

## НОВЫЕ МЕТОДЫ И МОДЕЛИ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

УДК 577.217.5+57.085.23:57.017

### НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ РЕГУЛИРУЮТ КИНЕТИКУ СИНТЕЗА БЕЛКА В ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

© 2019 г. В. Я. Бродский<sup>a, \*</sup>, Ю. А. Золотарев<sup>b</sup>, Л. А. Мальченко<sup>a</sup>, Л. А. Андреева<sup>b</sup>, Д. С. Лазарев<sup>c</sup>,  
Н. Н. Буторина<sup>a</sup>, В. С. Козик<sup>b</sup>, Н. Ф. Мясоедов<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова 26, Москва, 119334 Россия

<sup>b</sup>Институт молекулярной генетики РАН, пл. Академика Курчатова, 2, Москва, 123182 Россия

<sup>c</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ,  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117513 Россия

\*E-mail: brodsky.idb@bk.ru

Поступила в редакцию 20.03.2019 г.

После доработки 06.04.2019 г.

Принята к публикации 16.04.2019 г.

В поиске стабильных факторов регуляции прямых межклеточных взаимодействий и влияний на свойства клеток при старении организмов исследованы регуляторные пептиды семакс и HLDF-6. Маркером взаимодействий клеток служил окологосударственный ритм синтеза белка в клетках *in vitro*. При действии пептидов нормализовались межклеточные взаимодействия, значительно сниженные при старении. Показано, что пептиды организуют ритм синтеза белка в первичных культурах гепатоцитов крыс. Пептид HLDF-6 проявлял эффект через метаботропные глутаминовые рецепторы; блокирование рецепторов антагонистом MCPG снимало эффект пептида. Ингибитор протеинкиназы H7 предотвращал влияние пептидов на кинетику синтеза белка. Как и в случае других сигнальных факторов, также и для пептидов активация протеинкиназы — ключевой процесс регуляции прямых межклеточных взаимодействий. Эффект однократного сигнала каждым из пептидов сохранялся по меньшей мере сутки. Наши данные позволяют рекомендовать изученные пептиды для улучшения состояния старых людей и купирования факторов-дезорганизаторов кинетики синтеза белка.

**Ключевые слова:** пептиды, кинетика синтеза белка, старение

**DOI:** 10.1134/S0475145019050033

#### ВВЕДЕНИЕ

Нейротрансмиттеры крови, усиливая межклеточные взаимодействия, организуют окологосударственный ритм синтеза белка в популяциях различных клеток *in vitro* и *in vivo* (обзоры: Бродский, 2014, 2018). Среди трансмиссиверов-организаторов, синтезирующихся и функционирующих вне нервной системы, обнаружили норадреналин, серотонин и их производные. В последнее время было показано такое же действие глутаминовой кислоты.

В настоящей работе вместо трансмиссиверов исследовали пептиды, учитывая их стабильность и регуляторную активность. Изучили два пептида — семакс и HLDF-6 обладающие нейропротекторными свойствами (подробно см. далее). Нейротрофические болезни и другие патологии мозга происходят обычно во второй половине жизни человека, часто в старости. Действие пептидов на нормальные ткани при старении не известны. Влияние этих пептидов вне нервной системы изучено недостаточно. Синтез белка в связи с эф-

фектами пептидов не исследовали. Целью нашей работы было изучение действия регуляторных пептидов семакса и HLDF-6 на прямые межклеточные взаимодействия в культурах гепатоцитов крысы. Особое внимание уделяли кинетике синтеза белка в клетках старых животных. Ранее мы обнаружили нарушения кинетики при старении (Бродский и др., 2005). Входит ли в известные лечебные эффекты исследуемых пептидов также исправление старческих нарушений межклеточных взаимодействий? Происходит ли в результате их действия нормализация кинетики синтеза белка в клетках старых животных?

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты поставлены на старых (2–2.5 года, вес 480–600 г) и молодых (3–4 мес., вес 150–250 г) крысах самцах Вистар. Исследовали действие пептидов семакс и HLDF-6 на первичные плотные и редкие культуры гепатоцитов. Все протоколы, манипуляции с животными утверждены

(одобрены) комиссией по биоэтике ИБР РАН им. Н.К. Кольцова в соответствии с правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Методы выделения гепатоцитов, их культивирования и исследования кинетики синтеза белка многократно рассмотрены ранее (например, Бродский и др., 2006). Гепатоциты выделяли из печени при перфузии сначала бескальциевыми растворами Хенкса с HEPES ("Sigma", США) и 0.5 мМ EGTA, а затем HEPES с 0.05%-ной коллагеназой ("Sigma", США). Для культивирования гепатоцитов использовали среду 199 без сыворотки ("ПанЭко", Россия): к среде добавляли 0.2 мг/мл альбумина для клеточных культур ("Sigma", США) и 0.5 мкг/мл инсулина ("Sigma", США); газовая смесь – 10% CO<sub>2</sub> и 90% воздуха. Для получения плотных культур суспензии, содержащие ~1 × 10<sup>6</sup>/мл гепатоцитов, наливали в чашки Петри со стеклами, покрытыми коллагеном. Редкие культуры получали из той же суспензии гепатоцитов при разведении ее примерно в 10 раз. Через 2 ч стекла культуры (каждая на отдельном стекле) отмывали от не прикрепившихся клеток и их обломков. Через 24 ч среду меняли на нормальную, свежую среду. В течение 2 ч каждые 10 мин последовательно отбирали пробы по три культуры (три стекла) каждая.

Культуры каждой пробы инкубировали одновременно в течение 10 мин при 37°C в среде 199 без лейцина ("ПанЭко", Россия) с внесенным в нее меченым <sup>3</sup>H-лейцином (ИМГ РАН, 25–30 мкКи/мл, специфическая молярная активность 70–100 Ки/ммоль). Затем культуры промывали холодным физиологическим раствором с избытком немеченого лейцина и обрабатывали 5%-ной хлорной кислотой в течение 60 мин, после чего промывали спиртом, белки растворяли гиамином (бензетониум хлорид; "Sigma", США). Включение <sup>3</sup>H-лейцина в белки и радиоактивность свободного лейцина (кислоторастворимая фракция) измеряли на сцинтилляционном счетчике Tri-Carb 2810TR ("Perkin Elmer", США). Для каждой культуры рассчитывали относительное к кислоторастворимой фракции включение лейцина в белки  $I_{\text{сонт}}$ . Такие относительные величины нормализуют культуры по числу клеток, а также по небольшой вариабельности температуры в течение опыта.

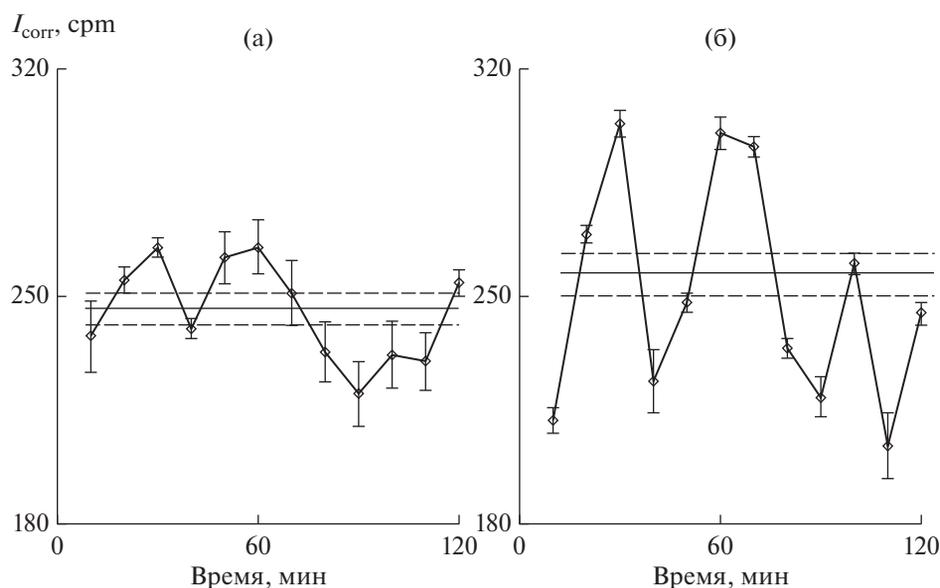
Пептиды семакс и HLDF-6 растворяли в физиологическом растворе. Использовали концентрации пептидов, рекомендованные для медицинской практики. Учитывали различия в весе человека и крысы, уменьшая пропорционально весу конкретной крысы дозу лекарства.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала отметим, что исследование околических ритмов в клеточных культурах позволяет даже в одном опыте судить есть или нет прямые межклеточные взаимодействия (обзоры: Бродский, 2014, 2018). Ритм синтеза белка – результат синхронности колебаний интенсивности синтеза в популяции клеток – однозначный показатель клеточной кооперации. Отсутствие ритма – следствие несинхронности таких колебаний – также определенно говорит о том, что клетки не взаимодействуют. На рис. 1–4 каждая точка это среднее арифметическое ± ошибка среднего из трех культур (каждая на отдельном стекле). Ранее исследовали эталонные графики при пяти культурах на точку и показали, что такие кривые содержат те же максимумы и минимумы, что 2-часовые при сокращении числа проб вдвое. Ранее динамику пробовали оценивать в течение 4-ч и нашли сходный с 2 ч кривыми результат в оценке есть ритм или нет. В плотных культурах ритм синтеза белка выявляется через несколько минут после их перемещения в свежую среду. Следовательно, колебания скорости синтеза белка в близко расположенных клетках быстро синхронизируются. В редких культурах ритм не находили, не нашли и теперь. Отметим и то, что культуры гепатоцитов содержали в бессывороточной среде (см. Методы). Отметим также, что гепатоциты взрослой крысы чрезвычайно слабо пролиферирующая клеточная популяция.

Предварительно исследовали влияние разных доз пептидов на кинетику синтеза белка в редких культурах гепатоцитов молодой крысы. Показана эффективность доз 10 и 50 мкг/кг веса крысы. Как уже отмечалось, в редких культурах в свежей среде ритма синтеза белка нет. Добавление в среду с такими культурами одного или другого пептида на 15 мин с последующим отмыванием культур и переносом их в свежую нормальную среду привело к обнаружению ритма синтеза белка. Следовательно, гепатоциты организуются ноотропными пептидами при прямых межклеточных взаимодействиях, синхронизируя колебания интенсивности синтеза белка. Результат – ритм синтеза белка.

Далее особое внимание обратили на амплитуды ритма синтеза белка. Величина амплитуды любого ритма характеризует выраженность межклеточной кооперации: чем больше амплитуды, тем согласованнее работают клетки. На рис. 1 показан ритм синтеза белка в плотных культурах старой крысы при действии пептида семакс. В отличие от редких культур, в плотных культурах старых крыс ритм есть и в контроле. В контрольных культурах ритм характеризовался низкими амплитудами. Добавление в среду 50 мкг/кг семакса увеличило амплитуды примерно вдвое. Таким же было действие другого пептида – HLDF-6.



**Рис. 1.** Влияние пептида семакс на кинетику синтеза белка в первичных суточных плотных культурах гепатоцитов старой крысы; (а) контроль, культуры в нормальной среде; суточные культуры отмывали, и переносили на 15 мин в свежую среду, затем, культуры отмывали еще раз и в свежей среде исследовали кинетику синтеза белка; (б) такие культуры после отмывания переносили в среду с 50 мкг/кг семакса на 15 мин; затем отмывали и переносили в свежую среду без семакса, в которой исследовали синтез белка. Здесь и далее: сплошная прямая линия — средний уровень синтеза белка (средняя арифметическая) (срп) для всех культур варианта опыта, в данном случае 36 культур, каждая на отдельном стекле; пунктирные прямые линии выше и ниже средней  $\pm$  ошибка этой средней.

В исследованиях пептида HLDF-6 учитывали данные о его влиянии на глутаматную рецепторную систему нервных клеток (Zolotarev et al., 2016). На рис. 2 приведен пример действия антагониста метаболитных рецепторов глутаминовой кислоты MCPG вместе с пептидом HLDF-6 на редкие культуры гепатоцитов. В редких культурах, как многократно было показано ранее, ритм не регистрировался. После внесения пептида HLDF-6 обнаружили ритм с высокими амплитудами. Ритм полностью ликвидировался в среде с антагонистом метаболитных глутаминовых рецепторов вместе с HLDF-6.

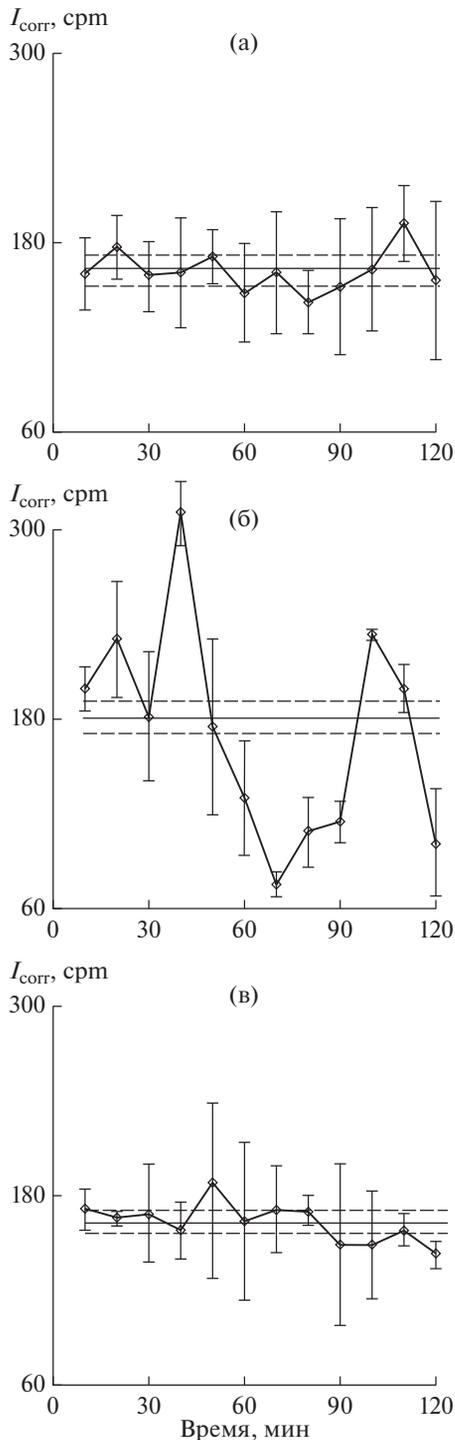
Влияние пептида HLDF-6 через рецепторы позволяет предполагать включение затем цепи процессов, организующих ритм синтеза белка. Ключевым этапом этой регуляции является по нашим данным (обзор Бродский, 2018) активация протеинкиназ — С и А. На рис. 3 приведен пример влияния пептида семакс на кинетику синтеза белка в плотных культурах старой крысы после ингибирования активности протеинкиназ препаратом Н7 (1-(5-изохинолинсульфонил)-5-метилпиперазин дигидрохлорид). Так же как и ранее, пептид семакс увеличил амплитуды ритма синтеза белка в культурах гепатоцитов старой крысы. Вместе с ингибитором семакс не действовал. Такой же эффект наблюдали при использовании пептида

HLDF-6 вместе с Н7 на кинетику синтеза белка в плотных культурах старой крысы.

В табл. 1 представлен наш основной материал (9 крыс) по исследованию влияния изученных пептидов на кинетику синтеза белка, на амплитуды ритма, характеризующие выраженность прямых межклеточных взаимодействий. Каждую амплитуду на конкретной кривой считали, как максимум минус минимум в процентах, приняв средний уровень интенсивности синтеза белка на этой кривой за 100%. Возраст крысы, примерно был известен по сведениям вивария. Его характеризовал вес крысы; как известно, крысы растут всю свою жизнь — до 2–3 лет, и вес старых крыс около 500 г и более (Гамбарян, Дукельская, 1955).

Пептиды высоко достоверно повышали амплитуды ритма синтеза белка в плотных культурах старых крыс, то есть усиливали межклеточную кооперацию в организации кинетики синтеза белка. Отношение значений амплитуд пептид/контроль было 2, и для семакса и для HLDF-6.

Сохраняется ли организующая кинетику синтеза белка функция изученных пептидов какое-то время после однократного их действия на гепатоциты? Как и ранее, в среду отмывтых суточных плотных культур старой крысы внесли пептид HLDF-6, после чего также, как в других опытах, культуры отмывали и перенесли в свежую среду. За-

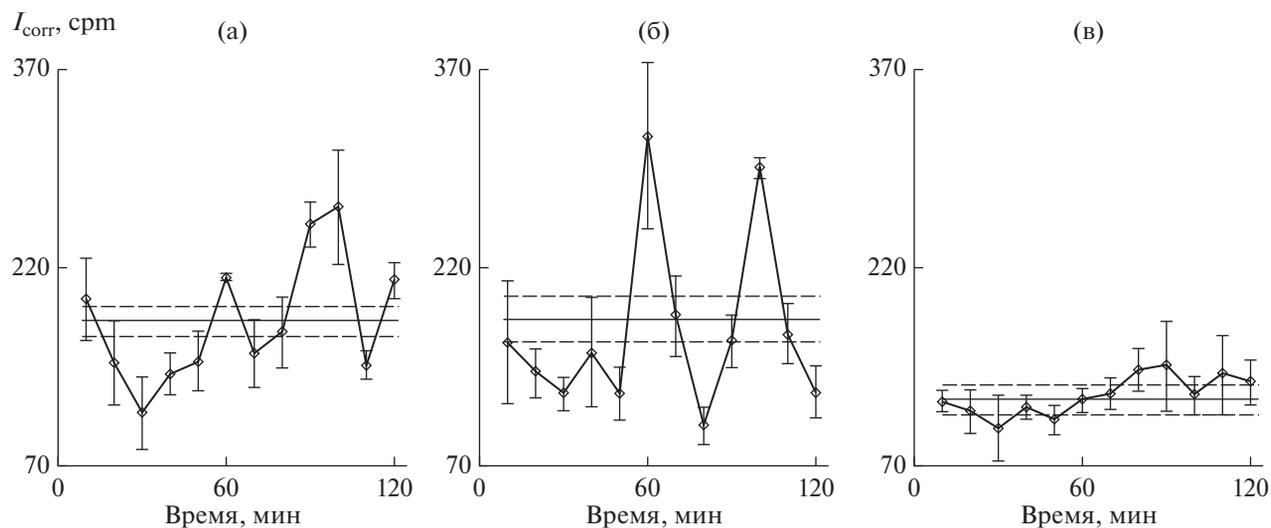


**Рис. 2.** Влияние антагониста метаботропных рецепторов глутаминовой кислоты MCPG на изменения кинетики синтеза белка пептидом HLDF-6 в редких культурах гепатоцитов молодой крысы; (а) контроль: суточные редкие культуры отмывли и перенесли в свежую среду на 20 мин, еще раз отмывли и через 20 мин исследовали синтез белка; (б) клетки отмывли, перенесли в свежую среду, куда внесли 30 мкг/кг HLDF-6, перенесли в свежую среду и через 20 мин исследовали; (в) в среду внесли 50 мкМ MCPG на 5 мин и затем 30 мкг/кг HLDF-6 на 15 мин, отмывли, перенесли в свежую среду и через 20 мин исследовали синтез белка.

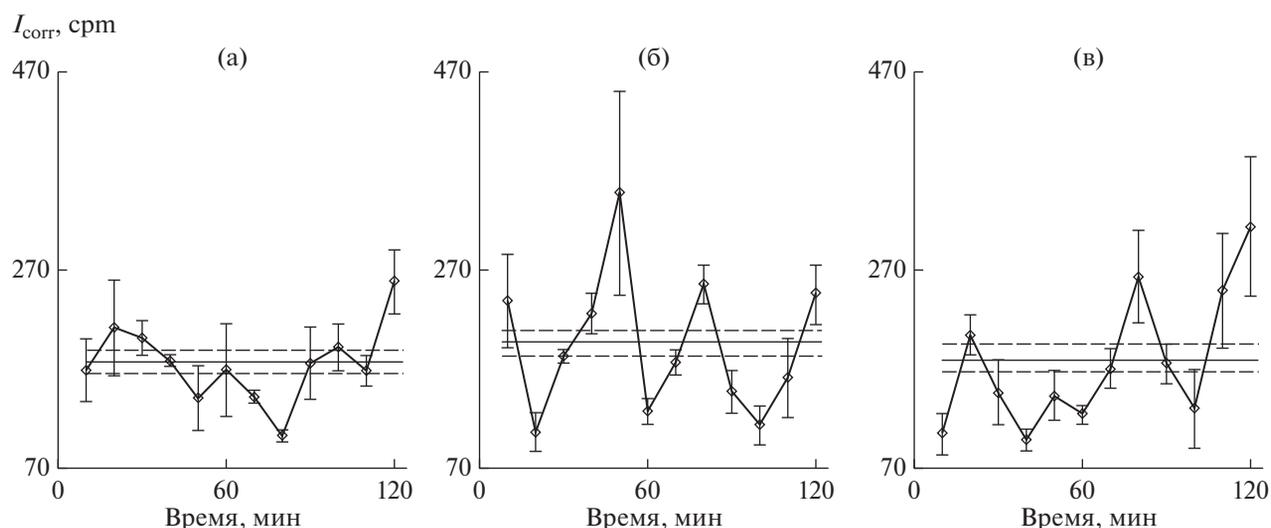
тем сразу, как ранее, или через сутки исследовали кинетику синтеза белка без пептида (контроль) или с пептидом. Такие культуры оставили еще на сутки в нормальной среде. Соответствующий опыт на рис. 4. Из этих данных следует, что эффект HLDF-6 сохраняется по меньшей мере сутки после действия пептида. В другом опыте показано, что также сутки сохранялось действие семакса.

Гептапептид – семакс (МЕНFPGP) – синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ), полностью лишенный гормональной активности (Мясоедов, Гривенников, 2004; Левицкая и др., 2008, 2010; Иванов и др., 2017; Dmitrieva et al., 2010). Семакс влияет на процессы, связанные с формированием памяти, усиливает избирательное внимание при обучении и анализе информации, улучшает адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям. В условиях нервно-психического утомления семакс облегчает концентрацию внимания, улучшает операторскую деятельность, способствует сохранению и ускоряет восстановление умственной работоспособности. Эффект после однократного интраназального введения препарата семакс начинается в течение первого часа и сохраняется 1–2 сут. Семакс – антиоксидант с антигипоксическим эффектом, адаптоген широкого спектра действия, который назначают для повышения адаптационных возможностей организма человека при стрессах и в экстремальных ситуациях, например, при психоэмоциональных перегрузках. В клинике семакс используют, прежде всего, при поражениях мозга: после черепно-мозговых травм, при восстановлении функций мозга после инсульта и др. Свойства семакса приводят к выводу о положительном его влиянии при таких явлениях как ухудшение памяти, рассеянность и забывчивость.

Пептид HLDF-6 проходит доклинические исследования (Васильева и др. 2013; Золотарев и др. 2014; Zolotarev et al., 2016; Bogachouk et al., 2016). Показано положительное его влияние, как на нервную систему здоровых организмов, так и на преодоление тяжелых невропатологий. Так, восстанавливалась нарушенная память в исследованиях экспериментальных моделей болезни Альцгеймера и ишемического инсульта. На основе пептида HLDF-6 разрабатывается препарат для лечения болезни Альцгеймера. Получены прямые свидетельства нейропротекторного эффекта пептида HLDF-6 в экспериментах на первичных культурах нейрональных клеток гиппокампа, мозжечка, а также иммунокомпетентных клеток. Пептид HLDF-6 защищает клетки от факторов, вводящих в апоптоз, от холодового стресса и ги-



**Рис. 3.** Влияние ингибитора протеинкиназ Н7 и пептида семакса на кинетику синтеза белка в плотных культурах старой крысы; (а) контроль — отмытые суточные культуры перенесли в свежую среду на 75 минут и исследовали синтез белка; (б) в среду отмытых культур через 60 мин добавили 50 мкг/кг семакса на 15 мин и исследовали синтез белка; (в) в таком же режиме исследовали действие 40 мкМ Н7 и семакса.



**Рис. 4.** Кинетика синтеза белка в плотных суточных культурах гепатоцитов старой крысы сразу после 15 мин воздействия 30 мкг/кг HLDF-6 и еще через сутки: (а) суточный контроль — отмытые культуры перенесли на 15 мин в свежую среду, еще раз отмыли и исследовали кинетику синтеза белка; (б) такие же культуры через 15 мин действия пептида HLDF-6; (в) такие культуры еще через сутки после действия пептида.

поксии. Показано, что нейропротекторная активность пептида HLDF-6 связана со стимуляцией нейростероидогенеза, подавлением экспрессии 5-альфа редуктазы и восстановлением уровней стероидов при патологии. Являясь фрагментом фактора дифференцировки, пептид HLDF-6 обладает также противоопухолевой активностью.

Таким образом, в настоящей работе впервые выявлены ранее неизвестные свойства исследуемых нейропротекторных пептидов семакса и HLDF-6. Главный результат — нормализация пептидами кинетики синтеза белка, нарушенной при старении животных. Показано, что пептиды влияют не только на нервную систему, но также на

**Таблица 1.** Изменение амплитуд ритма синтеза белка при действии пептидов (критерий Стьюдента)

	Вес крысы (г)	Тип культуры	Воздействие	Амплитуды ритма	Отличие от контроля
1	580	Редкие	Нет	Нет ритма	
			Семакс 10 мкг/кг	20, 25, 35	
			Семакс 50 мкг/кг	45, 45, 50	
2	600	Плотные	Нет	20, 20, 33	
			Семакс	42, 39, 26	0.99
3	500	Плотные	Нет	35, 35, 50	
			HLDF 10 мкг/кг	130, 120, 90	0.99
			HLDF 50 мкг/кг	40, 70, 110, 100	0.99
4	500	Плотные	Нет	30, 35, 35, 50	
			HLDF 50 мкг/кг	60, 90, 130, 90	0.99
5	320	Редкие	Нет	Нет ритма	
			HLDF	72, 127, 77	
			MCPG + HLDF	Нет ритма	
6	550	Плотные	Нет	52, 52, 37, 40	
			Семакс	115, 110, 105	0.99
			H7 + семакс	Нет ритма	
7	570	Плотные	Нет	17, 41, 31	
			HLDF	64, 60, 29	0.99
			H7 + HLDF	6, 6, 4	
8	500	Плотные	Нет	58, 62, 50, 50	
			Семакс	165, 154, 91	0.99
			Семакс + сутки	65, 100, 59, 62	0.95
9	480	Плотные	Нет	52, 50, 59	
			Семакс + сутки	150, 139, 94, 100	0.99
			HLDF + сутки	59, 112, 71, 118	0.99
			<b>Общие средние</b>		
			Плотные культуры старых крыс.	44 ± 3	
			<b>КОНТРОЛЬ</b>		
			Действие СЕМАКСА	91 ± 8	
			Действие HLDF-6	86 ± 7	

клетки печени. Пептиды усиливают кооперацию гепатоцитов в организации ритма синтеза белка. Это видно на плотных культурах, где ритм есть и в контроле. По изменениям амплитуд (табл. 1) межклеточная кооперация при действии пептидов усиливается вдвое. Еще более демонстративны действия пептидов на редкие культуры, где в контроле нет ритма.

Биохимический механизм межклеточной кооперации – стимуляция метаболитных рецепторов с последующим включением цепи процессов в цитоплазме клеток с активацией протеинкиназ. Тогда как клинический эффект пептидов требует многих дней лечения, организация ими межклеточных взаимодействий следует за быстрым (порядка 15 мин) сигналом и действует как триггер,

вызывая цепь процессов в цитоплазме клеток. Такое действие однократного сигнала сохраняется, по меньшей мере, сутки.

Само влияние регуляторных пептидов на синтез белка — значимое их свойство. Как известно, синтез белка обновляет структуры и восстанавливает функции всех клеток. Для гепатоцитов печени, объекта наших исследований метаболизм белков — важнейшая специальная органная функция. В печени синтезируются белки плазмы крови. Специфические ферменты гепатоцитов осуществляют детоксикацию. В печени синтезируется и утилизируется гликоген.

Заслуживает внимания и возможность нормализации кинетики синтеза белка, пострадавшей после приема некоторых лекарственных средств. Так, дофамин, широко используемый для улучшения сосудисто-сердечной недостаточности, ликвидирует ритм синтеза белка в печени, поджелудочной железе, почках (Бродский и др., 2018). Прием семакса или HLDF-6 через день после назначения дофамина может восстановить кинетику синтеза белка во внутренней среде организма.

Организация кинетики синтеза белка может быть существенным компонентом лечебного действия исследуемых пептидов. В дальнейшем следует выяснить эффекты исследуемых регуляторных пептидов после введения их крысе. При подтверждении основных выводов об их влиянии на клеточные культуры можно рекомендовать пептиды семакс и HLDF-6 для улучшения состояния старых людей и для купирования действия некоторых лекарственных средств, дезорганизирующих кинетику синтеза белка.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (грант № 17-04-00460), государственного задания по планам НИР ИМГ РАН № госрегистрации 01201355492 и № госрегистрации 01201355494.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бродский В.Я. Околочасовые метаболические ритмы. Биохимия // 2014. Т. 79. № 6. С. 621–634.
- Бродский В.Я. Биохимия прямых межклеточных взаимодействий. Сигнальные факторы организации клеточных популяций // Биохимия. 2018. Т. 83. № 8. С. 1130–1147.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Звездина Н.Д., Новикова Т.Е., Гвазава И.Г., Фатеева В.И., Мальченко Л.А. Возрастные особенности ритма синтеза белка в гепатоцитах. Влияние межклеточной среды // Онтогенез. 2005. № 1. С. 9–17.
- Бродский В.Я., Звездина Н.Д., Фатеева В.И., Мальченко Л.А. Механизм прямых межклеточных взаимодействий. Самоорганизация ритма синтеза белка // Онтогенез. 2006. Т. 37. С. 384–393.
- Бродский В.Я., Мальченко Л.А., Дубовая Т.К., Конченко Д.С., Звездина Н.Д. Дофамин, введенный крысе, дезорганизует ритм синтеза белка в гепатоцитах // Бюлл. эксп. биол. мед. 2014. Т. 157. № 2. С. 182–185.
- Васильева Е.В., Золотарев Ю.А., Ковалев Г.И. Влияние ноотропных препаратов на метаболитные рецепторы мозга мышей BALB/c и C57BL/6 // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 2. С. 135–148.
- Гамбарян П.П., Дукельская Н.М. Крыса. М.: Советская наука, 1955.
- Золотарев Ю.А., Ковалёв Г.И., Дадаян А.К., Козик В.С., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Липкин В.М. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики амидной формы нейропротекторного пептида HLDF-6 с использованием равномерно меченных изотопами водорода соединений // Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма / Под ред. Угрюмова М.В. М.: Научный мир, 2014. С. 763–777.
- Иванов А.В., Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP (семакса) на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях хронического эмоционально-болевого стресса // Бюл. экс. биол. мед. 2017. Т. 163. № 1. С. 123–127.
- Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Виленский Д.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ<sub>4-10</sub> гептапептида семакс // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 1. С. 111–118.
- Левицкая Н.Г., Виленский Д.А., Себенцова Е.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на эмоциональное состояние белых крыс в норме и на фоне действия холецистокинина-тетрапептида // Известия РАН. Сер. биол. 2010. № 2. С. 231–237.
- Мясоедов Н.Ф., Гривенников И.А. Нейропептиды и их аналоги в регуляции функций нервной системы млекопитающих, включая человека. От синтеза и изучения механизмов их действия до создания лекарственных средств нового поколения // Проблемы и перспективы молекулярной генетики. М.: Наука, 2004. Т. 2. С. 195–236.
- Bogachouk A.P., Storozheva Z.I., Solovjeva O.A., Sherstnev V.V., Zolotarev Y.A., Azev V.N., Rodionov I.L., Surina E.A., Lipkin V.M. Comparative study of the neuroprotective and nootropic activities of the carboxylate and amide forms of the HLDF-6 peptide in animal models of Alzheimer's disease // Psychopharmacol. 2016. V. 30. № 1. P. 78–92.
- Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia // Cell. Mol. Neurobiol. 2010. V. 30. № 1. P. 71–79.
- Zolotarev Y.A., Kovalev G.I., Kost N.V., Voevodina M.E., Sokolov O.Y., Dadayan A.K., Kondrakhin E.A., Vasileva E.V., Bogachuk A.P., Azev V.N., Lipkin V.M., Myasoedov N.F. Anxiolytic activity of the neuroprotective peptide HLDF-6 and its effects on brain neurotransmitter systems in BALB/c and C57BL/6 mice // J. Psychopharmacol. 2016. V. 30. № 9. P. 922–935.

## Peptides Regulation of Protein Synthesis Kinetics Improves the Cell-Cell Communication by Aging

V. Y. Brodsky<sup>1, \*</sup>, Y. A. Zolotarev<sup>2</sup>, L. A. Malchenko<sup>1</sup>, L. A. Andreeva<sup>2</sup>, D. S. Lazarev<sup>3</sup>,  
N. N. Butorina<sup>1</sup>, V. S. Kozik<sup>2</sup>, and N. F. Myasoedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia*

<sup>2</sup>*Institute of Molecular Genetics Russian Academy of Sciences, Moscow, 123182 Russia*

<sup>3</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117513 Russia*

\*e-mail: brodsky.idb@bk.ru

Received March 20, 2019; revised April 6, 2019; accepted April 16, 2019

Look for stable regulation factors of protein synthesis kinetics, peptides Semax and HLDF-6 have been studied. The peptides organized circadian protein synthesis rhythm in primary hepatocytes cultures. This rhythm was used as a marker of the direct cell-cell communication. Peptide HLDF-6 realized its effect due metabotropic glutamic receptors. Inhibition of the receptors by antagonist MCPG abolished the effect. By data of protein kinases inhibition by H7, protein kinases and mainly protein kinase C are the key factor of intercellular organization in hepatocytes cytoplasm. The conclusion concerned Semax as well as HLDF-6. The peptides normalized cell-cell communication weakened by aging. The effects of a single signal of each peptide preserved at least a day. Our data allow to recommend the studied peptides for improvement of a condition of old people and knocking over of factors disorganizers of kinetics of synthesis of protein.

*Keywords:* peptides, kinetics of protein synthesis, aging