

УДК 571.27

ПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ НАСЕКОМЫХ

© 2021 г. Н. И. Чалисова^{1, 2, *}, Г. А. Рыжак¹, О. М. Ивко¹

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Поступила в редакцию 07.01.2021 г.

После доработки 08.01.2021 г.

Принята к публикации 08.01.2021 г.

Актуальной задачей современной биологии и медицины является поиск биологически активных веществ, позволяющих направленно корректировать функциональную активность клеток, снижающуюся при различных патологических процессах. В обзоре анализируются нейропротекторные свойства коротких пептидов при исследовании условно-рефлекторной деятельности медоносной пчелы *Apis mellifera* L. Показано стимулирующее действие пептидов EDR, AEDG на кратковременную и долговременную память пчел. В экспериментах на мухах *Drosophila melanogaster* установлено, что пептид EDR нормализует локомоторную активность в модели болезни Паркинсона через уменьшение уровня экспрессии гена *limk 1*, а также восстанавливает краткосрочную память у мутанта *Agnt3*. Выявление стимулирующего влияния пептидов EDR и AEDG на функцию высших отделов центральной нервной системы насекомых создает базу тестирования препаратов для лечения патологических процессов в центральной нервной системе. Параллелизм нейропротекторного действия коротких пептидов у двух групп организмов – млекопитающих и насекомых – свидетельствует о существовании общего, древнейшего в эволюции механизма пептидной регуляции жизнедеятельности организма.

Ключевые слова: нейропротекция, короткие пептиды, насекомые, условный рефлекс

DOI: 10.31857/S0042132421030030

Одно из наиболее приоритетных направлений в современной биологии и медицине – изучение механизмов регулирования многоклеточных систем и сложного равновесного состояния между двумя основными физиологическими процессами – пролиферацией и апоптозом. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии разработана технология выделения ряда полипептидных комплексов из различных органов и тканей телят. Эти полипептиды оказывают тканеспецифическое действие, стимулируя клеточную пролиферацию в органотипической культуре соответствующей ткани (Чалисова и др., 2004; Закуцкий и др., 2006; Милютин и др., 2007; Рыжак и др., 2015).

Полипептидный препарат кортексин широко применяется в лечении нарушений функций головного мозга у людей разного возраста (Хавинсон и др., 2012). В основе молекулярного механизма действия кортексина лежит его способность активировать экспрессию генов, отвечающих за синтез нейротрофических факторов – мозговой нейротрофический фактор BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и фактор роста нервов NGF (nerve

growth factor) (Хавинсон, Кветной, 2000; Рыжак и др., 2001; Умнов и др., 2014). На основе анализа аминокислотного состава полипептидного комплекса кортексина, выделенного из коры головного мозга, методом УЭЖХ-МС (ультраэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) был выявлен и синтезирован трипептид EDR (Glu-Asp-Arg) (Хавинсон и др., 2012; Рыжак и др., 2015; Чернова и др., 2017; Kraskovskaya et al., 2017).

При анализе аминокислотного состава полипептидного комплекса эпифиза было установлено, что с наибольшей частотой в нем встречаются глутаминовая кислота (Glu), аспарагиновая кислота (Asp), аланин (Ala) и глицин (Gly). Из этих аминокислот был сконструирован и синтезирован тетрапептид AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly), который впоследствии был выявлен в полипептидном комплексе эпифиза (Khavinson et al., 2017a). Установлено, что пептид AEDG обладает теми же биологическими эффектами, что и полипептидный комплекс эпифиза, но в меньших концентрациях (Хавинсон и др., 2012; Журкович и др., 2020). Эти пептиды оказывали стимулирующее

влияние на пролиферацию в органотипической культуре тканей головного мозга крыс (Рыжак и др., 2001; Закуцкий и др., 2006; Милютин и др., 2007; Хавинсон и др., 2015а).

Пероральное применение пептида EDR было эффективным для коррекции психоэмоционального состояния у мужчин пожилого возраста, что проявлялось в улучшении нейрофизиологических функций ЦНС и памяти (Балашова и др., 2008).

Выявлена эффективность перорального применения пептида EDR в сочетании с другими короткими пептидами у спортсменов. В проведенном исследовании по изучению влияния пептида EDR в комплексе с короткими пептидами на резервные возможности борцов, гребцов и спортсменов, занимающихся художественной гимнастикой, было установлено, что на фоне применения пептидных биорегуляторов, в том числе EDR, происходит оптимизация функций иммунной системы, показателей сердечно-сосудистой и антиоксидантной систем, увеличение длины теломера (Ивко, Трофимова, 2008). Кроме того, важным результатом применения EDR является повышение экспрессии стресс-протекторного гена белка теплового шока HSPA1A (Хавинсон и др., 2010).

Установлено, что короткие пептиды играют такую же важную роль в передаче биологической информации, как, например, аутокринные гормоны и нейропептиды. Применение достижений фундаментальной науки в медицине привело к пониманию того, что прогресс клинической медицины во многом зависит от медицины молекулярной, то есть от исследований, проводимых на уровне генов и биологически активных молекул (Хавинсон и др., 2004, 2014; Козина и др., 2008; Федореева и др., 2011, 2013). Один высокомолекулярный белок может быть гидролизован различными путями, что приводит к возникновению нескольких коротких пептидов. Этот механизм может производить пептиды с биологическими свойствами, отличными от исходной макромолекулы (Хавинсон, Анисимов, 2003). Короткие пептиды — сигнальные молекулы, способные взаимодействовать с ДНК и гистонами, эпигенетически регулировать экспрессию генов и синтез белков, обеспечивая поддержание гомеостаза клеток, тканей и органов (Петрова, 2011; Fedoreeva et al., 2011; Russo et al., 2012; Khavinson et al., 2016). Установлено, что в диссоциированных культурах клеток коры головного мозга короткий пептид EDR снижал уровень апоптоза, оцениваемого по экспрессии белка p53 (Умнов и др., 2014). Короткие пептиды также стимулируют экспрессию серотонина в клетках коры головного мозга (Хавинсон и др., 2014).

Обнаружено нарушение морфологии дендритов, включая изменение количества шипиков, при развитии нейродегенеративных и психиче-

ских заболеваний. Эти нарушения наблюдаются в головном мозге людей при болезни Альцгеймера (БА) и болезни Хантингтона (БХ) и при моделировании БА и БХ на животных (Ostrovskaya et al., 2007; Zhang et al., 2008; Popugaeva, Bezprozvanny, 2013). Изучено влияние пептида EDR на формирование шипиков в нейронах стриатума в смешанной кортико-стриатной культуре, полученной от мышей линии YAC128 (модель БХ), и в нейронах гиппокампа в культуре, полученной от мышей линии C57BL/6 и линии PS1-M146V-KI (модель БА) (Khavinson et al., 2016; Vanyushin, Khavinson, 2016; Kraskovskaya et al., 2017). Установлено, что пептид EDR оказывал нейропротекторное действие в моделях БХ и БА. При исследовании влияния пептида EDR на количество шипиков в нейронах кортико-стриатной культуры мышей линии YAC128 было установлено, что пептид в концентрации 200 нг/мл достоверно увеличивал количество шипиков на 35%, по сравнению с этим же показателем у мышей с геном мутантного хантингтина человека на 21-е сутки культивирования без добавления пептида.

Механизм действия коротких пептидов показывает возможность взаимодействия пептида EDR с ДНК в растворе (Федореева и др., 2011). При этом пептид EDR оказывает дестабилизирующий эффект на вторичную структуру макромолекулы ДНК и компактизирующее влияние на объем ее молекулярного клубка. Таким образом, в случае контакта пептида EDR с молекулой ДНК в клетке возможно его влияние на функциональные и структурные свойства этой важнейшей биологической макромолекулы. Установлено, что сайт-специфическое взаимодействие пептидов с ДНК приводит к изменению характера экспрессии генов (Федореева и др., 2011; Умнов и др., 2014). Методом молекулярного моделирования были подобраны два предполагаемых сайта связывания для пептида EDR: d(CCTGCC)₂ и d(CCAGC)₂. С обоими сайтами пептид образует стабильные комплексы (Хавинсон и др., 2012; Khavinson et al., 2013). Дальнейшие исследования показали, что короткие пептиды могут не только сайт-специфично связываться с ДНК, но и распознавать их по статусу метилирования (Guryanov et al., 2006; Vanyushin, Khavinson, 2016). Такое специфическое связывание пептидов с ДНК, вероятно, может конкурировать со связыванием ДНК с разными ферментами, например с ДНК-метилтрансферазой. Один из наиболее вероятных механизмов активации генов пептидами — селективное связывание пептидов с промоторными сайтами генов. Таким образом, специфические пептид-ДНК взаимодействия могут эпигенетически контролировать генетические функции клетки.

Однако, чтобы ускорить процесс тестирования препаратов для лечения заболеваний нерв-

ной системы человека, в том числе нейродегенеративных заболеваний, целесообразно использовать простые модельные организмы с кратким жизненным циклом, не подпадающие под законодательные ограничения по защите позвоночных животных (Bonini, Fortini, 2003; Doronkin, Reiter, 2008; Pflieger, Reiter, 2008). В частности, насекомые могут использоваться в качестве модельного объекта изучения влияния пептидов на условно-рефлекторную деятельность вследствие того, что имеется биохимическая и физиологическая общность механизмов формирования памятного следа в нервной системе у позвоночных и беспозвоночных организмов.

Модельным объектом может служить медоносная пчела *Apis mellifera* L. Эти насекомые способны осуществлять высшие формы нервной деятельности: ассоциативное обучение, долговременное хранение в памяти приобретаемого в процессе пищедобывательной деятельности индивидуального опыта. При этом они используют те же рецепторные, сигнальные, трансдукционные механизмы, которые выявляются и у млекопитающих (Лопатина и др., 1997; Bitterman et al., 1983; Menzel, 2014; Asok et al., 2019). У пчелы в головном отделе располагаются парные грибовидные тела, представляющие у этих насекомых высшие отделы ЦНС, которые обеспечивают обонятельное обучение и память при пищевом подкреплении. В экспериментах на пчелах (Хавинсон и др., 2015б) исследовано образование пищевого условного рефлекса вытягивания хоботка на обонятельный раздражитель (методика PER – proboscis extension response conditioning). Был выработан условный рефлекс вытягивания хоботка при однократном сочетании запаха гвоздики с пищевым подкреплением 50%-ным раствором сахарозы. По окончании процедуры обучения исследованы: через 1 мин – кратковременная память и через 180 мин – долговременная память. За 30 мин до обучения пчелам экспериментальной группы дорзально в торакс вводили 2 мкл раствора EDR в ряду концентраций 10^{-11} – 10^{-4} М, а пчелам контрольной группы – 2 мкл физиологического раствора. Введение EDR в эффективной концентрации 10^{-7} М при исходном низком условно-рефлекторном уровне оказывало стимулирующее воздействие на сохранение в памяти выработанного условного рефлекса. Количество пчел, сохраняющих в кратковременной памяти условную реакцию, увеличивалось на 36% по сравнению с контрольной группой. На сохранение в долговременной памяти выработанного рефлекса у пчел с исходно низким условно-рефлекторным уровнем EDR не оказывал влияния. Однако при исходном высоком условно-рефлекторном уровне количество пчел, сохраняющих как в кратковременной, так и в долговременной памяти условно-рефлекторную реакцию, снижалось на 17–35%.

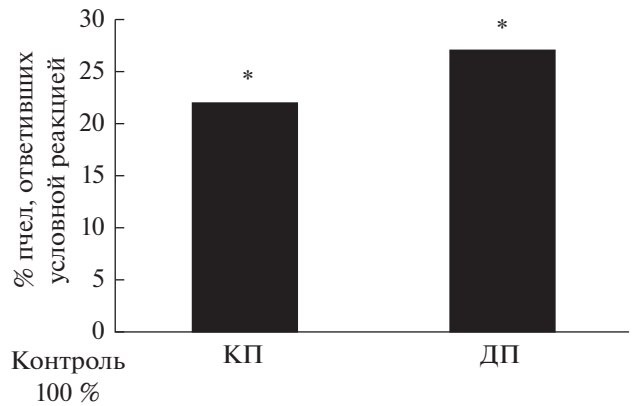


Рис. 1. Влияние инъекций пептида AEDG (10^{-5} М) на сохранение в кратковременной (КП) и долговременной (ДП) памяти выработанного пищевого обонятельного условного рефлекса у пчел. * – $p < 0.01$, по сравнению с контролем.

EDR, обладая выраженной модулирующей способностью, зависящей от исходного условно-рефлекторного фона, оказывается способным поддерживать функциональный баланс в нервной ткани высших отделов ЦНС пчел. Данные о влиянии EDR на когнитивную функцию у насекомых аналогичны данным о стимулирующем влиянии EDR на культуру ткани головного мозга млекопитающих (Рыжак и др., 2015). Таким образом, выявлен параллелизм действия EDR у двух групп организмов – влияние на пролиферативную активность клеток в культуре нервной ткани головного мозга крыс и на когнитивную деятельность медоносной пчелы.

Изучено также влияние тетрапептида AEDG на функциональные характеристики нервной ткани медоносной пчелы *Apis mellifera* L. (Чалисова и др., 2020). У пчел вырабатывался условный рефлекс на обонятельный раздражитель по стандартной методике. Воздействие AEDG в концентрации 10^{-5} М увеличивало сохранение условного рефлекса в кратковременной памяти на 20% и в долговременной памяти – на 27%, по сравнению с контролем (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тетрапептид AEDG влияет стимулирующим образом как на клеточную пролиферацию в подкорковых структурах головного мозга млекопитающих, так и на функцию высших отделов ЦНС, ответственных за когнитивную деятельность.

Нейропротекторное действие EDR было также исследовано у другого вида насекомых – мух *Drosophila melanogaster*. После завершения программы “геном человека” было выяснено, что 75% генов человека и дрозофилы обладают высокой степенью гомологии.

Для создания экспериментальной модели нейродегенеративных заболеваний важно наличие следующих диагностических признаков: 1) дефекты памяти и обучения, проявляющиеся в виде прогрессивной потери памяти; 2) локомоторные дефекты, которые выражены при болезни Паркинсона (БП) и БХ; 3) амилоидоподобные включения в нейронах, локализованные в цитоплазме при БА и БП и в ядре — при БХ. При экспериментах на дрозофилах имеется возможность уже на 5 сутки провести анализ локомоторных нарушений.

В качестве модели БП использовались дрозофилы с деменцией и тельцами Леви — мутант *Agnst3* локуса *agnostic*, несущего дефектный ген для LIM-киназы 1 (*LIMK-1*) — ключевого фермента ремоделирования актина. Для регистрации локомоторного поведения личинок дрозофил использовали автоматизированную установку, позволяющую одновременно регистрировать показатели у 20 мух. Для исследования активности движения осуществляли запись видеосигнала с камеры. В пищевую изюмно-дрожжевую среду экспериментальной группы мух добавляли EDR в наномолярных концентрациях. При действии EDR в 2 раза возрастала общая локомоторная активность личинок мух. При этом способность личинок ориентироваться в пространстве также повышалась в 1.9 раза. Таким образом, EDR модулирует локомоторную активность у дрозофилы *Agnst3* с выраженными симптомами БП. По результатам RealTime PCR-анализа выявлено, что у *Agnst3* изначально повышенные уровни экспрессии *limk1* и *rok* под действием EDR снижаются, причем уровень *limk1* почти возвращается к показателю нормы дикого типа. Полученные данные позволяют предположить, что пептид EDR оказывает свое влияние на локомоторное поведение и память через уменьшение уровня экспрессии *limk1*, а также восстанавливает краткосрочную память у мутанта *Agnst3* (Savvateeva-Popova et al., 2017; Khavinson et al., 2017b).

Необходимо отметить, что в последние десятилетия появился ряд работ о чувствительности человека и животных к ультрамалым концентрациям биологически активных веществ. Эффективность сверхмалых доз биологически активных веществ продемонстрирована в опытах на всевозможных биологических моделях (Бурлакова, 1999; Чалисова и др., 2002). Эти эффекты проявляются при концентрациях в диапазоне от 10^{-11} до 10^{-17} моль/л, то есть они на 4–6 порядков ниже минимальных наблюдаемых констант диссоциации лиганд-рецепторных комплексов, лежащих в диапазоне 10^{-11} – 10^{-10} М (Чалисова и др., 2004). Все эти данные свидетельствуют о том, что для развития эффекта важно не абсолютное количество действующего биологически активного вещества, а необходим сдвиг концентрации, спо-

собствующий развитию эффекта. При усложнении степени организации ткани требуются все меньшие концентрации биологически активных веществ. Поскольку активирующее память действие пептидов EDR и AEDG у пчел выявлено в диапазоне 10^{-10} – 10^{-7} М, а в коре головного мозга крыс — в диапазоне меньших концентраций 10^{-12} – 10^{-11} М, можно также полагать, что по мере усложнения строения и функций нервной ткани, она становится все более чувствительна к малым концентрациям эффективно действующих EDR и AEDG. Таким образом, выявлено, что короткие пептиды эффективны в наномолярных дозах при действии на нервную ткань как млекопитающих, так и насекомых. Создается база для разработки на их основе лекарственных ноотропных препаратов, причем с отсутствием побочных эффектов за счет эффективного действия ультрамалых концентраций.

Выявление стимулирующего влияния пептидов EDR и AEDG на функцию высших отделов ЦНС пчел создает базу тестирования препаратов для лечения патологических процессов в ЦНС. Проведенные исследования влияния пептидов на кратковременную и долговременную память у пчел и мух подчеркивают модулирующие свойства этих коротких пептидов. Так как EDR повышает локомоторную активность у дрозофилы *Agnst3* с выраженными симптомами болезни Паркинсона, это позволяет тестировать препараты для лечения данной патологии, используя модель на мухах.

Параллелизм действия пептидов у двух видов организмов, а также данные об эпигенетических возможностях действия пептидов в ультрамалых концентрациях свидетельствуют о том, что существует единый механизм пептидергической регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе (Хавинсон, 2020). Сходство действия пептида EDR на нервную систему млекопитающих и насекомых позволяет предположить существование общего, возможно, древнейшего в эволюции механизма пептидной регуляции жизнедеятельности организмов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Балашова С.Н., Жернаков Г.Л., Дудков А.В. Применение пептидных биорегуляторов у лиц пожилого возраста с нарушениями психоэмоционального

- состояния // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 448–452.
- Бурлакова Е.Е. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Рос. хим. журн. 1999. Т. XLIII. № 5. С. 3–11.
- Журкович И.К., Ковров Н.Г., Рыжак Г.А. и др. Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных // Успехи соврем. биол. 2020. Т. 140. № 2. С. 140–148.
- Закуцкий А.Н., Чалисова Н.И., Рыжак Г.А. и др. Тканеспецифическое влияние биорегуляторных пептидов в органотипической культуре тканей молодых и старых крыс // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 93–96.
- Ивко О.М., Трофимова С.В. Спорт и долголетие. СПб.: Falcon Crest, 2008. 113 с.
- Козина Л.С., Арутюнян А.В., Стволинский С.Л. и др. Оценка биологической активности регуляторных пептидов в модельных экспериментах *in vitro* // Успехи геронтол. 2008. Т. 219. № 1. С. 68–73.
- Лопатина Н.Г., Рыжова И.В., Чеснокова Е.Г. и др. Рецепторы L-глутамата в центральной нервной системе медоносной пчелы *Apis mellifera* и их роль в процессе формирования условного рефлекса и следов памяти // Журн. эвол. биохим. физиол. 1997. Т. 33. № 6. С. 506–512.
- Милютин Ю.П., Козина Л.С., Арутюнян А.А. и др. Влияние пептидных препаратов эпифиза на пролиферативные процессы в органотипической культуре преоптической области гипоталамуса // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 61–63.
- Петрова Е.С. Виментин и глиальный фибриллярный кислый белок в клетках эктопических нейротрансплантатов неокортекса крыс // Морфология. 2011. Т. 139. № 2. С. 22–26.
- Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант, 2001. 158 с.
- Рыжак А.П., Чалисова Н.И., Линькова Н.С. и др. Пептидная регуляция клеточного обновления в культурах тканей почек молодых и старых животных // Клет. технол. биол. мед. 2015. № 1. С. 10–14.
- Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Пептиды стимулируют экспрессию сигнальных молекул в культурах клеток нейронов животных разного возраста // Клет. технол. биол. мед. 2014. № 2. С. 123–126.
- Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х. и др. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро клеток HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК *in vitro* // Биохимия. 2011. Т. 76. № 11. С. 1505–1516.
- Федорева Л.И., Смирнова Т.А., Коломийцева Г.Я. и др. Взаимодействие коротких пептидов с FITC-мечеными гистонами пшеницы и их комплексами с дезоксирибонуклеотидами // Биохимия. 2013. Т. 78. № 2. С. 230–242.
- Хавинсон В.Х. Пептиды. Геном. Старение. М.: РАН, 2020. 58 с.
- Хавинсон В.Х., Кветной И.М. Пептидные биорегуляторы ингибируют апоптоз // Бюл. эксп. биол. мед. 2000. Т. 130. № 12. С. 657–659.
- Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003. 232 с.
- Хавинсон В.Х., Лежава Т.А., Малинин В.В. Влияние коротких пептидов на хроматин в лимфоцитах лиц старческого возраста // Бюл. эксп. биол. мед. 2004. Т. 137. № 1. С. 89–93.
- Хавинсон В.Х., Винер-Усманова И.А., Трофимова С.В. и др. Методика повышения резервных возможностей организма спортсменов высокой квалификации с помощью пептидных биорегуляторов. СПб.: СПБИБГ, 2010. 22 с.
- Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Жилинский Д.В. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 11–16.
- Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. и др. Короткие пептиды стимулируют экспрессию серотонина в клетках коры головного мозга // Бюл. эксп. биол. мед. 2014. Т. 157. № 1. С. 89–93.
- Хавинсон В.Х., Лопатина Н.Г., Чалисова Н.И. и др. Влияние трипептида пинеалона на формирование условно-рефлекторной деятельности у медоносной пчелы // Фунд. иссл. 2015а. Т. 2. № 2. С. 491–496.
- Хавинсон В.Х., Чалисова Н.И., Линькова Н.С. и др. Зависимость тканеспецифического действия пептидов от их количественного аминокислотного состава // Фунд. иссл. 2015б. № 2. С. 497–503.
- Чалисова Н.И., Пеннийнен В.А., Ноздрачев А.Д. Стимулирующее действие малых доз ингибирующих веществ в органотипической культуре нервной и лимфоидной ткани // ДАН. 2002. Т. 383. № 2. С. 282–285.
- Чалисова Н.И., Пеннийнен В.А., Комашня А.В. и др. Действие малых доз БАВ на нервную и лимфоидную ткани, исследование методом органотипической культуры // Клин. патофизиол. 2004. № 1. С. 25–29.
- Чалисова Н.И., Лопатина Н.Г., Камышев Н.Г. и др. Стимулирующее влияние тетрапептида AEDG на морфологические и функциональные характеристики нервной ткани // Мол. мед. 2020. Т. 18. № 4. С. 47–54.
- Чернова И.А., Жилинский Д.В., Чалисова Н.И. и др. Выделение пептидов из ткани головного мозга // Хим.-фарм. журнал. 2017. Т. 51. № 6. С. 8–12.
- Asok A., Leroy F., Rayman J.B. et al. Molecular mechanisms of the memory trace // Tr. Neurosci. 2019. V. 42. № 1. P. 14–22.
- Bitterman M.E., Menzel R., Fietz A. et al. Classical conditioning of proboscis extension in honeybees (*Apis mellifera*) // J. Comp. Psychol. 1983. V. 97. № 2. P. 107–119.
- Bonini N.M., Fortini M.E. Human neurodegenerative disease modeling using *Drosophila* // Ann. Rev. Neurosci. 2003. V. 26. P. 627–656.
- Doronkin S., Reiter L.T. *Drosophila* orthologues to human disease genes: an update on progress // Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. 2008. V. 82. P. 1–32.

- Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. et al.* Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA // *Biochemistry*. 2011. V. 76. № 11. P. 1210–1219.
- Guryanov S.A., Kirilina E.A., Khaidukov S.V. et al.* Fluorescently labeled differentiating myeloepitope-4: specific binding to and penetration into target cells // *Russ. J. Bioorganic. Chem.* 2006. V. 32. P. 517–520.
- Khavinson V.Kh., Soloviev A.Yu., Tarnovskaya S.I. et al.* Mechanism of biological activity of short peptides: cell penetration and epigenetic regulation of gene expression // *Biol. Bull. Rev.* 2013. V. 3. № 6. P. 451–455.
- Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Tarnovskaya S.I.* Short peptides regulate gene expression // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 162. № 2. P. 288–292.
- Khavinson V.K., Kopylov A.T., Vaskovsky B.V. et al.* Identification of peptide AEDG in the polypeptide complex of the pineal gland // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017a. V. 164. № 1. P. 41–43.
- Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Kukanova E.O. et al.* Neuroprotective effect of EDR peptide in mouse model of Huntington disease // *J. Neurol. Neurosci.* 2017b. V. 8. № 1. P. 1–11.
- Kraskovskaya N.A., Kukanova E.O., Linkova N.S. et al.* Tripeptides restore the number of neuronal spines under conditions of *in vitro* modeled Alzheimer's disease // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. V. 163. № 4. P. 550–553.
- Menzel R.* The insect mushroom body, an experience-dependent recording device // *J. Physiol. Apis.* 2014. V. 108. № 2–3. P. 84–95.
- Ostrovskaya R.U., Gruden M.A., Bobkova N.A.* The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model // *J. Psychopharmacol.* 2007. V. 6. P. 611–619.
- Pfleger C.M., Reiter L.T.* Recent efforts to model human diseases *in vivo* in *Drosophila* // *Fly (Austin)*. 2008. V. 2. № 3. P. 129–132.
- Popugaeva E., Bezprozvanny I.* Role of endoplasmic reticulum Ca²⁺ signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease // *Front. Mol. Neurosci.* 2013. V. 6. P. 1–7.
- Russo L.C., Asega A.F., Castro L.M. et al.* Natural intracellular peptides can modulate the interactions of mouse brain proteins and thimet oligopeptidase with 14-3-3 ϵ and calmodulin // *Proteomics*. 2012. V. 12. № 17. P. 2641–2655.
- Savvateeva-Popova E.V., Zhuravlev A.V., Brázda V. et al.* *Drosophila* model for the analysis of genesis of LIM-kinase 1-dependent Williams–Beuren syndrome cognitive phenotypes: INDELS, transposable elements of the Tc1/mariner superfamily and microRNAs // *Front. Genet.* 2017. V. 8. P. 1–13.
- Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh.* Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity // *Epigenetics – a different way of looking at genetics* / Eds W. Doerfler, P. Böhm. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. P. 69–90.
- Zhang H., Li Q., Graham R.K. et al.* Full length mutant huntingtin is required for altered Ca²⁺ signaling and apoptosis of striatal neurons in the YAC mouse model of Huntington's disease // *Neurobiol. Dis.* 2008. V. 31. P. 80–88.

Protective Effect of Short Peptides on the Insect Nervous System

N. I. Chalisova^{a, b, *}, G. A. Ryzhak^a, and O. M. Ivko^a

^a*Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia*

^b*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia*

**e-mail: ni_chalisova@mail.ru*

The actual task of modern biology and medicine is a study of the biologically active substances, which can correct the functional cellular activity, decreasing by the different pathologic processes. The neuroprotective properties of short peptides are analyzed in the review by the study of the conditioned reflex in honey-bee *Apis mellifera* L. EDR, AEDG peptides stimulated their short-term and long-term memory. EDR peptide increases also the locomotor activity in fly *Drosophila melanogaster* with model of Parkinson disease for a decrease of gene *limk1* expression level, and also recovers the short-term memory in *Agnst3* mutant. The discovery of EDR and AEDG peptides stimulating effect on the function of the central nervous system set a base for the quick testing of the preparation for the treatment of the central nervous system pathology. The parallelism of neuroprotective effect in two animal groups – mammalian and insects, suggested about the being of global, possibly most ancient, mechanism of the peptide regulation of organism life activities.

Keywords: neuroprotection, short peptides, insects, conditioned reflex