

ЕДИНЫЙ МЕХАНИЗМ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И СИНТЕЗА БЕЛКОВ В ЖИВОЙ ПРИРОДЕ

УДК 613.98, 576.5

Хавинсон В.Х.

Кафедра нелекарственных методов лечения Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

UNIVERSAL MECHANISM OF EPIGENETIC PEPTIDE REGULATION OF GENE EXPRESSION AND PROTEIN BIOSYNTHESIS IN LIVING WORLD

Khavinson V.Kh.

Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, I.P. Pavlov Institute of Physiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov RAS, Saint Petersburg

Возможность увеличения продолжительности жизни человека до видового предела (110–120 лет) является актуальной задачей современной персонализированной медицины, молекулярной биологии и геронтологии. Биологический резерв продолжительности жизни в современном мире не реализуется полностью вследствие воздействия неблагоприятных факторов – стрессов, ночного и сверхурочного режима работы, неправильного питания, гиподинамии, сложной экологической ситуации, воздействия электромагнитных полей и других типов излучений. Все это приводит к нарушению биоритмов, изменению экспрессии генов и синтеза белков, снижению функций нервной, иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма, сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни. Одним из научно обоснованных методов повышения продолжительности и качества жизни является применение пептидных биорегуляторов. Пептидные препараты в течение 1980–2015 гг. получили более 15 млн. человек с различной патологией или в качестве средств профилактики. Особенно важным является анализ применения пептидных препаратов (6 лекарственных препаратов и других биорегуляторов) для профилактики заболеваний, при различных патологических состояниях и в качестве средств антивозрастной медицины. На эти препараты (около 50) получено более 200 российских и зарубежных патентов [4].

Анализ результатов многолетних научных исследований пептидов на 17 видах организмов позволил предложить гипотезу о едином механизме пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. Короткие пептиды (2–4 аминокислоты) способны проникать в клетку через цитоплазму и мембрану ядра [3]. Комплементарное взаимодействие коротких пептидов с промоторными зонами генов является сигналом для транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах [6, 12, 13]. Цепь этих процессов приводит к повышению функций различных органов и увеличивает ресурс организма. Приведем несколько примеров, подтверждающих эту гипотезу.

Влияние пептидов на растения. Установлено, что короткие пептиды модулируют действие эндонуклеаз WEN1, WEN2, выделенных из фракции цитозольных везикул колеоптилей пшеницы [9]. Короткие пептиды регулируют экспрессию генов роста, развития и дифференцировки каллусной культуры *Nicotiana tabacum* (табак). Пептиды стимулируют экспрессию генов семейства CLE (CLE–1–8), семейства KNOX (KNAT–1, KNAT–2, KNAT–3, KNAT–6), семейства LET (LET–6, LET–12), семейства GRF (GRF–1–4). Гены семейства CLE (CLAVATA3/Endosperm surrounding region-related) участвуют в развитии семян, поддержании пула стволовых клеток в проростках. Гены семейств KNOX (KNOTTED-like homeodomain) и LET кодируют факторы транскрипции, которые участвуют в дифференцировке стволовых клеток растения.

Влияние пептидов на бактерии. Пептид EDG подавлял рост изолятов *Helicobacter pylori*, полученных от пациентов с хроническим гастритом, гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Данный эффект наблюдался при капельном нанесении пептида на поверхность чашки Петри с агаром, на которой рос штамм *Helicobacter pylori*, и при добавлении пептида в агар и был аналогичен действию антибиотика тетрациклина.

Влияние пептидов на насекомых. Пептид EDR оказывал стимулирующее действие на формирование кратковременной и долговременной памяти у медоносных пчел *Apis mellifera carnica Pollm* с исходно низким условно-рефлекторным фоном [7]. У мутантной линии дрозофилы *agn^{ts3}* (модель болезни Паркинсона с деменцией и тельцами Леви) пептид EDR нормализовал локомоторное поведение и память, регулируя экспрессию генов *limk1*, *rok* и *park*.

Влияние пептидов на земноводных. Добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гастрюлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Добавление других коротких пептидов к полипотентным клеткам эктодермы в этой же экспериментальной модели приводило к возникновению различных тканей [10].

Влияние пептидов на птиц. Добавление пептидов AEDG и KE в эмбриональные культуры клеток сетчатки цыплят способствовало индукции дифференцировки различных типов нейронов сетчатки (активация экспрессии белков *Brn3*, *Rax6*, *Prox1*, *Vsx1*) и пигментного эпителия (активация синтеза белка трансферритина) [8]. Лекарственный препарат, выделенный из тимуса телят, – тималин оказывал нормализующее действие на показатели нуклеинового и белкового обмена и активность Т-лимфоцитов в модели иммуносупрессии (введение циклофосфана) у цыплят [2].

Влияние пептидов на грызунов. Введение мышам линии СВА пептида AEDG приводило к увеличению максимальной продолжительности жизни и составило 42,3%. Пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, в 1,4–7 раз снижали у крыс и мышей частоту возникновения спонтанных и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей [4]. С использованием ДНК-микрочиповой технологии исследовано влияние пептидов KE, EW, AEDG, AEDP на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышей. Установлено, что каждый пептид специфически регулирует экспрессию определенной группы генов, среди которых, например, имеющие отношение к онкогенезу [11]. Пептид EDG регулировал экспрессию мРНК различных генов, кодирующих белки клеточного метаболизма (SOD, TNF α и Cox-2) в модели индуцированной язвы желудка у крыс [5].

Влияние пептидов на приматов. После введения пептида эпифиза старым обезьянам *Macaca mulatta* (20–26 лет) наблюдалось полное восстановление уровня секреции мелатонина до нормы молодых животных (6–8 лет) [4]. У этих же старых обезьян после введения пеп-

тида восстановился до нормы суточный ритм секреции основного гормона надпочечников – кортизола. Введение тетрапептида (эпиталона) или лекарственного препарата, выделенного из эпифиза (эпиталамина) старым животным приводило к восстановлению нарушающейся при старении толерантности к глюкозе.

Влияние пептидов на человека. У людей пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы в рандомизированном сравнительном исследовании установлено снижение темпа старения организма и смертности в течение 15-летнего периода наблюдения. Установлено, что длительное применение лекарственного препарата эпиталамина (6 курсов в течение 3 лет) уменьшает темп старения сердечно-сосудистой системы, восстанавливает физическую работоспособность, оказывает нормализующее влияние на суточный ритм выработки мелатонина, углеводный и липидный обмен. О геропротекторном эффекте применения пептидного препарата эпиталамина также свидетельствует уменьшение смертности по кривым выживания Kaplan–Meier [1].

Заключение.

Исследование биологической активности коротких пептидов у растений, бактерий, земноводных, насекомых, птиц, грызунов, обезьян и человека способствовало изменению экспрессии генов и нормализации синтеза белков, что сопровождалось улучшением функций различных органов и систем, в том числе снижением частоты возникновения опухолей и увеличением продолжительности жизни. Таким образом, пептидный механизм регуляции жизнедеятельности различных видов, вероятно, является одним из древнейших в эволюции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк–Щеглова И.А., Бондаренко Е.В. Перспективы применения панкреатина для коррекции метаболических нарушений у людей пожилого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 151(4): 436–438.
2. Сухинина Т.Л., Придыбайло Н.Д., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Регулирующие свойства пептидов тимуса и бursы фабрициуса при иммунодепрессии у птиц. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990; 2: 169–172.
3. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК in vitro. Биохимия. 2011; 76: 1505–1516.
4. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб. Наука; 2009.
5. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Дудков А.В., Полякова В.О., Кветной И.М. Пептидергическая регуляция экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные и противовоспалительные белки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 152 (11): 548–551.
6. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. Короткие пептиды регулируют экспрессию генов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016; 162(8): 259–263.
7. Хавинсон В.Х., Лопатина Н.Г., Чалисова Н.И., Зачепило Т.Г., Линькова Н.С., Халимов Р.И., Камышев Н.Г. Трипептид модулирует условно-рефлекторную деятельность медоносной пчелы *Apis Mellifera* L. Фундаментальные исследования. Серия Биология. 2015; 2: 492–496.
8. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Проняева В.Е., Чалисова Н.И., Концевая Е.А., Полякова В.О., Кветная Т.В., Кветной И.М., Яковлев Г.М. Методика создания моноклональных клеток на базе органотипической культуры для тестирования физиологически активных веществ Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 2: 759–763.
9. Хавинсон В.Х., Федорева Л.И., Ванюшин Б.Ф. Короткие пептиды модулируют действие эукариотических эндонуклеаз из проростков пшеницы. Доклады биохимии и биофизики. 2011; 437: 124–127.
10. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. Neuroendocrinology Lett. 2002; 23: 365–368.
11. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
12. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression. American Journal of Biomedical Sciences. 2015; 7(3): 156–169.
13. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. Lung. 2014; 192: 781–791.

REFERENCES

1. Korkushko O.V., Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyk–Sheglova I.A. Peptide Geroprotector from the Pineal Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011; 151(3): 366–369.
2. Suchinina T.L., Pridibailo N.D., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Regulatory properties of thymic and fabricius bursa peptides in birds immunosuppression Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1990; 2: 169–172.
3. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA. Biochemistry. 2011; 76(11): 1210–1219.
4. Khavinson V.Kh. Peptidergic regulation of ageing. SPb. Nauka; 2009.
5. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Polyakova V.O., Dudkov A.V., Kvetnoy I.M. Age-Specific Dynamics of Human Thymus Immune Cell Differentiation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011; 152 (11): 548–551.

6. Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Tarnovskaya S.I. Short Peptides Regulate Gene Expression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 162(8): 259–263.
7. Khavinson V.Kh., Lopatina N.G., Chalisova N.I., Zachepilo T.G., Linkova N.S., Khalimov R.I., Kamushev N.G. Tripeptide modulates relative-reflectory activity of honey-bee *Apis Mellifera* L. *Fundamental investigation. Biology Series*. 2015; 2: 492–496.
8. Khavinson V.Kh., Pronyaeva V.E., Linkova N.S., Trofimova S.V. Peptidergic Regulation of Differentiation of Embryonic Retinal Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 2: 759–763.
9. Khavinson V.Kh., Fedoreeva L.I., Vanyushin B.F. Short Peptides Modulate the Effect of Endonucleases of Wheat Seedling. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2011; 437: 124–127
10. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S., Grigorian R., Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. *Neuroendocrinology Lett*. 2002; 23: 365–368.
11. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation*. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
12. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Yakutseni P.P., Vanyushin B.F. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression. *American Journal of Biomedical Sciences*. 2015; 7(3): 156–169.
13. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Vanyushin B.F., Kasyanenko N.A., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Ashapkin V.V., Polyakova V.O., Basharina V.S., Bernadotte A. Peptide Regulation of Gene Expression and Protein Synthesis in Bronchial Epithelium. *Lung*. 2014; 192: 781–791.

РЕЗЮМЕ

Анализ результатов 40-летних научных исследований на различных видах организмов позволил сделать вывод о едином механизме пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. Короткие пептиды (2–4 аминокислотных остатка) способны проникать в клетку и ее ядро. Комплементарное взаимодействие коротких пептидов с промоторными участками генов может служить регуляторным сигналом транскрипции. В результате пептиды индуцируют экспрессию многих ключевых генов и образование важных белков. Это приводит к повышению функций различных органов и увеличивает ресурс организма до видового предела. Короткие пептиды у бактерий, растений, земноводных, насекомых, птиц, грызунов, обезьяны и человека вызывали специфические изменения экспрессии генов и нормализовали синтез белков. Это сопровождалось снижением частоты возникновения опухолей и увеличением продолжительности жизни.

Ключевые слова: короткие пептиды, экспрессия генов, синтез белка, человек, животные, бактерии, растения, продолжительность жизни, старение, патология, эпигенетика.

ABSTRACT

A comprehensive peptide research for 40 years in many species of various organisms allowed us to finally conclude that living world has common mechanism of peptide regulation of gene expression and protein biosynthesis. Short peptides (2–4 amino acid residues) are able to penetrate into cell and its nucleus. Complementary interaction of short peptides with gene promoters seems to be a transcription regulatory signal. It induces expression of crucial genes and proteins. These peptide–DNA interactions stimulate functioning of various organs and increase organism resources up to species limit. Investigated short peptides induced specific changes in gene transcription in bacteria, plants, insects, amphibia, birds, mammals and humans, they normalized protein biosynthesis. It was accompanied by decrease in frequencies of tumor formations and increase of lifespan.

Keywords: short peptides, gene expression, protein synthesis, human, animal, bacteria, plants, longevity, ageing, pathology, epigenetic.

Контакты:

Хавинсон В.Х. E-mail: khavinson@gerontology.ru