

СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ И АМИНОКИСЛОТ НА РОСТ ОРГАНОТИПИЧЕСКИХ КУЛЬТУР ТКАНЕЙ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ

Рыжак Г.А.¹, Чалисова Н.И.^{1,2}, Ивко О.М.¹, Гутоп Е.О.¹

¹АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, e-mail: ibg@gerontology.ru;

²ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Короткие пептиды и аминокислоты являются сигнальными молекулами, которые регулируют важнейшие физиологические процессы в организме человека и животных в норме и при патологии. Цель работы - исследование сочетанного действия коротких пептидов Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro и Lys-Glu-Asp и концевых аминокислот, которые имеются в составе указанных пептидов, на рост эксплантатов тканей коры головного мозга, сердца, печени, селезенки и сосудов животных молодого и старого возраста. При добавлении к эксплантатам концевых аминокислот, входящих в структуры пептидов Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro, усиливается стимулирующее действие пептидов на рост органотипических культур тканей коры головного мозга, селезенки, печени и сердца молодых крыс. Под действием пептидов индекс площади зоны роста эксплантатов указанных тканей повышается на 20-22%, тогда как при сочетанном действии пептидов и аминокислот этот показатель возрастает до 31-41%. В присутствии концевых аминокислот, содержащихся в коротких пептидах Lys-Glu-Asp-Ala и Glu-Asp-Pro, повышается стимулирующее действие пептидов на рост органотипических культур тканей печени и селезенки старых крыс. Под действием пептидов индекс площади зоны роста указанных тканей повышался на 16-19%, тогда как при сочетанном действии пептидов и аминокислот этот показатель возрастал до 41-45%. В органотипических культурах ткани сосудов молодых и старых животных пептид Lys-Glu-Asp и его сочетание с аспарагином в одинаковой степени стимулировали рост эксплантатов – на 61-74%. В органотипических культурах коры головного мозга, сердца и сосудов старых животных не выявлено отличий по влиянию на площадь зоны роста тканей при добавлении к пептидам аминокислот. Это может быть связано с тем, что указанные ткани менее восприимчивы к дополнительной стимуляции их пролиферативного потенциала под действием аминокислот. Исследованные сочетания коротких пептидов Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro с концевыми аминокислотами открывают перспективы для создания новых лекарственных препаратов, стимулирующих функции тканей коры головного мозга, селезенки, печени и сердца при патологических процессах, в том числе ассоциированных с возрастом.

Ключевые слова: короткие пептиды, аминокислоты, органотипическая культура ткани, старение.

COMBINED ACTION OF SHORT PEPTIDES AND AMINO ACIDS ON THE ORGANOTYPIC TISSUE CULTURES OF THE YOUNG AND OLD ANIMALS GROWTH

Ryzhak G.A.¹, Chalisova N.I.^{1,2}, Ivko O.M.¹, Gutop E.O.¹

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, e-mail: ibg@gerontology.ru;

²Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

Short peptides and amino acids are signal molecules, which regulate significant physiological processes in human and animal organism in the norm and pathology. The goal of work is to investigate combined activity of Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro and Lys-Glu-Asp short peptides and end amino acids in compositions of these peptides, on brain cortex, heart, liver, spleen and vessel organotypic tissue cells of young and old rats growth. In the presence of end amino acids in compositions of Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro peptides the growth of brain cortex, liver, spleen and heart tissues increased in cultures, obtained from young animals. Peptides increased the index of growth area of these tissues in 20-22% and combined of amino acids and peptides increased these values on 31-41%. In the presence of end amino acids in compositions of Lys-Glu-Asp-Ala и Glu-Asp-Pro peptides the growth of liver and spleen tissues increased in cultures, obtained from old animals. Peptides increased the index of growth area of these tissues in 16-19% and combined of amino acids and peptides increased these values on 41-45%. Lys-Glu-Asp peptides and its combined with asparagine equally stimulated vessel organotypic tissue cultures, obtained from young and old animals growth on 61-74%. It was not verified significant differences in the index of growth area in brain cortex, heart and liver of old animals after the adding amino acids and peptides in comparison with peptides. It is possible, that proliferative potential of these tissues is not sensitive to amino acids. Investigated combines of Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro short peptides with its end amino acids opened the new perspectives for creation of new substances, which can stimulate brain, heart, spleen and liver function

Одним из наиболее приоритетных направлений в клеточной биологии и молекулярной медицине является изучение механизмов эпигенетической регуляции функций органов и тканей на клеточном уровне. Сохранение гомеостаза и биологического единства организма на тканевом, субклеточном и клеточном уровне возможно за счет действия регуляторных белков и пептидов, реализующих многоступенчатое равновесное состояние между различными физиологическими процессами - пролиферацией, дифференцировкой, запрограммированной гибелью клеток. Многочисленные данные, описанные в этой области знаний, способствуют пониманию фундаментальных механизмов молекулярно-клеточного гомеостаза, обмена и воспроизведения генетической информации и позволяют экстраполировать эти заключения для поиска инновационных подходов к диагностике, профилактике и терапии заболеваний, а также повышения продолжительности жизни.

Перспективным и научно подтвержденным экспериментальным методом увеличения продолжительности и качества жизни может служить использование коротких геропротекторных пептидов, содержащих 2-4 аминокислотных остатка. Пептиды Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp-Lys, Lys-Glu активируют экспрессию мРНК генов роста, развития и дифференцировки культуры клеток растения табака (*Nicotiana tabacum*) [1]. У мутантной линии дрозофилы *agn^{ts3}* пептид Glu-Asp-Arg улучшает двигательную активность и процессы запоминания информации путем эпигенетического воздействия на экспрессию мРНК генов *limk1*, *rok*, *park*. Мутации в этих генах являются ключевыми факторами развития болезни Паркинсона. Введение пептидов Ala-Glu-Asp-Gly и Lys-Glu в культуру клеток эмбрионов сетчатки цыплят активирует дифференцировку различных типов нейронов и пигментного эпителия сетчатки глаза [2]. Наибольшее повышение продолжительности жизни животных на 42,3% было отмечено при введении пептида Ala-Glu-Asp-Gly. При применении ДНК-микрочиповой технологии был изучен эффект пептидов Lys-Glu, Glu-Trp, Ala-Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp-Pro на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышцей [3]. Пептиды Ala-Glu-Asp-Gly, Lys-Glu, Ala-Glu-Asp, Lys-Glu-Asp индуцируют нейрональную дифференцировку стволовых клеток тканей зуба человека (hPDLSCs) и являются перспективными для изучения в качестве модуляторов нейрогенеза [4]. Пептиды специфически регулируют экспрессию определенной группы генов и синтез соответствующих белков. У старых обезьян (*Macaca mulatta*) после инъекционного введения пептидов эпифиза выявлена нормализация уровня мелатонина и кортизола в крови [3]. Применение пептидов в различных экспериментальных моделях приводило к повышению/понижению экспрессии мРНК генов и нормализации синтеза белков,

кодируемых этими генами, что коррелировало с повышением функций различных органов и тканей и повышением продолжительности жизни.

Известно, что 20 кодируемых аминокислот, являющихся структурными элементами белков и пептидов, регулируют активность различных органов и тканей [5]. При уменьшении концентрации экстрацеллюлярного глутамина у клеток увеличивается восприимчивость к Fas-опосредованной запрограммированной клеточной гибели [6]. Этот эффект также может служить одной из причин дисфункции скелетных мышц [7]. В литературе описаны данные о регуляции пролиферации и запрограммированной гибели клеток под влиянием аминокислоты аргинина. Введение фермента, снижающего уровень аргинина за счет энзиматической деградации (аргиназы), в культуру нормальных клеток способствовало аресту клеточного цикла в фазах G0 и G1 с его последующей нормализацией. Следует отметить, что в иммортализованной клеточной культуре при введении аргинина способность клеток к пролиферации не восстанавливалась [8]. Лейцин, аминокислота с разветвленными боковыми радикалами, в диапазоне концентраций от 10^{-5} до 10^{-3} М повышал синтез ДНК и пролиферации гепатоцитов. Более того, лейцин повышал активность фермента S6-киназы 1 (S6K1) и эукариотического фактора инициации (eIF4E) [9]. Ранее нами было показано, что кодируемые аминокислоты активируют либо ингибируют пролиферацию и запрограммированную гибель клеток в эксплантатах тканей животных разного возраста [10].

Целью работы стало изучение совместного действия коротких пептидов Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro и Lys-Glu-Asp и концевых аминокислот, в структуре данных пептидов, на развитие эксплантатов тканей коры головного мозга, сердца, печени, селезенки и сосудов животных разного возраста.

Материал и методы исследования. В исследовании было использовано более 700 эксплантатов тканей селезенки, печени, сердца, коры головного мозга, 3-месячных (молодых) и 20-месячных (старых) крыс-самцов линии Вистар из коллекции лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Выделенные кусочки тканей диспергировали на более мелкие фрагменты размером 1 мм³. Эти фрагменты культивировали в чашках Петри в питательной среде, в состав которой входило 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной бычьей сыворотки. В культуральную среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед/мл) и антибиотик гентамицин в количестве 100 ед/мл. Все эксплантаты разделяли на 3 группы: 1 – контрольная, с 3 мл питательной среды, без добавления пептидов и аминокислот, 2 – в культуры вводили по 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией пептидов и 3 – в культуры вводили по 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией пептидов и аминокислот. Эксплантаты выращивали в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °С при 5%

CO₂ в течение 3 суток. После этого образцы культур изучали под фазово-контрастным микроскопом. Пептиды кортаген (Ala-Glu-Asp-Pro), кардиоген (Ala-Glu-Asp-Arg), ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala), кристаген (Glu-Asp-Pro), везуген (Lys-Glu-Asp) и добавляемые к ним аминокислоты (Sigma, США) добавляли в культуральную среду в конечных концентрациях 0,05 нг/мл. К пептиду Ala-Glu-Asp-Pro добавляли аминокислоту пролин (Pro), к пептиду Ala-Glu-Asp-Arg – аргинин (Arg), к пептиду Lys-Glu-Asp-Ala – аланин (Ala), к пептиду Glu-Asp-Pro - пролин (Pro), к пептиду Lys-Glu-Asp – аспарагин (Asp). Для изучения сочетанного действия пептидов и аминокислот были выбраны аминокислоты, содержащиеся на концах пептидов, т.к. в предварительных экспериментах именно они обладали наибольшей биологической активностью. На 3-и сутки выращивания вокруг эксплантатов появлялась зона роста, которая была образована пролиферирующими и выселяющими клетками фибробластоподобной морфологии. Для оценки зоны роста эксплантатов тканей использовали численный показатель – индекс площади зоны роста эксплантата (ИП). Рассчитывали среднее значение ИП по 15 эксплантатам. ИП рассчитывали, как отношение разницы площади всего эксплантата, совместно с периферической зоной роста, с вычетом центральной зоны, к площади центральной зоны эксплантата. ИП в группе «контроль» принимали равным 100%. ИП в исследуемой группе, с добавлением биологически активных веществ, выражали в процентах к контролю. Достоверность различий в группах оценивали по критерию Стьюдента в программе Statistica 7.0. Различия между группами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Действие сочетанного действия пептидов и аминокислот, входящих в их состав, на органотипические культуры тканей молодых животных. Пептид Ala-Glu-Asp-Pro повышал рост эксплантатов коры головного мозга на 22% ($n=15$, $p<0,05$) в сравнении с этим показателем в группе «контроль» ($n=14$). Пептид Ala-Glu-Asp-Pro и аминокислота пролин повышали ИП эксплантатов коры головного мозга на 38% ($n=15$, $p<0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Эффект сочетанного действия пептида Ala-Glu-Asp-Pro и пролина на рост органотипической культуры ткани коры головного мозга молодых крыс был больше на 16%, чем действие одного пептида (рис. 1).

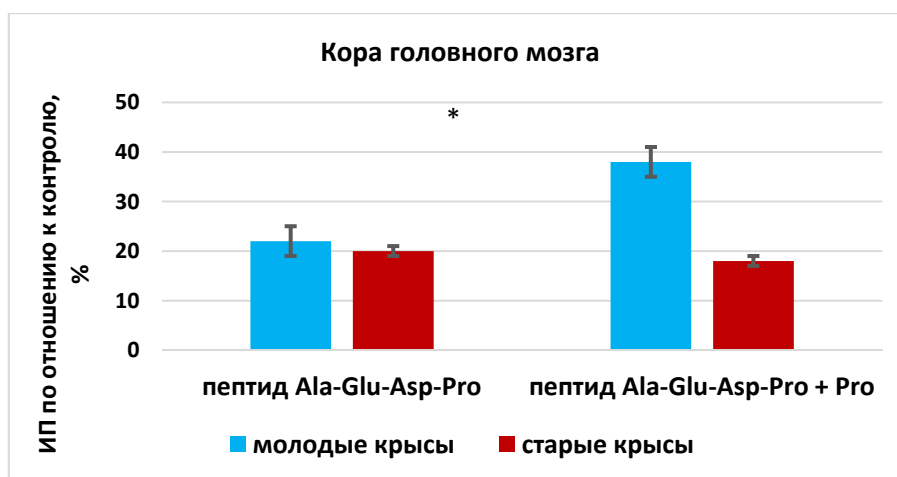


Рис. 1. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Pro и пролина (Pro) на рост органотипической культуры ткани коры головного мозга молодых и старых крыс
* - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе «пептид Ala-Glu-Asp-Pro»

В присутствии пептида Ala-Glu-Asp-Arg происходила стимуляция роста органотипической культуры ткани сердца на 20% ($n=13$, $p < 0,05$), по сравнению с этим показателем в группе «контроль» ($n=15$). При культивировании фрагментов сердца в присутствии пептида Ala-Glu-Asp-Arg и аргинина выявлено статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 41% ($n=13$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Эффект сочетанного действия пептида Ala-Glu-Asp-Arg и аргинина на рост органотипической культуры ткани сердца молодых крыс был больше на 21%, чем действие одного пептида (рис. 2).

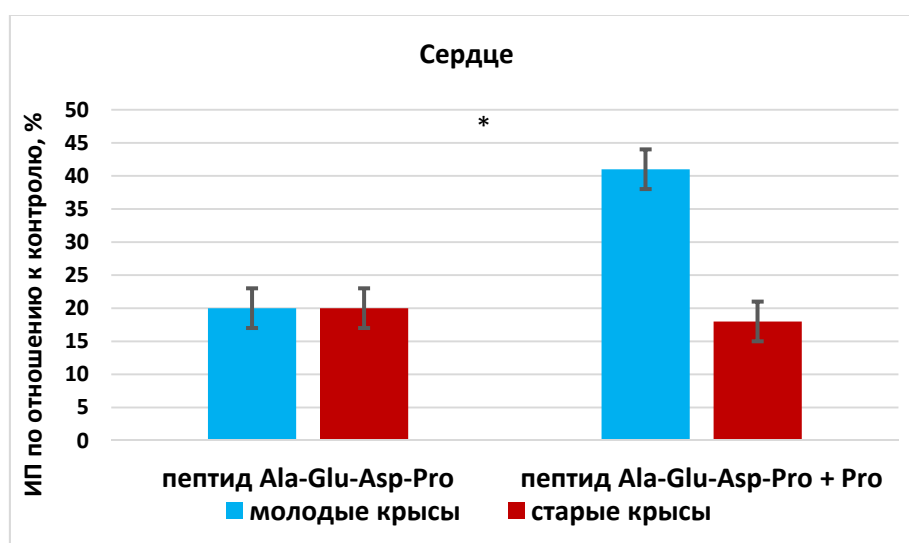


Рис. 2. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Arg и аргинина (Arg) на рост органотипической культуры ткани сердца молодых и старых крыс

* - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе

«пептид *Ala-Glu-Asp-Arg*»

Пептид *Lys-Glu-Asp-Ala* стимулировал рост эксплантатов печени на 20% ($n=15$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» ($n=13$). При культивировании фрагментов печени в присутствии пептида *Lys-Glu-Asp-Ala* и аланина происходило статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 35% ($n=14$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Эффект сочетанного действия пептида *Lys-Glu-Asp-Ala* и аланина на рост органотипической культуры ткани печени молодых крыс был больше на 15%, чем действие одного пептида (рис. 3).

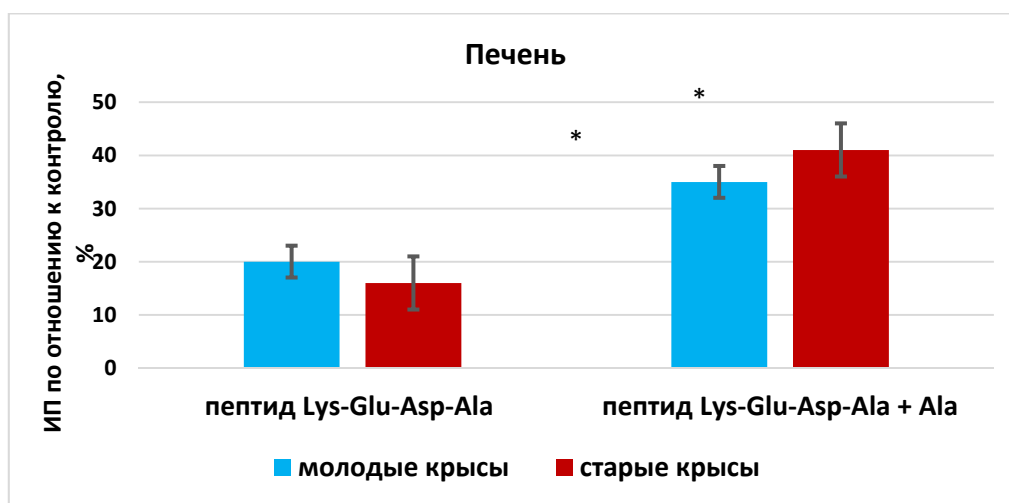


Рис. 3. Влияние пептида *Lys-Glu-Asp-Ala* и аланина (*Ala*) на рост органотипической культуры ткани печени молодых и старых крыс

* - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе

«пептид *Lys-Glu-Asp-Ala*»

В присутствии пептида *Glu-Asp-Pro* происходила стимуляция роста органотипической культуры селезенки на 22% ($n=13$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» ($n=13$). При культивировании фрагментов селезенки в присутствии пептида *Glu-Asp-Pro* и пролина установлено статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 31% ($n=12$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Эффект сочетанного действия *Glu-Asp-Pro* и пролина на рост органотипической культуры ткани селезенки молодых крыс был больше на 9%, чем действие одного пептида (рис. 4).

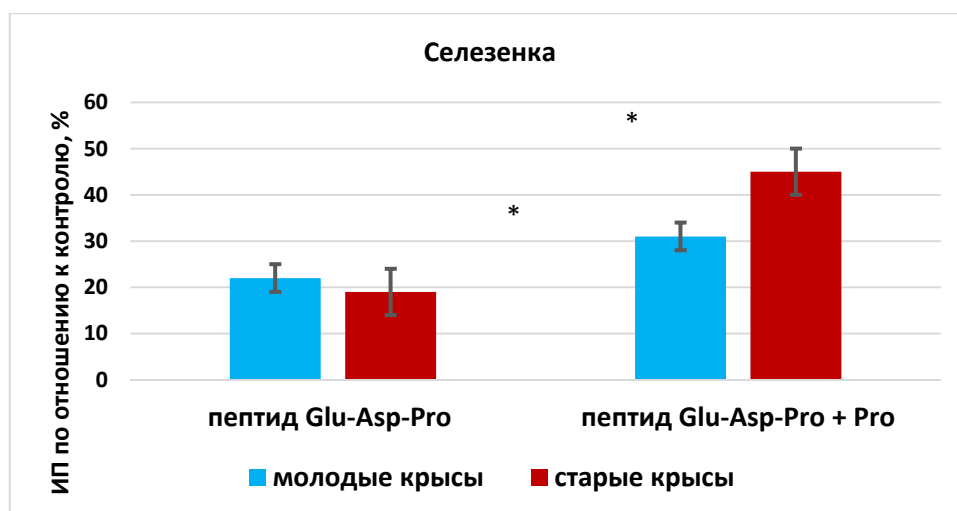


Рис. 4. Влияние пептида Glu-Asp-Pro и пролина (Pro) на рост органотипической культуры ткани селезенки молодых и старых крыс

* - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе «пептид Glu-Asp-Pro»

Пептид Lys-Glu-Asp стимулировал рост эксплантатов сосудов на 61% ($n=15$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» ($n=13$). При культивировании фрагментов сосудов в присутствии пептида Lys-Glu-Asp и аспарагина происходило статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 74% ($n=12$, $p < 0,05$) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Эффекты сочетанного действия Lys-Glu-Asp и аспарагина на рост органотипической культуры ткани сосудов молодых крыс достоверно не отличались от действия одного пептида (рис. 5).

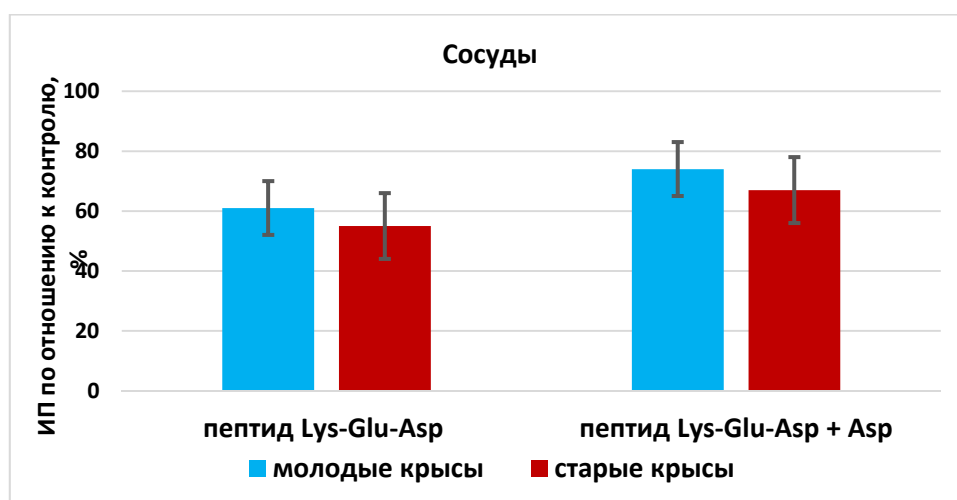


Рис. 5. Влияние пептида Lys-Glu-Asp и аспарагина (Asp) на рост органотипической культуры ткани сосудов молодых и старых крыс

Влияние сочетанного действия пептидов и аминокислот, входящих в их состав, на

органотипические культуры тканей старых животных. Пептид Ala-Glu-Asp-Pro стимулировал рост эксплантатов коры головного мозга на 20% (n=16, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» (n=15). При культивировании фрагментов коры головного мозга в присутствии пептида Ala-Glu-Asp-Pro и пролина наблюдалось статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 18% (n=16, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Таким образом, пептид Ala-Glu-Asp-Pro и сочетание этого пептида с пролином оказывали одинаковый стимулирующий эффект на рост эксплантатов коры головного мозга старых животных (рис. 1).

В присутствии пептида Ala-Glu-Asp-Arg происходила стимуляция роста органотипической культуры ткани сердца на 21% (n=17, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» (n=14). При культивировании фрагментов сердца в присутствии пептида Ala-Glu-Asp-Arg и аргинина выявлено статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 19% (n=16, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Пептид Ala-Glu-Asp-Arg и сочетание этого пептида с аргинином оказывали одинаковый стимулирующий эффект на рост эксплантатов сердца старых крыс (рис. 2).

Пептид Lys-Glu-Asp-Ala стимулировал рост эксплантатов печени на 16% (n=18, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» (n=15). При культивировании фрагментов печени в присутствии пептида Lys-Glu-Asp-Ala и аланина происходило статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 41% (n=18, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Увеличение ИП при сочетанном действии тетрапептида и аланина превосходило ИП при действии одного пептида Lys-Glu-Asp-Ala на 25% (рис. 3).

В присутствии пептида Glu-Asp-Pro происходила стимуляция роста ткани селезенки на 19% (n=15, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» (n=15). При культивировании фрагментов селезенки в присутствии пептида Glu-Asp-Pro и пролина установлено статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 45% (n=15, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Увеличение ИП при сочетанном действии трипептида и пролина превосходило ИП при действии пептида Glu-Asp-Pro на 24% (рис. 4).

Пептид Lys-Glu-Asp стимулировал рост эксплантатов сосудов на 55% (n=16, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль» (n=16). При культивировании фрагментов сосудов в присутствии пептида Lys-Glu-Asp и аспарагина происходило статистически значимое увеличение ИП эксплантатов на 67% (n=15, p <0,05) по сравнению с этим показателем в группе «контроль». Таким образом, пептид Lys-Glu-Asp и сочетание

этого пептида с аспарагином оказывали стимулирующий эффект на рост эксплантатов сосудов старых животных, статистически не различавшийся (рис. 5).

Заключение. В присутствии концевых аминокислот, содержащихся в пептидах Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro, усиливается стимулирующее действие пептидов на рост эксплантатов коры головного мозга, селезенки, печени и сердца молодых животных. Под действием пептидов ИП зоны роста указанных тканей повышался на 20-22%, тогда как при сочетанном действии пептидов и аминокислот этот показатель возрастал до 31-41%.

В присутствии концевых аминокислот, содержащихся в коротких пептидах Lys-Glu-Asp-Ala и Glu-Asp-Pro, повышается стимулирующее действие пептидов на рост органотипических культур тканей печени и селезенки старых крыс. Под действием пептидов ИП зоны роста указанных тканей повышался на 16-19%, тогда как при сочетанном действии пептидов и аминокислот этот показатель возрастал до 41-45%. Можно полагать, что при одновременном воздействии пептидов Lys-Glu-Asp-Ala и Glu-Asp-Pro и их концевой аминокислоты на ткани печени и селезенки старых крыс происходит суммирование эффектов этих двух биологически активных молекул. При этом в органотипических культурах коры головного мозга, сердца и сосудов старых животных не выявлено отличий по влиянию на площадь зоны роста тканей при добавлении к пептидам аминокислот. Это может быть связано с тем, что ткани коры головного мозга, сосудов и сердца менее восприимчивы к дополнительной стимуляции их пролиферативного потенциала под действием аминокислот.

В органотипических культурах ткани сосудов молодых и старых животных пептид Lys-Glu-Asp и его сочетание с аспарагином в одинаковой степени стимулировали рост эксплантатов – на 61-74%. Вероятно, отсутствие различий между действием пептида Lys-Glu-Asp и его сочетания с аминокислотой на рост органотипической культуры тканей сосудов связано с исходно высокой биологической активностью пептида.

Стимулирующее влияние сочетаний коротких пептидов с аминокислотами может быть обусловлено тем, что короткие пептиды могут проникать в цитоплазму и ядро клетки и связываться с ДНК. В то же время кодируемые аминокислоты обладают способностью регулировать специфические гены на транскрипционном и трансляционном уровнях, что способствует регуляции метаболизма клетки [11; 12].

Исследованные сочетания коротких пептидов Ala-Glu-Asp-Pro, Ala-Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp-Ala, Glu-Asp-Pro с концевыми аминокислотами открывают перспективы для создания новых лекарственных препаратов, стимулирующих функции тканей коры головного мозга, селезенки, печени и сердца при патологических процессах, в том числе

ассоциированных с возрастом.

Список литературы

1. Федореева Л.И., Диловарова Т.А., Ашапкин В.В., Мартиросян Ю.Ц., Хавинсон В.Х., Харченко П.Н., Ванюшин Б.Ф. Короткие экзогенные пептиды регулируют экспрессию генов семейств CLE, KNOX1 и GRF у *Nicotiana tabacum* // Биохимия. 2017. Т. 82. Вып. 4. С. 700-709.
2. Хавинсон В.Х., Проняева В.Е., Линькова Н.С., Трофимова С.В. Пептидергическая регуляция дифференцировки эмбриональных клеток сетчатки // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2013. № 1. С. 57-60.
3. Anisimov V.N., Khavinson V.K. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*. 2010. Vol. 11. No 2. P. 139-149.
4. Caputi S., Trubiani O., Bruna S., Trofimova S., Diomedede F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2019. Vol. 33. P. 1-12.
5. Bourgoin-Voillard S., Goron A., Seve M., Moinard C. Regulation of the proteome by amino acids. *Proteomics*. 2016. Vol. 16. No 5. P. 831-846.
6. Oehler R., Roth E. Regulative capacity of glutamine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2003. Vol. 6. No 3. P. 277-282.
7. Roth E., Oehler R. Hypothesis: Muscular glutamine deficiency in sepsis--a necessary step for a hibernation-like state? *Nutrition*. 2010. Vol. 26. No 5. P. 571-574.
8. Philip R., Campbell E., Wheatley D.N. Arginine deprivation, growth inhibition and tumour cell death: 2. Enzymatic degradation of arginine in normal and malignant cell cultures. *Brit. J. Cancer*. 2003. Vol. 88. No 4. P. 613-623.
9. Kimura M., Ogihara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 510. No 3. P. 167-180.
10. Чалисова Н.И., Концевая Е.А., Линькова Н.С., Проняева В.Е., Червякова Н.А., Умнов Р.С., Бенберин В.В., Хавинсон В.Х. Биологическая активность аминокислот в органотипических культурах тканей // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2013. № 2. С. 224-228.
11. Brasse-Lagnel C., Lavoigne A., Husson A. Control of mammalian gene expression by amino acids, especially glutamine. *Febs J.* 2009. Vol. 276. P. 1826-1844.
12. Bruhat Y., Cherasse Y., Maurin A. ATF2 is required for amino acid-regulated transcription by

orchestrating specific histone acetylation. *Nucleic Acids Res.* 2007. Vol. 35. P. 1312-1321.