снижению холестерина в крови и липидов в клетках печени [9].

Авторами работы [10] разработаны мясопродукты с мукой из нута, а также даны рекомендации для геродиетического питания.

В экспериментах на лабораторных животных установлено, что ферментативные гидролизаты фасоли обыкновенной обладают гипохолестеринемической активностью [11].

В эксперименте *in vitro* показано, что пептиды из белков гороха обладают гипохолестеринемической активностью, способны снижать солюбилизацию холестерина в мицеллах. При моделировании биологической активности *in silico* установлено, что пептиды могут ингибировать HMGCR путем связывания и модификации его активного сайта [12].

Помимо гипохолестеринемической активности, различные ферментативные гидролизаты белков снижают активность липазы, что приводит к гиполипидемическим эффектам [13]. В работе [14] экспериментами *in vitro* доказано, что пептиды ингибируют накопления липидов в клетках 3T3-L1 адипоцитов.

Множество исследований подтверждают гипохолестеринемическую активность пептидов в экспериментах *in vitro*, но в тоже время это не свидетельствует об их высокой эффективности в доклинических исследованиях по причинам протеолитического действия ферментов желудочно-кишечного тракта на пептиды,

низкой биодоступности, гидрофильности, липофильности и других факторов. В связи с этим целесообразно прогнозировать возможность и эффективность применения гипохолестеринемических пептидов в качестве функциональных ингредиентов пищевой продукции.

Целью исследований является прогнозирование физико-химических характеристик и показателей медицинской химии гипохолестеринемического пищевого пептида, отвечающих за его распределение, биодоступность и метаболизм.

Методы исследований. В качестве объекта использован синтезированный новый гипохолестеринемический пептид со следующей последовательностью аминокислот: CHAECGAACKEFCLEG.

Хроматограмма пептида, подтверждающая наличие указанных аминокислот, представлена на рисунке 1.

Молекулярно-массовое распределение и последовательность остатков аминокислот в данном пептиде представлены на рисунке 2.

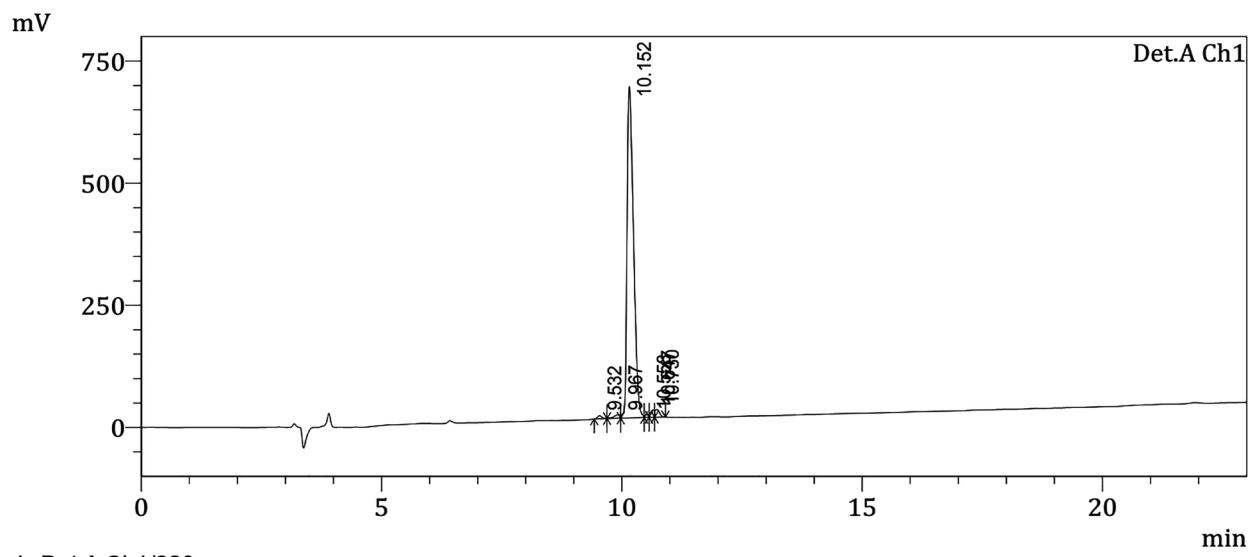
Прогнозирование показателей медицинской химии, биодоступности, распределения и метаболизма пептида проводили на платформе ADMET1 ab 3 (<https://admetlab3.scbdd.com/documentation/#/>).

Результаты исследований и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты прогнозирования физико-химических свойств исследуемого пептида.

Прогнозированная молекулярная масса пептида равна 1 669,64 Да, а ее фактическое значение у синтезированного пептида достигает 1 670 Да. Это свидетельствует о соответствии синтезированного пептида его прогнозируемым характеристикам.

Липофильность – фундаментальное физическое свойство, которое существенно влияет на различные аспекты поведения лекарственных средств, включая растворимость, проницаемость, метаболизм, распределение, связывание с белками и токсичность.

Приведенные результаты показывают, что пептид является липофильным ($\log P = -1,47$ моль/л), хорошо растворяется в воде и *n*-октаноле и будет равномерно распределяться по биологическим тканям.



1 Det.A Ch1/220nm

Рисунок 1 – Хроматограмма пептида CHAECGAACKEFCLEG
Figure 1 – Chromatogram of the peptide CHAECGAACKEFCLEG

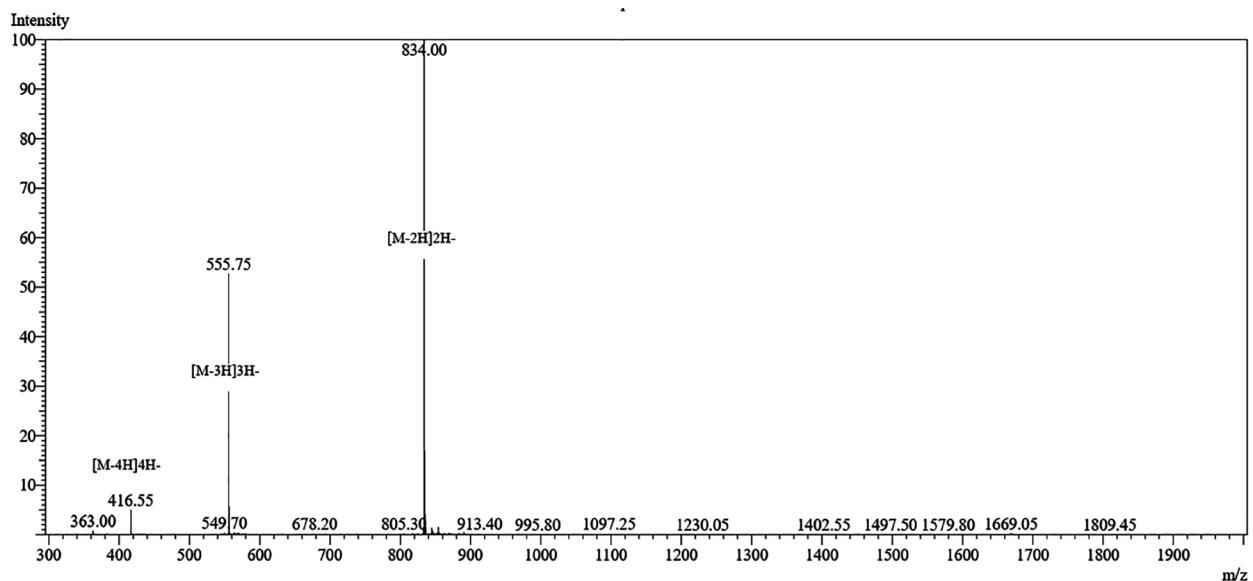


Рисунок 2 – Масс-спектр пептида CHAECGAACKEFCLEG
Figure 2 – Mass spectrum of the peptide CHAECGAACKEFCLEG

Таблица 1 – Результаты прогнозирования физико-химических характеристик пептида CHAECGAACKEFCLEG

Table 1 – Results of prediction of the physico-chemical characteristics of the peptide CHAECGAACKEFCLEG

Показатели	Значения
Молекулярная масса, Да	1 669,64
logP, моль/л	-1,47
logD7.4, логарифмических молей/л	0,067
pKa (кислота), ед.	1,382
pKa (базовый), ед.	5,199

$\log P$ описывает дифференциальную растворимость нейтрального соединения в *n*-октаноле и воде, но большинство действующих начал характеризуются наличием ионизуемых групп. Поэтому, более информативен показатель $\log D$, зависящий от pH и определяющий липофильность веществ с ионизуемыми группами. При этом наибольшее внимание заслуживает показатель $\log D7.4$, отражающий липофильность в физиологическом растворе. По данным работы [15], $\log D7.4$ учитывается в комплексе с другими показателями из «Правила 5», в котором отсутствует показатель $\log P$.

Установлено, что соединения с умеренными значениями $\log D7.4$ демонстрируют оптимальные фармакокинетические профили и профили безопасности, что обеспечивает высокую терапевтическую эффективность [16].

В целом, $\log D7.4$ играет решающую роль в поиске лекарств, обеспечивая более полную оценку липофильности препарата по сравнению с обычно используемым значением $\log P$. Точное прогнозирование липофильности определяется значением $\log D7.4$ (коэффициент распределения между *n*-октанолом и буфером при физиологическом pH = 7,4) и имеет решающее значение для успешного открытия и разработки биологически активных веществ белковой природы [17].

$\log D7.4$ у исследуемого пептида составляет 0,067 логарифмических молей/л, что свидетельствует об оптимальном значении липофильности. Это обеспечивает высокую биодоступность и необходимый биологический эффект.

Константа кислотной диссоциации (pKa) представляет константу равновесия, определяемую как отрицательный логарифм соотношения протонированных и депротонированных компонентов в растворителе. В отличие от $\log P$, который не учитывает форму ионизации молекулы, pKa предоставляет информацию о состоянии ионизации соединения и его емкости, которую учитывает $\log D7.4$. Следовательно, существует корреляция между $\log D7.4$, $\log P$ и pKa. В этой связи нужно учитывать все перечисленные показатели [18].

Авторы работ [19, 20] используют многозадачное обучение для одновременного изучения задач $\log D$ и $\log P$, что приводит к улучшению качества прогнозирования по сравнению с изучением $\log D7.4$.

В приведенном исследовании показатель pKa составляет 1,382 ед. и ниже базового (5,199 ед.) в 3,76 раза, что свидетельствует о высокой биодоступности изучаемого пептида и согласуется с исследованиями работы [21], в которых установлено, что для органического вещества характерна высокая всасываемость при pKa ниже базового.

В таблице 2 приведены результаты прогнозирования показателей *медицинской химии анализируемого пептида*.

При микромолярных и субмикромолярных концентрациях различные органические молекулы могут образовывать коллоидные агрегаты [22]. Такое состояние, которое является промежуточным между истинным раствором и осадком, может приводить к неспецифическим эффектам анализа за счет секвестрации, денатурации или изменения конформации

Таблица 2 – Результаты прогнозирования показателей медицинской химии пептида CHAECGAACKEFCLEG

Table 2 – Results of prediction of the medicinal chemistry indicators of the peptide CHAECGAACKEFCLEG

Показатели	Значения
Fsp ³ , ед.	0,771
MCE-18, ед.	109,660
NPscore, ед.	0,127
Ингибиторы FLuc Inhibitors, ед.	0,000
Синяя флуоресценция, ед.	0,334
Разнородные соединения, ед.	0,001

целевого белка. К сожалению, коллоидная агрегация, несомненно, является реальной проблемой для открытия и разработки биовеществ. Более глубокое понимание взаимодействия между различными физико-химическими свойствами и молекулярными особенностями, родственными коллоидной агрегации, важно не только для молекулярного дизайна и оптимизации биовеществ, но и для измерения их биоактивности, создания и доставки.

Доля атомов углерода sp^3 (Fsp^3) составляет 0,771 ед. при оптимальном более 0,43 ед. Это свидетельствует о слабой коллоидной агрегации, высокой биодоступности и согласуется с результатами прогнозирования гидрофобности, липофильности и др.

Показатель МСЕ-18 достигает 109,66 ед. и свидетельствует о высокой новизне исследуемого пептида, соответствия его тенденциям по созданию биологически активных белковых молекул.

По показателю NPscore судят о сходстве исследуемого вещества с натуральным. Вещество имеет сходство при значениях NPscore от минус 5 до 5. У исследуемого пептида данный показатель находится на уровне 0,127 ед, что позволяет утверждать о его высокой биоактивности, так как природные пептиды, как правило, имеют структуру, обеспечивающую необходимую биологическую активность.

Одним из важных показателей при исследовании пептида является ингибитор FLuc, показывающий поглощение, флуоресценцию и люминесценцию веществ,

которые используются для мониторинга клеточных событий, связанных с передачей сигнала, экспрессией генов, а также прогрессированием заболевания [23, 24]. Значение ингибитора FLuc у пептида равно нулю и свидетельствует, что его введение в организм не влияет на результаты мониторинга клеточной прогрессии, цитотоксичности, экспрессии генов и клеточных событий, имеющих отношение к регуляторному элементу, факторам транскрипции и активности биоактивных соединений.

Наличие пептида в крови и метаболизм можно определить в результате его синей флуоресценции, так как данный показатель находится на уровне 0,334 ед.

Показатель разнородных соединений у пептида равен нулю и говорит о его способности не образовывать агрегатные состояния, находясь в свободном состоянии и достигать клеток-мишеней.

Заключение. В результате прогнозирования физико-химических характеристик и показателей медицинской химии гипохолестеринемического пищевого пептида, отвечающих за его распределение, биодоступность и метаболизм установлено, что исследуемый пептид является липофильным, хорошо растворяется в биологических жидкостях, находится в несвязанном состоянии, не образует коллоидную агрегацию, способен достигать клеток-мишеней.

Указанное позволяет утверждать о его биодоступности и высокой биологической эффективности.

Список источников

1. Gil-Ramirez A., Morales D., Soler-Rivas C. Molecular actions of hypocholesterolaemic compounds from edible mushrooms // Food and Function. 2018. Vol. 9. No. 1. P. 63–69. <https://doi.org/10.1039/c7fo00835j>.
2. Гапонова Л. В., Логинова Т. Т., Першикова А. В., Решетник Е. И. Соя в лечебно-профилактическом и детском питании // Молочная промышленность. 1999. № 5. С. 25–27. EDN NVBNEP.
3. Ferreira E. S., Silva M. A., Demonte A., Neves V. A. Soy β -conglycinin (7S globulin) reduces plasma and liver cholesterol in rats fed hypercholesterolemic diet // Journal of Medicinal Food. 2011. Vol. 14. No. 1–2. P. 94–100. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0204>.
4. Duranti M., Lovati M. R., Dani V., Barbiroli A., Scafaroni A., Castiglioni S. [et al.]. The alpha' subunit from soybean 7S globulin lowers plasma lipids and upregulates liver beta-VLDL receptors in rats fed a hypercholesterolemic diet // The Journal of Nutrition. 2004. Vol. 134. No. 6. P. 1334–1339. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1334>.

5. Pak V. V., Koo M. S., Kasymova T. D., Kwon D. Y. Isolation and identification of peptides from soy 11S-globulin with hypocholesterolemic activity // Chemistry of Natural Compounds. 2005. Vol. 41. P. 710–714. <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0017-6>.
6. Zhong F., Zhang X., Ma J., Shoemaker C. F. Fractionation and identification of a novel hypocholesterolemic peptide derived from soy protein Alcalase hydrolysates // Food Research International. 2007. Vol. 40. No. 6. P. 756–762. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.01.005>.
7. Lammi C., Zanoni C., Ferruza S., Ranaldi G., Sambuy Y., Arnoldi A. Hypocholesterolaemic activity of lupin peptides: Investigation on the crosstalk between human enterocytes and hepatocytes using a co-culture system including Caco-2 and HepG2 cell // Nutrients. 2016. Vol. 8. No. 7. P. 437. <https://doi.org/10.3390/nu8070437>.
8. Lule V. K., Garg S., Pophaly S. D., Tomar S. K. Potential health benefits of lunasin: A multifaceted soy-derived bioactive peptide // Journal of Food Science. 2015. Vol. 80. No. 3. P. R485–R494. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12786>.
9. Xue Z., Hou X., Yu W., Wen H., Zhang Q., Li D. [et al.]. Lipid metabolism potential and mechanism of CPe-III from chickpea (*Cicer arietinum* L.) // Food Research International. 2018. Vol. 104. P. 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.03.016>.
10. Решетник Е. И., Шарипова Т. В., Максимюк Б. А. Возможность использования нутовой муки в производстве мясорастительных полуфабрикатов для геродиетического питания // Дальневосточный аграрный вестник. 2014. № 1 (29). С. 48–51. EDN TMWSRL.
11. Gomes M. J. C., Lima S. L. S., Alves N. E. G., Assis A., Moreira M. E. C., Toledo R. C. L. Common bean protein hydrolysate modulates lipid metabolism and prevents endothelial dysfunction in BALB/c mice fed an atherogenic diet // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2020. Vol. 30. No. 1. P. 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.07.020>.
12. Marques M. R., Fontanari G. G., Pimenta D. C., Soares-Freitas R. M., Areas J. A. G. Proteolytic hydrolysis of cowpea proteins is able to release peptides with hypocholesterolemic activity // Food Research International. 2015. Vol. 77. Part 1. P. 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.020>.
13. Bautista-Exposito S., Peñas E., Dueñas M., Silvan J. M., Frias J., Martinez-Villaluenga C. Individual contributions of *Savinase* and *Lactobacillus plantarum* to lentil functionalization during alkaline pH-controlled fermentation // Food Chemistry. 2018. Vol. 257. P. 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.044>.
14. Moreno-Valdespino C. A., Luna-Vital D., Camacho-Ruiz R. M., Mojica L. Bioactive proteins and phytochemicals from legumes: Mechanisms of action preventing obesity and type-2 diabetes // Food Research International. 2020. Vol. 130. P. 108905. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108905>.
15. Bhal S. K., Kassam K., Peirson I. G., Pearl G. M. The rule of five revisited: applying logD in place of logP in drug-likeness filters // Molecular Pharmaceutics. 2007. Vol. 4. No. 4. P. 556–560. <https://doi.org/10.1021/mp0700209>.
16. Arnott J. A., Planey S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design // Expert Opinion on Drug Discovery. 2012. Vol. 7. No. 10. P. 863–875. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>.
17. Wang Y., Xiong J., Xiao F., Zhang W., Cheng K., Rao J. [et al.]. LogD7.4 prediction enhanced by transferring knowledge from chromatographic retention time, microscopic pKa and logP // Journal of Cheminformatics. 2023. Vol. 15. No. 1. P. 76. <https://doi.org/10.1186/s13321-023-00754-4>.
18. Bergazin T. D., Tielker N., Zhang Y., Mao J., Gunner M. R., Francisco K. Evaluation of logP, pK(a), and logD predictions from the SAMPL7 blind challenge // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 2021. Vol. 35. P. 771–802. <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00397-3>.
19. Lukashina N., Alenicheva A., Vlasova E., Kondiukov A., Khakimova A., Magerramov E. Lipophilicity prediction with multitask learning and molecular substructures representation // Machine Learning for Molecules at NeurIPS'2020, 2020. <https://doi.org/10.4855/arXiv.2011.1211733>.

20. Wieder O., Kuenemann M., Wieder M., Seidel T., Meyer C., Bryant S. D. [et al.]. Improved lipophilicity and aqueous solubility prediction with composite graph neural networks // *Molecules*. 2021. Vol. 26. No. 20. P. 6185. <https://doi.org/10.3390/molecules26206185>.
21. Wu J., Wan Y., Wu Z., Zhang S., Cao D., Hsieh C. Y. [et al.]. MF-SuP-pKa: Multi-fidelity modeling with subgraph pooling mechanism for pKa prediction // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023. Vol. 13. No. 6. P. 2572–2584. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.010>.
22. Duan D., Torosyan H., Elnatan D., McLaughlin C. K., Logie J., Shoichet M. S. [et al.]. Internal structure and preferential protein binding of colloidal aggregates // *ACS Chemical Biology*. 2017. Vol. 12. No. 1. P. 282–290. <https://doi.org/10.1021/acschembio.6b00791>.
23. Thorne N., Inglese J., Auld D. S. Illuminating insights into firefly luciferase and other bioluminescent reporters used in chemical biology // *Chemistry and Biology*. 2010. Vol. 17. No. 6. P. 646–657. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.05.012>.
24. Mengqi P., Zifu Zh., Song Ch., Reshetnik E. I., Gribanova S. L., Chun L. [et al.]. Physicochemical properties and volatile components of pea flour fermented by *Lactobacillus rhamnosus* L08 // *Food Bioscience*. 2022. Vol. 46. P. 101590. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101590>.

References

1. Gil-Ramirez A., Morales D., Soler-Rivas C. Molecular actions of hypocholesterolaemic compounds from edible mushrooms. *Food and Function*, 2018;9;1:63–69. <https://doi.org/10.1039/c7fo00835j>.
2. Gaponova L. V., Loginova T. T., Pershikova A. V., Reshetnik E. I. Soybean in medical and preventive and children's nutrition. *Molochnaya promyshlennost'*, 1999;5:25–27. EDN NVBNEP (in Russ.).
3. Ferreira E. S., Silva M. A., Demonte A., Neves V. A. Soy β -conglycinin (7S globulin) reduces plasma and liver cholesterol in rats fed hypercholesterolemic diet. *Journal of Medicinal Food*, 2011;14;1–2:94–100. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0204>.
4. Duranti M., Lovati M. R., Dani V., Barbiroli A., Scafaroni A., Castiglioni S. [et al.]. The alpha' subunit from soybean 7S globulin lowers plasma lipids and upregulates liver beta-VLDL receptors in rats fed a hypercholesterolemic diet. *The Journal of Nutrition*, 2004;134;6:1334–1339. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1334>.
5. Pak V. V., Koo M. S., Kasymova T. D., Kwon D. Y. Isolation and identification of peptides from soy 11S-globulin with hypocholesterolemic activity. *Chemistry of Natural Compounds*, 2005;41:710–714. <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0017-6>.
6. Zhong F., Zhang X., Ma J., Shoemaker C. F. Fractionation and identification of a novel hypocholesterolemic peptide derived from soy protein Alcalase hydrolysates. *Food Research International*, 2007;40;6:756–762. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.01.005>.
7. Lammi C., Zanoni C., Ferruza S., Ranaldi G., Sambuy Y., Arnoldi A. Hypocholesterolaemic activity of lupin peptides: Investigation on the crosstalk between human enterocytes and hepatocytes using a co-culture system including Caco-2 and HepG2 cell. *Nutrients*, 2016;8;7:437. <https://doi.org/10.3390/nu8070437>.
8. Lule V. K., Garg S., Pophaly S. D., Tomar S. K. Potential health benefits of lunasin: A multifaceted soy-derived bioactive peptide. *Journal of Food Science*, 2015;80;3:R485–R494. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12786>.
9. Xue Z., Hou X., Yu W., Wen H., Zhang Q., Li D. [et al.]. Lipid metabolism potential and mechanism of CPe-III from chickpea (*Cicer arietinum* L.). *Food Research International*, 2018; 104:126–133. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.03.016>.
10. Reshetnik E. I., Sharipova T. V., Maksimyuk V. A. Possibility of application chick-pea flour in the production of meat-vegetable prepared foods for elderly nutrition. *Dal'nevostochnyi agrarnyi vestnik*, 2014;1(29):48–51. EDN TMWSRL (in Russ.).
11. Gomes M. J. C., Lima S. L. S., Alves N. E. G., Assis A., Moreira M. E. C., Toledo R. C. L. Common bean protein hydrolysate modulates lipid metabolism and prevents endothelial dysfunction

in BALB/c mice fed an atherogenic diet. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2020; 30;1:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.07.020>.

12. Marques M. R., Fontanari G. G., Pimenta D. C., Soares-Freitas R. M., Areas J. A. G. Proteolytic hydrolysis of cowpea proteins is able to release peptides with hypocholesterolemic activity. Food Research International, 2015;77;1:43–48. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.020>.

13. Bautista-Exposito S., Peñas E., Dueñas M., Silvan J. M., Frias J., Martinez-Villaluenga C. Individual contributions of *Savinase* and *Lactobacillus plantarum* to lentil functionalization during alkaline pH-controlled fermentation. Food Chemistry, 2018;257:341–349. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.044>.

14. Moreno-Valdespino C. A., Luna-Vital D., Camacho-Ruiz R. M., Mojica L. Bioactive proteins and phytochemicals from legumes: Mechanisms of action preventing obesity and type-2 diabetes // Food Research International, 2020;130:108905. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108905>.

15. Bhal S. K., Kassam K., Peirson I. G., Pearl G. M. The rule of five revisited: applying logD in place of logP in drug-likeness filters. Molecular Pharmaceutics, 2007;4;4:556–560. <https://doi.org/10.1021/mp0700209>.

16. Arnott J. A., Planey S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. Expert Opinion on Drug Discovery, 2012;7;10:863–875. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>.

17. Wang Y., Xiong J., Xiao F., Zhang W., Cheng K., Rao J. [et al.]. LogD7.4 prediction enhanced by transferring knowledge from chromatographic retention time, microscopic pKa and logP. Journal of Cheminformatics, 2023;15;1:76. <https://doi.org/10.1186/s13321-023-00754-4>.

18. Bergazin T. D., Tielker N., Zhang Y., Mao J., Gunner M. R., Francisco K. Evaluation of logP, pK(a), and logD predictions from the SAMPL7 blind challenge. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 2021;35:771–802. <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00397-3>.

19. Lukashina N., Alenicheva A., Vlasova E., Kondiukov A., Khakimova A., Magerramov E. Lipophilicity prediction with multitask learning and molecular substructures representation. In.: Machine Learning for Molecules at NeurIPS'2020, 2020. <https://doi.org/10.4855/arXiv.2011.1211733>.

20. Wieder O., Kuenemann M., Wieder M., Seidel T., Meyer C., Bryant S. D. [et al.]. Improved lipophilicity and aqueous solubility prediction with composite graph neural networks. Molecules, 2021;26;20:6185. <https://doi.org/10.3390/molecules26206185>.

21. Wu J., Wan Y., Wu Z., Zhang S., Cao D., Hsieh C. Y. [et al.]. MF-SuP-pKa: Multi-fidelity modeling with subgraph pooling mechanism for pKa prediction. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023;13;6:2572–2584. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.010>.

22. Duan D., Torosyan H., Elnatan D., McLaughlin C. K., Logie J., Shoichet M. S. [et al.]. Internal structure and preferential protein binding of colloidal aggregates. ACS Chemical Biology, 2017;12;1:282–290. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00791>.

23. Thorne N., Inglese J., Auld D. S. Illuminating insights into firefly luciferase and other bioluminescent reporters used in chemical biology. Chemistry and Biology, 2010;17;6:646–657. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.05.012>.

24. Mengqi P., Zifu Zh., Song Ch., Reshetnik E. I., Gribanova S. L., Chun L. [et al.]. Physicochemical properties and volatile components of pea flour fermented by *Lactobacillus rhamnosus* L08. Food Bioscience, 2022;46:101590. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101590>.

© Тихонов С. Л., Тихонова Н. В., Тимофеева М. С., Шихалев С. В., 2024

Статья поступила в редакцию 25.10.2024; одобрена после рецензирования 17.11.2024; принята к публикации 25.11.2024.

The article was submitted 25.10.2024; approved after reviewing 17.11.2024; accepted for publication 25.11.2024.

Информация об авторах

Тихонов Сергей Леонидович, доктор технических наук, профессор кафедры химической технологии древесины, биотехнологии и наноматериалов, Уральский государственный лесотехнический университет; профессор кафедры пищевой инженерии и аграрного производства, Уральский государственный аграрный университет, tihonov75@bk.ru;

Тихонова Наталья Валерьевна, доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой пищевой инженерии и аграрного производства, Уральский государственный аграрный университет;

Тимофеева Мария Сергеевна, студент, Уральский государственный медицинский университет;

Шихалев Сергей Валерьевич, кандидат технических наук, доцент кафедры пищевой инженерии, Уральский государственный экономический университет, sershih@rambler.ru

Information about the authors

Sergey L. Tikhonov, Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Chemical Technology of Wood, Biotechnology and Nanomaterials, Ural State Forestry University; Professor of the Department of Food Engineering and Agricultural Production, Ural State Agrarian University, tihonov75@bk.ru;

Natalya V. Tikhonova, Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Food Engineering and Agricultural Production, Ural State Agrarian University;

Mariya S. Timofeeva, Student, Ural State Medical University;

Sergey V. Shikhalev, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Food Engineering, Ural State University of Economics, sershih@rambler.ru

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.