



УДК 57.085.23

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>

Влияние кодируемых L-аминокислот на органотипическую культуру тканей различного генеза

Н. И. Чалисова^{✉1}, Е. А. Никитина^{1,2}, М. Л. Александрова³, Е. А. Золотоверхая³

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

³ Научно-клинический центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России,
192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

Сведения об авторах

Наталья Иосифовна Чалисова,
SPIN-код: 2139-7608,
ORCID: 0000-0002-2371-0043,
e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Екатерина Александровна
Никитина,
SPIN-код: 7844-8621,
Scopus AuthorID: 56603106300,
ResearcherID: L-5761-2014,
ORCID: 0000-0003-1897-8392,
e-mail: 21074@mail.ru

Марина Леонидовна
Александрова,
ORCID: 0000-0001-9118-7947,
e-mail: ml_alexandrova@mail.ru

Екатерина Андреевна
Золотоверхая,
ORCID: 0000-0002-9708-2596,
e-mail: E.Zolotoverkhaja@yandex.ru

Для цитирования:

Чалисова, Н. И., Никитина, Е. А.,
Александрова, М. Л.,
Золотоверхая, Е. А. (2021)

Влияние кодируемых
L-аминокислот

на органотипическую культуру
тканей различного генеза.

Интегративная физиология, т. 2,
№ 2, с. 196–204.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>

Получена 26 февраля 2021;
прошла рецензирование 11 марта
2021; принята 13 марта 2021.

Финансирование: Работа
выполнена при поддержке
Государственной программы РФ
47 ГП «Научно-технологическое
развитие Российской Федерации»
(2019–2030) (тема 63.1).

Права: © Авторы (2021).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Исследование механизмов регуляции в многоклеточных системах двух основных клеточных процессов — пролиферации и апоптоза — является актуальной задачей современной биологии и медицины. В последние десятилетия были накоплены данные о том, что кодируемые L-аминокислоты, являясь пластическим материалом при создании белковых молекул, в то же время сами могут регулировать клеточные процессы, усиливая или ослабляя пролиферацию и апоптоз. Эти сбалансированные процессы важны для развития живых организмов. Одним из важных свойств кодируемых аминокислот является их гидрофобность, зависящая от сочетания в аминокислотах протон-донорных и протон-акцепторных групп, что обеспечивает их участие в водородных связях с другими молекулами, в частности с молекулами растворителя. В связи с этим целью исследования было выявление действия аминокислот, которые обладали различной степенью гидрофобности, на пролиферацию в органотипической культуре тканей коры головного мозга и селезенки крыс. Установлено, что в ткани эктодермального генеза пролиферацию стимулировали в основном гидрофобные аминокислоты, в то время как эти же аминокислоты угнетали пролиферацию в мезодермальной ткани селезенки. Выявление тканеспецифического действия L-аминокислот создает базу для целенаправленного синтеза коротких пептидов при разработке новых лекарственных препаратов, предназначенных для усиления регенеративных процессов при патологии нервной и иммунной тканей.

Ключевые слова: пролиферация, аминокислоты, органотипическая культура тканей, кора головного мозга, селезенка.

The effect of coded L-amino acids on the organotypic culture of tissues of different genesis

N. I. Chalisova^{✉1}, E. A. Nikitina^{1,2}, M. L. Alexandrova³, E. A. Zolotoverkhaja³

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

³ Golikov Research Center of Toxicology, 1 Bekhtereva Str., Saint Petersburg 192019, Russia

Authors

Natalia I. Chalisova,

SPIN: 2139-7608,

ORCID: 0000-0002-2371-0043,

e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Ekaterina A. Nikitina,

SPIN: 7844-8621,

Scopus AuthorID: 56603106300,

ResearcherID: L-5761-2014,

ORCID: 0000-0003-1897-8392,

e-mail: 21074@mail.ru

Marina L. Alexandrova,

ORCID: 0000-0001-9118-7947,

e-mail: ml_alexandrova@mail.ru

Ekaterina A. Zolotoverkhaja,

ORCID: 0000-0002-9708-2596,

e-mail: E.Zolotoverkhaja@yandex.ru

For citation:

Chalisova, N. I., Nikitina, E. A.,

Alexandrova, M. L.,

Zolotoverkhaja, E. A. (2021)

The effect of coded L-amino acids on the organotypic culture of tissues of different genesis. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 196–204.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>

Received 26 February 2021;

reviewed 11 March 2021;

accepted 13 March 2021.

Funding: This study was supported by the State Program of the Russian Federation 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030) (63.1).

Copyright: © The Authors (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The study of the regulatory mechanisms of two basic processes in multicellular systems, i. e., proliferation and apoptosis, stands high on the agenda of modern biology and medicine. Recent data show that the coded L-amino acids are not only the plastic material for the synthesis of protein, they can also regulate cellular processes, increasing or decreasing proliferation and apoptosis. These processes provide the development of a living organism. Hydrophobic properties of amino acids are one of their key characteristics. They depend on the combination of the proton-donor and proton-acceptor groups. Hydrophobic properties make it possible for L-amino acids to participate in the hydrogen linking with the solvent molecules. The aim of study was to identify the effect of amino acids with different hydrophobic properties on the organotypic culture of rat brain cortex and spleen tissues. It was shown that in the tissues of ectodermal genesis proliferation was stimulated mainly by the amino acids with hydrophobic properties, but the same amino acids inhibited proliferation in the tissues of mesodermal genesis. The tissue-specific effect of L-amino acids is the foundation for the synthesis of short peptides in new drug products developed to enhance regeneration processes in nerve and immune tissue.

Keywords: proliferation, amino acids, organotypic tissue culture, brain cortex, spleen.

Введение

Актуальной проблемой современной биологии и медицины является исследование механизмов регулирования сложного равновесного состояния между пролиферацией и апоптозом. В тканях существует разнонаправленная регуляция репаративных процессов — как в сторону стимуляции клеточной пролиферации,

так и в сторону ее торможения за счет апоптоза. Эти сбалансированные процессы обеспечивают развитие и жизнедеятельность организмов. Экспрессия генов при этих процессах регулируется различными цитокинами, включающими в себя полипептидные факторы роста, а также пептидами (Хавинсон и др. 2014; Швецов и др. 2015; Khavinson et al. 2020a; 2021). Однако в настоящее время накапливаются данные о том,

что 20 кодируемых (протеиногенных или стандартных) L-аминокислот не только являются пластическим материалом при синтезе белковых молекул, но и сами могут модифицировать экспрессию генов-мишеней и таким образом, играя роль сигнальных молекул, регулировать гомеостаз (Bonfili et al. 2017; Kimball, Jefferson 2006; Kimura, Ogiwara 2005; Krall 2016). Таким образом, кодируемые аминокислоты составляют основу биологической жизни на Земле. Плазма крови представляет собой их депо и обеспечивает транспорт аминокислот к определенным органам и тканям. В связи с тем, что аминокислоты являются гетерогенным классом соединений, многие из них имеют свои специфические метаболические пути, а также особые функции. Так, например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, аспарагин и глутамин играют важную роль в обмене других аминокислот, в обмене азота, синтезе мочевины и в обеспечении энергетического метаболизма быстро делящихся тканей (Cruzat et al. 2018). Глутамат (амид глутаминовой кислоты) является ключевым возбуждающим нейромедиатором в ЦНС (Hawkins 2009). Заменяемая аминокислота пролин служит компонентом ключевых структурных белков организма и участвует в регуляции экспрессии генов и дифференциации клеток, активации mTOR (mammalian target of rapamycin), синтезе активных форм кислорода (Phang et al. 2015). Аминокислота глицин, наряду с пролином и гидроксипролином (протеиногенной, но не кодируемой аминокислотой), является ключевым компонентом коллагенов, а также вместе с серином и метионином участвует в обмене одноуглеродных фрагментов (Ducker, Rabinowitz 2017).

Физико-химические свойства аминокислот и их полифункциональность важны для осуществления многочисленных регуляторных функций этих веществ в живых организмах. Сочетание в аминокислотах протон-донорных и протон-акцепторных групп, в зависимости от гидрофобности, обеспечивает их участие в водородных связях с другими молекулами, в частности с молекулами растворителя (Aftabuddin, Kundu 2007). Разработана шкала гидрофобности аминокислотных остатков кодируемых аминокислот, в которой гидрофобность остатка глицина (не имеющего, в отличие от остальных аминокислот, двух форм L и D), принимается за ноль, гидрофильные аминокислоты находятся в диапазоне 0–3,9 кДж/моль, гидрофобные — в диапазоне 4,1–11,3 кДж/моль (Шатаева и др. 2003).

Одним из наиболее адекватных методов быстрого скринингового исследования влияния различных веществ на процессы регенерации

на клеточном уровне является метод органотипического культивирования тканей живого организма. Этот метод позволяет исследовать местное воздействие биологически активных веществ (БАВ), то есть исключать системные эффекты нервной и эндокринной систем, действующих в целостном организме. Кроме того, в органотипической культуре имеется иерархическая соподчиненность различных клеточных популяций, в отличие от диссоциированной культуры клеток, что позволяет сохранять нормальные тканевые взаимодействия между отдельными клетками. Поэтому с помощью метода органотипического культивирования можно исследовать влияние биологически активных веществ не просто на разрозненные клетки, а на ткань определенного органа в целом (Концевая и др. 2012; Чалисова и др. 2003). Кроме того, экономические затраты на органотипическое культивирование тканей значительно меньше, чем на длительные эксперименты на организменном уровне с использованием интактных животных. Во всех исследованиях методом органотипического культивирования тканей продемонстрирована высокая воспроизводимость экспериментальных данных при соблюдении основных условий эксперимента (в частности, стерильности) (Chalisova et al. 2015). Таким образом, возможно исследование влияния кодируемых L-аминокислот непосредственно на ткани различного генеза в эксплантатах органов экспериментальных животных.

Целью работы было исследование влияния 20 кодируемых L-аминокислот с различной степенью гидрофобности на процессы пролиферации в органотипической культуре тканей — эктодермального генеза (кора головного мозга) и мезодермального генеза (селезенка).

Материал и методы

Работа проведена на самцах крыс линии Вистар массой 200–250 г из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Крысы умерщвлялись при вдыхании паров эфира. В экспериментах по органотипическому культивированию тканей использовано 700 эксплантатов коры головного мозга и 600 эксплантатов селезенки, полученных от 12 крыс.

Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты тканей разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизинным покрытием дна. Питательная среда состояла из 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной

телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед./мл), гентамицин (4 ед./мл). *L*-аминокислоты (Sigma, США) — глицин (Gly), аланин (Ala), аспарагин (Asn), гистидин (His), лизин (Lys), серин (Ser), глутамин (Gln), аргинин (Arg), пролин (Pro), аспарагиновая (Asp) и глутаминовая (Glu) кислоты, тирозин (Tyr), цистеин (Cys), валин (Val), треонин (Thr), метионин (Met), лейцин (Leu), изолейцин (Ile), фенилаланин (Phe), триптофан (Trp) вводили в культуральную среду в эффективных концентрациях 0,05 нг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой аминокислотой, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — только 3 мл питательной среды; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 суток просматривали под фазово-контрастным микроскопом.

Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной пролиферирующих и выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–23 контрольных. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента (для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро — Уилка). Значения индекса площади выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100%.

Результаты и обсуждение

В эксплантатах коры головного мозга зона роста состояла из мигрирующих и пролиферирующих нейроцитов, глиальных клеток. Увеличение зоны роста происходило под влиянием шести гидрофобных аминокислот (аспарагиновая кислота, валин, треонин, метионин, лейцин, изолейцин), когда ИП статистически достоверно увеличивался на 40–56% по сравнению с ИП контрольных эксплантатов (табл. 1). Гидрофильные аминокислоты, за исключением гистидина, при добавлении которого ИП увеличивался на

42% по сравнению с контролем, не оказывали стимулирующего влияния на развитие нервной ткани. Глицин и пролин оказывали ингибирующий эффект на ткань коры головного мозга, ИП уменьшался на 31% и 22% соответственно по сравнению с контролем.

Однако в ткани мезодермального генеза — селезенке — стимуляция пролиферации происходила иным образом, чем в эктодермальной ткани коры головного мозга. Было выявлено, что под влиянием трех гидрофильных аминокислот (аспарагин, лизин, аргинин) ИП эксплантатов селезенки статистически достоверно увеличивался на 30–42%. В то же время девять гидрофобных аминокислот вызывали выраженный проапоптотический эффект. ИП при действии аспарагиновой кислоты, тирозина, валина, треонина, цистеина, метионина, лейцина, фенилаланина, триптофана статистически достоверно уменьшался на 30–42% по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. Исключение составили глутаминовая кислота, увеличивавшая ИП на 25% по сравнению с контролем, а также изолейцин, при действии которого ИП находился на уровне ИП контрольных эксплантатов. Следовательно, в ткани селезенки только четыре гидрофильные аминокислоты (три из них с заряженными боковыми радикалами — лизин, аргинин, глутаминовая кислота) оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию, в то время как двенадцать кодируемых аминокислот (в том числе аминокислота с заряженным боковым радикалом — аспарагиновая кислота) угнетают пролиферацию в зоне роста эксплантатов.

Таким образом, разнонаправленное действие аминокислот на иммунные клетки селезенки может быть связано с различной гидрофобностью их боковых цепей, которая определяет характер межмолекулярных взаимодействий (Aflabudin 2007). Ранее иммуноцитохимическими методами было показано, что пролиферация и дифференцировка иммунных клеток в органотипической культуре селезенки при воздействии аминокислот происходила различным образом. Аспарагиновая кислота, ингибирующая зону роста эксплантатов, в 2 раза снижала экспрессию маркера синтеза мембранного гликопротеина CD20 по сравнению с контролем, в то время как под влиянием глутаминовой кислоты, стимулировавшей рост эксплантатов, CD20 увеличивался в 20 раз (Концевая и др. 2012). Это может быть связано с высоким регенерационным потенциалом лимфоидной ткани селезенки, при влиянии на которую большинство гидрофобных аминокислот оказывают ингибирующее действие

Табл. 1. Влияние гидрофильных и гидрофобных аминокислот на индекс площади (ИП%) эксплантатов коры головного мозга и селезенки

Table 1. The effect of hydrophilic and hydrophobic amino acids on area index (AI%) of cerebral cortex and spleen explants

Аминокислота	Гидрофобность, кДж/моль	ИП (%), кора головного мозга	ИП (%), селезенка
Гидрофильные аминокислоты			
Gly	0	-31 ± 7*	8 ± 3
Ala	0,5	-9 ± 1	-4 ± 2
Asn	0,8	9 ± 2	+38 ± 9*
His	1,0	+42 ± 7*	-35 ± 8*
Lys	1,2	+4 ± 2	+42 ± 7*
Ser	1,3	-8 ± 5	-14 ± 9
Gln	1,9	+8 ± 4	-30 ± 11*
Arg	2,5	+7 ± 5	+30 ± 8*
Pro	3,0	-22 ± 3*	-27 ± 11*
Glu	3,9	+7 ± 6	+25 ± 7*
Гидрофобные аминокислоты			
Asp	4,1	+56 ± 11*	-40 ± 13*
Tyr	4,4	-20 ± 3*	-30 ± 12*
Val	5,3	+55 ± 9*	-39 ± 10*
Thr	5,8	+40 ± 5*	-41 ± 13*
Cys	5,9	+7 ± 2	-35 ± 11*
Met	5,9	+57 ± 7*	-42 ± 11*
Leu	7,5	+55 ± 5*	-38 ± 9*
Ile	7,5	+41 ± 7*	-7 ± 3
Phe	9,1	-4 ± 1	-38 ± 10*
Trp	11,3	-22 ± 5*	-35 ± 8*

Примечание: * ($p < 0,05$) — отличия по сравнению с индексом площади в контроле

Note: * ($p < 0.05$) — as compared with area index in the control group

для сохранения баланса между процессами пролиферации и апоптоза.

В селезенке происходит постоянный процесс клеточного обновления. Ранее было показано, что при действии как внешних стрессорных факторов, так и биорегуляторных пептидов в селезенке происходит наибольшее усиление пролиферации по сравнению с тканями экто- и энтодермального генеза (Ivanova et al. 2018; Zalomaeva et al. 2020).

Изменение клеточной пролиферации может быть связано с нарушениями работы различных клеточных сигнальных каскадов, которые регулируют экспрессию генов не только посредством активации эффекторных молекул, но и прямо воздействуя на генетический аппарат. Возможно, этим объясняется согласованность биохимических каскадов в процессах адаптации в ответ на стрессорные воздействия (Nikitina et al. 2018a; 2018b), сопровождающие эти процессы.

Все живые организмы находятся в непрерывном взаимодействии с внешней средой, постоянно испытывают воздействие неблагоприятных факторов, вызывающих в клетке различные повреждения. Помимо специфической реакции на каждое конкретное воздействие, в клетке возникают и неспецифические изменения (Мамон и др. 1999). Изменение тех или иных факторов среды может вызвать состояние физиологического стресса, характеризующееся модификацией метаболизма и сбоем в функционировании генома. К подобным факторам могут быть отнесены и эпигенетические регуляторы (Хавинсон и др. 2014), способные одновременно вовлекать в ответную реакцию значительное число генов, в том числе и те гены, от которых зависят гуморальные защитные системы организма. Такими регуляторами являются и короткие пептиды, эпигенетически воздействующие на геном, для раскрытия механизма действия которых необходимо исследование тканеспецифического действия *L*-аминокислот.

Заключение

Установлено, что кодируемые *L*-аминокислоты, в зависимости от их гидрофильных и гидрофобных свойств, оказывают неодинаковое влияние на ткани различного генеза. Это также свидетельствует о тканеспецифическом действии кодируемых *L*-аминокислот. Таким образом, выявлено, что тканеспецифичное действие аминокислот четко связано со степенью гидрофобности каждой из них. Эти данные будут способствовать целенаправленному синтезу олигопептидов (коротких пептидов из 2–10 кодируемых аминокислот). В настоящее время на основе ряда коротких пептидов создаются лекарственные препараты (Батоцыренова и др. 2018; Khavinson et al. 2020a; 2020b). Эти лекарственные

препараты, обладающие низкой иммуногенностью и высокой физиологической активностью, являются перспективными лечебными средствами.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии на основе анализа аминокислотного состава тканей млекопитающих, а также методами высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) из полипептидных комплексов головного мозга телят были выявлены и синтезированы различные олигопептиды (Хавинсон и др. 2015). Эти короткие пептиды оказались способными взаимодействовать с ДНК и гистонами, т. е. эпигенетически регулировать экспрессию генов и синтез белков, таких как р53, виментин, серотонин, кальмодулин (Asharkin et al. 2020; Caputi et al. 2019; Khavinson et al. 2020b; 2021). Весьма важно также, что кодируемые аминокислоты и синтезированные из них короткие пептиды эффективно действуют в ультрамалых дозах, которые не вызывают никаких побочных явлений (Khavinson et al. 2021). В то же время были получены результаты, свидетельствующие о том, что аминокислоты и их производные способны разнонаправленно влиять на клеточную пролиферацию в коре головного мозга крыс (Chalisova et al. 2019). В связи с этим полученные данные о стимуляции кодируемыми *L*-аминокислотами пролиферации в тканях организма необходимо учитывать при синтезе новых биорегуляторных пептидов. Выявление тканеспецифического действия *L*-аминокислот создает базу для целенаправленного синтеза коротких пептидов при разработке новых лекарственных препаратов, предназначенных для усиления регенеративных процессов при патологии нервной и иммунной тканей.

Литература

- Батоцыренова, Е. Г., Гавриленкова, А. П., Гадон, В. Л. и др. (2018) *Средство для коррекции десинхроноза, вызванного нарушением светового режима*. Патент на изобретение RU 2660578. Дата регистрации 06.07.2018. Выдано Роспатентом.
- Концева, Е. А., Линькова, Н. С., Чалисова, Н. И. и др. (2012) Влияние аминокислот на экспрессию сигнальных молекул в органотипической культуре селезенки. *Клеточные технологии в биологии и медицине*, № 2, с. 102–105.
- Мамон, А. А., Бондаренко, А. В., Третьякова, И. В. и др. (1999) Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрозофилы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*, т. 4, № 24, с. 94–107.
- Хавинсон, В. Х., Кузник, Б. И., Рыжак, Г. А. (2014) *Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 271 с.
- Хавинсон, В. Х., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Зависимость тканеспецифического действия пептидов от их количественного аминокислотного состава. *Фундаментальные исследования*, № 2-3, с. 497–503.

- Чалисова, Н. И., Быков, Н. М., Зезюлин, П. Н. (2003) Реципрокные соотношения пролиферативной активности в центральной и периферической зонах органотипической культуры селезенки при действии вилона у крыс разного возраста. *Успехи геронтологии*, т. 11, с. 104–108.
- Шатаева, Л. К., Хавинсон, В. Х., Ряднова, И. Ю. (2003) *Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы)*. СПб.: Наука, 211 с.
- Шведов, А. В., Дюжикова, Н. А., Савенко, Ю. Н. и др. (2015) Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз-3,9 в мозге крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 160, № 8, с. 178–181.
- Aftabuddin, Md., Kundu, S. (2007) Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophysical Journal*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231. <https://www.doi.org/10.1529/biophysj.106.098004>
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://www.doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
- Bonfili, L., Cecarini, V., Cuccioloni, M. et al. (2017) Essential amino acid mixtures drive cancer cells to apoptosis through proteasome inhibition and autophagy activation. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, vol. 284, no. 11, pp. 1726–1737. <https://www.doi.org/10.1111/febs.14081>
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, pp. 1–12. <https://www.doi.org/10.1177/2058738419828613>
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S. et al. (2019) Effect of tryptophan and kynurenine on cell proliferation in tissue culture of the cerebral cortex in young and old rats. *Advances in Gerontology*, vol. 9, no. 2, pp. 186–189. <https://www.doi.org/10.1134/S2079057019020073>
- Chalisova, N. I., Lin'kova, N. S., Nichik, T. E. et al. (2015) Peptide regulation of cells renewal processes in kidney tissue cultures from young and old animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, pp. 124–127. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2906-9> (In English)
- Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K. et al. (2018) Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, vol. 10, no. 11, article 1564. <https://www.doi.org/10.3390/nu10111564>
- Ducker, G. S., Rabinowitz, J. D. (2017) One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 27–42. <https://www.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>
- Hawkins, R. A. (2009) The blood-brain barrier and glutamate. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 3, pp. 867S–874S. <https://www.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462BB>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496618040075>
- Kimball, S. R., Jefferson, L. S. (2006) New functions for amino acids: Effects on gene transcription and translation. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 500S–507S. <https://www.doi.org/10.1093/ajcn/83.2.500S>
- Khavinson, V., Linkova, N., Diatlova, A., Trofimova, S. (2020a) Peptide regulation of cell differentiation. *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 1, pp. 118–125. <https://www.doi.org/10.1007/s12015-019-09938-8>
- Khavinson, V., Linkova, N., Dyatlova, A. et al. (2020b) Peptides: Prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules*, vol. 25, no. 19, article 4389. <https://www.doi.org/10.3390/molecules25194389>
- Khavinson, V., Lin'kova, N., Kozhevnikova, E., Trofimova, S. (2021) EDR peptide: Possible mechanism of gene expression and protein synthesis regulation involved in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules*, vol. 26, no. 1, article 159. <https://www.doi.org/10.3390/molecules26010159>
- Krall, A. S., Xu, S., Graeber, T. G. et al. (2016) Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor. *Nature Communications*, vol. 7, article 11457. <https://www.doi.org/10.1038/ncomms11457>
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilyeva, O. V. et al. (2018a) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. <https://www.doi.org/10.21519/0234-2758-2018-34-3-67-77>
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2018b) Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 7, pp. 796–803. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0632-2>
- Phang, J. M., Liu, W., Hancock, C. N. et al. (2015) Proline metabolism and cancer: Emerging links to glutamine and collagen. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 18, no. 1, pp. 71–77. <https://www.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000121>
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://www.doi.org/10.1134/S1063784220100254>

References

- Aftabuddin, Md., Kundu, S. (2007) Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophysical Journal*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231. <https://www.doi.org/10.1529/biophysj.106.098004> (In English)
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://www.doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3> (In English)
- Batotsyrenova, E. G., Gavrilenkova, L. P., Gadon, V. L. et al. (2018) *Sredstvo dlya korrektsii desinkhronoza, vyzvannogo narusheniem svetovogo rezhima [Remedy for correcting desynchronization caused by changing the light regime]*. Patent for invention RU 2660578. Register date 06.07.2018. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Bonfili, L., Cecarini, V., Cuccioloni, M. et al. (2017) Essential amino acid mixtures drive cancer cells to apoptosis through proteasome inhibition and autophagy activation. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, vol. 284, no. 11, pp. 1726–1737. <https://www.doi.org/10.1111/febs.14081> (In English)
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, pp. 1–12. <https://www.doi.org/10.1177/2058738419828613> (In English)
- Chalisova, N. I., Bikov, N. M., Zezulin, P. N. (2003) Retsiproknye sootnosheniya proliferativnoj aktivnosti v tsentralnoj i perifericheskoj zonakh organotipicheskoy kultury selezenki pri dejstvii vilona u kryss rasnogo vosrasta [Vilon effect on reciprocal relations of proliferative activity in central and peripheral fields in the spleen organotypic culture of rats of various age]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 11, pp. 104–108. (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S. et al. (2019) Effect of tryptophan and kynurenine on cell proliferation in tissue culture of the cerebral cortex in young and old rats. *Advances in Gerontology*, vol. 9, no. 2, pp. 186–189. <https://www.doi.org/10.1134/S2079057019020073> (In English)
- Chalisova, N. I., Lin'kova, N. S., Nichik, T. E. et al. (2015) Peptide regulation of cells renewal processes in kidney tissue cultures from young and old animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, pp. 124–127. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2906-9> (In English)
- Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K. et al. (2018) Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, vol. 10, no. 11, article 1564. <https://www.doi.org/10.3390/nu10111564> (In English)
- Ducker, G. S., Rabinowitz, J. D. (2017) One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 27–42. <https://www.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009> (In English)
- Hawkins, R. A. (2009) The blood-brain barrier and glutamate. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 3, pp. 867S–874S. <https://www.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462BB> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496618040075> (In English)
- Kimball, S. R., Jefferson, L. S. (2006) New functions for amino acids: Effects on gene transcription and translation. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 500S–507S. <https://www.doi.org/10.1093/ajcn/83.2.500S> (In English)
- Khavinson, V. K., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot ikh kolichestvennogo aminokislotnogo sostava [The dependence of tissue-specific peptides activity on the number of amino acids in the peptides]. *Fundamental'nye issledovaniya — Fundamental Research*, no. 2–3, pp. 497–503. (In Russian)
- Khavinson, V. K., Kuznik, B. I., Ryzhak, G. A. (2014) *Peptidnye geroprotektory — epigeneticheskie regulatory fiziologicheskikh funktsij organizma [Peptide geroprotectors are epigenetic regulators of the physiological functions of the body]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., 271 p. (In Russian)
- Khavinson, V., Linkova, N., Diatlova, A., Trofimova, S. (2020a) Peptide regulation of cell differentiation. *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 1, pp. 118–125. <https://www.doi.org/10.1007/s12015-019-09938-8> (In English)
- Khavinson, V., Linkova, N., Dyatlova, A. et al. (2020b) Peptides: Prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules*, vol. 25, no. 19, article 4389. <https://www.doi.org/10.3390/molecules25194389> (In English)
- Khavinson, V., Lin'kova, N., Kozhevnikova, E., Trofimova, S. (2021) EDR peptide: Possible mechanism of gene expression and protein synthesis regulation involved in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules*, vol. 26, no. 1, article 159. <https://www.doi.org/10.3390/molecules26010159> (In English)
- Kontsevaya, E. A., Lin'kova, N. S., Chalisova, N. I. et al. (2012) Vliyaniye aminokislot na ekspressiyu signal'nykh molekul v organotipicheskoy kul'ture selezenki [Effect of amino acids on the expression of signaling molecules in organotypic culture of the spleen]. *Kletochnyye tekhnologii v biologii i meditsine — Cell Technologies in Biology and Medicine*, no. 2, pp. 102–105. (In Russian)
- Krall, A. S., Xu, S., Graeber, T. G. et al. (2016) Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor. *Nature Communications*, vol. 7, article 11457. <https://www.doi.org/10.1038/ncomms11457> (In English)

- Mamon, L. A., Bondarenko, L. V., Tretyakova, I. V. et al. (1999) Posledstviya kletochного stressa pri narushennom sinteze belkov teplovogo shoka u drozofily [Consequences of cell stress in conditions of disturbed synthesis of heat shock proteins in *Drosophila melanogaster*]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya — Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology*, vol. 4, no. 24, pp. 94–107. (In Russian)
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilyeva, O. V. et al. (2018a) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. <https://www.doi.org/10.21519/0234-2758-2018-34-3-67-77> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2018b) Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 7, pp. 796–803. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0632-2> (In English)
- Phang, J. M., Liu, W., Hancock, C. N. et al. (2015) Proline metabolism and cancer: Emerging links to glutamine and collagen. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 18, no. 1, pp. 71–77. <https://www.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000121> (In English)
- Shatayeva, L. K., Khavinson, V. K., Ryadnova, I. Yu. (2003) *Peptidnaya samoregulyatsiya zhivyykh sistem (fakty i gipotezy)* [Peptide self-regulation of living systems (facts and hypotheses)]. Saint Petersburg: Nauka Publ., 211 p. (In Russian)
- Shvetsov, A. V., Dyuzhikova, N. A., Savenko Yu. N. et al. (2015) Vliyaniye eksperimental'noj komy na ekspressiyu belka bcl-2 i kaspas-3,9 v mozge krysa [The effect of experimental coma on the expression of the bcl-2 protein and caspase-3.9 in the rat brain]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 160, no. 8, pp. 178–181. (In Russian)
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://www.doi.org/10.1134/S1063784220100254> (In English)