

КОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ И РЕГУЛЯТОР ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ГОРМОН ИРИСИН

В.Х.Хавинсон^{*,**}, Б.И.Кузник^{***}, С.И.Тарновская^{**,****}, Н.С.Линькова^{**,****}

Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, РФ; **Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, РФ; *ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Чита; ****ФГАОН ВО Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, Санкт-Петербург, РФ*

Ирисин, синтезируемый мышцами во время физической нагрузки и способствующий сжиганию жира, обладает также геропротективным эффектом, увеличивая длину теломер в нормальных соматических клетках. Особое внимание уделено результатам исследований роли пептидов Lys-Glu, Glu-Asp-Arg и Ala-Glu-Asp-Gly в эпигенетической регуляции содержания ирисина. На основании полученных данных сделано предположение о том, что иммуномодулирующий пептид Lys-Glu и нейропротективный пептид Glu-Asp-Arg могут влиять на продолжительность жизни, воздействуя на экспрессию гена ирисина.

Ключевые слова: ирисин, короткие пептиды, теломеры, эпигенетика

Регулярные физические упражнения не только приводят к укреплению иммунитета, но и препятствуют развитию многих метаболических заболеваний, а также способствуют долголетию. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих физиологических процессов, оставались до последнего времени мало изученными. Группа исследователей из Онкологического института Даны Фарбер в Бостоне (США) сообщила о том, что при физической работе выделяется особый гормон — “сжигатель жира”, который был назван ирисином [11]. Данный гормон является регулятором термогенеза, поскольку он способствует преобразованию белого жира в бурый, распад которого возмещает расход энергии при физической нагрузке [9, 15].

Другая группа ученых из Астанского университета (Великобритания) под руководством проф. J.E.Brown сообщила о том, что под воздействием ирисина происходит удлинение теломер — структурных элементов хромосом, от которых зависит продолжительность жизни. Уменьшение длины

теломер является одним из генетических маркеров старения [7].

Установлено, что содержание ирисина не только положительно коррелирует с величиной теломер, но и отрицательно — с возрастом человека [10]. В то же время концентрация ирисина в сыворотке крови долгожителей оказалась в 1.5 раза больше, чем у людей молодого возраста. Самый низкий уровень экспрессии этого гормона выявлен у больных, перенесших инфаркт миокарда. Следовательно, содержание ирисина в крови может служить маркером заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В связи с представленными данными было высказано предположение, что увеличение продолжительности жизни людей, занимающихся умеренным физическим трудом, обусловлено повышением у них концентрации ирисина в крови [10, 14].

Вместе с тем в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии установлено, что под воздействием коротких пептидов Lys-Glu (иммуномодулятор), Ala-Glu-Asp-Gly (регулятор функций нейроиммуноэндокринной системы) и Glu-Asp-Arg (нейропротектор) увеличиваются длина

теломер, физическая и умственная работоспособность и продолжительность жизни [1-7]. Мишенями действия пептидов Lys-Glu, Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Arg являются различные группы генов [7].

Установлено, что пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly при введении в организм трансгенных мышей подавляют в 2.0-3.6 раза экспрессию гена *HER-2/neu* (ПМЖ) по сравнению с контролем. Добавление пептида AEDG в культуру легочных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломер в 2.4 раза. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42.5%, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика. С использованием ДНК-микрочиповой технологии было исследовано влияние пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly на экспрессию 15 247 генов сердца и головного мозга мышей. Установлено, что каждый пептид специфически регулирует экспрессию определенной группы генов. Результаты эксперимента указы-

вают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. Установлено, что пептид Lys-Glu, обладающий иммуномодулирующей активностью, регулирует экспрессию гена *IL-2* в лимфоцитах крови [7].

В культурах клеток нейронов при их старении пептид Glu-Asp-Arg стимулировал экспрессию серотонина. Методом молекулярного докинга показана возможность регуляции пептидом Glu-Asp-Arg экспрессии гена 5-триптофангидроксилазы (TPH), кодирующего фермент, участвующий в синтезе серотонина. Для этого пептида комплементарной является последовательность нуклеотидов CCTGCC в гене *TPH*. Пероральное ежедневное применение биологически активной добавки на основе пептида Glu-Asp-Arg у спортсменов способствовало нормализации функций антиоксидантной системы, повышению уровня адаптации к физическим нагрузкам, тренированности организма и энергетического обмена [1,2]. Усиление уровня энергетического обеспечения мышечной ткани под действием пинеалона коррелировало с увеличением экспрессии генов

Возможные сайты связывания для пептидов Lys-Glu и Glu-Asp-Arg в промоторных участках гена *FNDC5*, кодирующего белок ирисин

Ген, <i>FNDC5</i> <i>Homo sapiens</i>	Регуляторный участок гена в диапазоне от -499 до 100 п.н. (кДНК 5'→3')
Транскрипт 1	<p>CCCATGCATCATGAGGACTGAGAAGGCTGTACCCCCACAGTCACAACCTCTCCAAT CCTCCAAGCCCCCTCCTTCAGCCGCCTTCTCTCAAGCCCTCAGGCACTGCCATC TCCTCCCTCCCAATGCCCTACATCTATCTAGGTTTTACCCAAAGAGGCCAGCAGAT GCGGCCAAGGTTCCCTTTCCTCCAGCGCTGGACTGGAGGCCAAGACCCACCAGGA CCCTCCCTCCTTTTCTCCCTGCAGGGACGGGAGTAGATTCTGTGTCTCTAACTG AACCTCTCCTTCCTGCCCTGGTTTCTGTGCTGGAGGCCTGAAGAGGCTCCAGTTGCT CCTGCCGGGCCTCCTGGTTGTCTTCTGTCTGATGGATGGGGGTGGGGGTCCCTA GGGGCTAAGCTGCAGCTGGTGGGGCGGGGCCGGGTGGGGTGGGGCAGGCAGCAGCT GCGGGGAGAAAGAGAGAGAAGATAATAAGGGGAGAGAAAGAGAAAGAGAGCAAAGA GAAAAGAGAGAGAGAGGCTCTGGCTCCGGGGCTCTTCTCCCAAACGGGTCCGAGG TCCAGCTGAGGCTCTCCAGGACAAGGTATGTGGCGGGG</p>
Транскрипт 2	<p>GTGACCGCGGCGGGGGCGCGGAGAACCCCGCTGGGCTCCCGCTCGGTGAGAGGGCG GGAGCCGTGGGTCCGCGAAGCCCCTTCTTCCCGGCAGAGGACCTAATAGGCAGCG GGGCGGGAGTGGGGGCGCCCTCCGGTCTCACCCCGCCCCGCACCTCTCCCCGC AGCGGGGGCGCCCCCGCCCCCGGGCGCCCAGCGTGGACGCGGCCGCGCCACC GCC GCCGCGCGGGAGTCTGTCCGCGGGAGCCGACATGCAGGCGGCTCGGGGCGGCGCA GGGCGGCCGGAGCGGCCGGCCGGCCGGGGCCGGGGCCGGAGCGGAGCGGAGCG GCCGCCGGGCGCCGGAGCCGCTCCCCCTGCCGCCGCCCGGGCCCTGCCCGGCCGAG GAGCCACCATACACCCCGGGTCCGCGAGCGCCTGGCCGCCCGCGCCCGCGCCGCG CTCCGCCTGTGGCTGGGCTGCGTCTGCTTCGCGCTGGTGCAGCGGGTAAGGGGGC CCGGGGCGGGGGCCGGCGCCGGGGCAGGCTCCTCTCGAGCCAGCTACCTGGGAG TCCCCTGGTCCTTTCTCTGCCCTAGGACTCCTGTCTC</p>

Примечание. Жирным шрифтом выделены сайты связывания для пептида Lys-Glu; курсивом — сайты связывания для пептида Glu-Asp-Arg.

PPARA и *PPARG*, кодирующих белки, увеличивающие окислительную способность скелетных мышц. При этом пептидная регуляция адаптивных возможностей организма сопровождалась повышением экспрессии гена белка теплового шока HSPA1A. Таким образом, эффекты пептида Glu-Asp-Arg и ирисина в отношении физической работоспособности и выносливости оказались сходными.

В связи с этим мы предположили, что указанные короткие пептиды способны оказывать свое геропротективное действие путем регуляции экспрессии гена гормона ирисина.

Для проверки высказанной гипотезы была проанализирована последовательность гена *FNDC5* (fibronectin type III domain containing 5), кодирующего белок ирисин [8]. Эта последовательность соответствует ее промоторной области в диапазоне от -499 до 100 пар нуклеотидов (п.н.) относительно сайта инициации транскрипции. Нуклеотидные последовательности промоторов гена ирисина были взяты из базы данных The Eukaryotic Promoter Database. Для белка *FNDC5* существует два транскрипта и, соответственно, две промоторных области (таблица). Ранее установлено, что в промоторах различных генов предполагаемыми сайтами связывания для Lys-Glu является GCAG и CTGC [6], для Ala-Glu-Asp-Gly — ATTTC, GTTTC [6], а для Glu-Asp-Arg — CCTGC [5].

В первом транскрипте гена *FNDC5* выявлена одна зона связывания для пептида Glu-Asp-Arg и 10 — для пептида Lys-Glu. Во втором транскрипте гена *FNDC5* обнаружено 5 участков взаимодействия с пептидом Glu-Asp-Arg и 13 — с пептидом Lys-Glu. При этом сайты связывания в обеих промоторных зонах гена *FNDC5* для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly нами не обнаружены.

Полученные данные позволяют предполагать, что пептиды Glu-Asp-Arg и Lys-Glu проявляют свое геропротективное и увеличивающее устойчивость к физическим нагрузкам действие путем влияния на ген *FNDC5*, кодирующий образование гормона ирисина.

Не вызывает сомнений, что вилочковая железа, являющаяся центральным органом клеточного иммунитета, оказывает существенное влия-

ние на продолжительность жизни человека [7]. Не исключено, что это влияние может быть частично опосредовано воздействием ее пептидов на ген гормона ирисина, увеличивающего длину теломер. Однако пока это только гипотеза, требующая дальнейшего подтверждения.

Что касается другого геропротективного пептида — Ala-Glu-Asp-Gly, значительно увеличивающего продолжительность жизни и длину теломер, то его эффекты могут быть опосредованы через влияние на теломеразу, белок GDF11 и другие сигнальные молекулы — маркеры клеточного старения [12,13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов В.Г., Рыжак Г.А., Малинин В.В. и др. Цитогены. Биологически активные добавки к пище. СПб., 2011.
2. Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. // Успехи геронтол. 2013. Т. 26, № 4. С. 671-678.
3. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В. и др. Пептидная регуляция генома и старения. М., 2005.
4. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. // Успехи геронтол. 2014. Т. 27, № 3. С. 399-406.
5. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. и др. // Бюл. экспер. биол. 2014. Т. 157, № 1. С. 89-93.
6. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. и др. // Бюл. экспер. биол. 2012. Т. 154, № 9. С. 391-396.
7. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. // Biogerontology. 2010. Vol. 11, N 2. P. 139-149.
8. Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J. et al. // Nucleic Acids Res. 2009. Vol. 37, Suppl. 1 (Database issue), P. D26-D31. doi:10.1093/nar/gkn723.
9. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. // Nature. 2012. Vol. 481. P. 463-468.
10. Finelli C., Sommella L., Gioia S. et al. // Ageing Res. Rev. 2013. Vol. 12, N 4. P. 996-1004.
11. Kelly D.P. // Science. 2012. Vol. 336. P. 42-43.
12. Kuznik B.I., Lin'kova N.S., Tarnovskaia S.I., Khavinson V.Kh. // Adv. Gerontol. 2013. Vol. 26, N 1. P. 38-51.
13. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. // Cell. 2013. Vol. 153, N 4. P. 828-839.
14. Rana K.S., Arif M., Hill E.J. et al. // Age. 2014. Vol. 36, N 2. P. 995-1001.
15. Sanchis-Gomar F., Lippi G., Mayero S. et al. // J. Diabetes. 2012. Vol. 4, N 3. P. 196.

Получено 12.01.15