



# О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий

И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>✉1</sup>, О.В. Тихонова<sup>2</sup>, А.Г. Чучалин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ), начало изучения которых было положено научной школой В.П. Филатова, в настоящее время исследуются посредством современных протеомных технологий. ГПЧ представляют собой перспективное средство для поддержания функции митохондрий и регенерации тканей и органов с высоким содержанием митохондрий (печени, сердечной мышцы, скелетной мускулатуры и др.). Молекулярные механизмы действия ГПЧ практически не изучены.

**Цель.** Идентификация в составе ГПЧ (Лаеннек, Japan Bioproducts) пептидов, поддерживающих функционирование митохондрий.

**Материалы и методы.** Данные об химической структуре пептидов собирали посредством масс-спектрометрического эксперимента. Затем для установления аминокислотных последовательностей пептидов применены алгоритмы *de novo* секвенирования пептидов, основанные на математической теории топологического и метрического анализа хемографов. Биоинформационный анализ пептидного состава ГПЧ осуществлен посредством интегрального метода аннотации белков.

**Результаты.** Идентифицированы и описаны биологические функции 41 пептида в составе ГПЧ. Среди целевых белков, активность которых регулируется выявленными пептидами и существенно влияет на функцию митохондрий, представлены каспазы (CASP1, CASP3, CASP4) и другие белки регуляции апоптоза (BCL2, CANPL1, PPARA), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK1, MAPK3, MAPK4, MAPK8, MAPK9, MAPK10, MAPK14), киназы каскада AKT1/GSK3B/MTOR и ряд других целевых белков (рецептор ADGRG6, ингибитор киназы IKKε ядерного фактора каппа-би (NF-κB), пируватдегидрогеназы 2/3/4, НАД-зависимая деацетилаза сиртуин SIRT1, киназа ULK1).

**Заключение.** Установлены пептиды ГПЧ, способствующие торможению формирования митохондриальной поры, апоптоза и избыточной аутофагии митохондрий в условиях оксидативного/токсического стресса, хронического воспаления и/или гиперинсулинемии.

**Ключевые слова:** митохондриальная недостаточность, гидролизат плаценты человека, Лаеннек, коморбидные состояния, биоинформатика, топологический анализ данных

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Чучалин А.Г. О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий. Терапевтический архив. 2023;95(12): . DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202494

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Практика «тканевой терапии», осуществляемая в течение многих лет научной школой В.П. Филатова, привела к формированию учения о «биогенных стимуляторах» – действующих начал тканевых экстрактов [1]. Несмотря на обширный клинический опыт тканевой терапии в России и за рубежом, химическая природа биогенных стимуляторов в составе гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) и молекулярные механизмы их действия долгое время оставались недостаточно изученными. Современные подходы к исследованию тканевых экстрактов (прежде всего протеомные) позволяют детально внести искомую ясность в учение о биогенных стимуляторах, входящих в состав ГПЧ [2].

ГПЧ содержат мультитаргетные молекулы-модуляторы биологических процессов в организме человека – низко-

молекулярные пептиды, микроэлементы, витамины, стероиды и др. Фундаментальные исследования пептидного, микроэлементного, витаминного состава ГПЧ позволили охарактеризовать степень фармацевтической стандартизации ГПЧ и одновременно сформулировать механизмы фармакологического действия ГПЧ (гепатопротекторного, противовоспалительного, иммуномодулирующего, противовирусного и др.) на молекулярном уровне [2].

Одним из интересных эффектов ГПЧ является их воздействие на функции митохондрий – внутриклеточных органелл, осуществляющие выработку 90% молекул аденозинтрифосфата посредством цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Нарушения синтеза аденозинтрифосфата определяет развитие различных заболеваний. Чаще всего метаболизм митохондрий нарушается вследствие следующих

## Информация об авторах / Information about the authors

**Громова Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SCOPUS ID: 7003589812

**Торшин Иван Юрьевич** – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, старш. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998

**Тихонова Ольга Валентиновна** – канд. биол. наук, рук. Центра Коллективного пользования «Протеом человека» ФГБНУ «НИИБМХ им. В.Н. Ореховича». ORCID: 0000-0002-2810-566X

**Чучалин Александр Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та, председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 0000-0002-6808-5528

**Olga A. Gromova.** E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SCOPUS ID: 7003589812

**Ivan Yu. Torshin.** ORCID: 0000-0002-2659-7998

**Olga V. Tikhonova.** ORCID: 0000-0002-2810-566X

**Alexander G. Chuchalin.** EORCID: 0000-0002-6808-5528

## Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning

Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Olga A. Gromova<sup>✉1</sup>, Olga V. Tikhonova<sup>2</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Computer Science and Control, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia;

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

### Abstract

**Background.** Human placenta hydrolysates (HPH), the study of which was initiated by the scientific school of Vladimir P. Filatov, are currently being investigated using modern proteomic technologies. HSP is a promising tool for maintaining the function of mitochondria and regenerating tissues and organs with a high content of mitochondria (liver, heart muscle, skeletal muscles, etc.). The molecular mechanisms of action of HSP are practically not studied.

**Aim.** Identification of mitochondrial support mitochondrial function-supporting peptides in HSP (Laennec, produced by Japan Bioproducts).

**Materials and methods.** Data on the chemical structure of the peptides were collected through a mass spectrometric experiment. Then, to establish the amino acid sequences of the peptides, *de novo* peptide sequencing algorithms based on the mathematical theory of topological and metric analysis of chemographs were applied. Bioinformatic analysis of the peptide composition of HSP was carried out using the integral protein annotation method.

**Results.** The biological functions of 41 peptides in the composition of HLP have been identified and described. Among the target proteins, the activity of which is regulated by the identified peptides and significantly affects the function of mitochondria, are caspases (CASP1, CASP3, CASP4) and other proteins regulating apoptosis (BCL2, CANPL1, PPARA), MAP kinases (MAPK1, MAPK3, MAPK4, MAPK8, MAPK9, MAPK10, MAPK14), AKT1/GSK3B/MTOR cascade kinases, and a number of other target proteins (ADGRG6 receptor, inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase IKKE, pyruvate dehydrogenase 2/3/4, SIRT1 sirtuin deacetylase, ULK1 kinase).

**Conclusion.** HLP peptides have been identified that promote inhibition of mitochondrial pore formation, apoptosis, and excessive mitochondrial autophagy under conditions of oxidative/toxic stress, chronic inflammation, and/or hyperinsulinemia.

**Keywords:** mitochondrial deficiency, human placenta hydrolysate, Laennec, comorbid conditions, bioinformatics, topological data analysis

**For citation:** Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Chuchalin AG. On the molecular mechanisms of the effect of peptides of the standardized placental hydrolysate on the functioning of mitochondria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11): . DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202494

факторов: 1) нутриентных дефицитов (витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, липоевой кислоты, кофермента Q10, микроэлементов железа, магния, марганца, цинка и др.); 2) окислительного повреждения активными формами кислорода (супероксидом, перекисью водорода и др.) при недостаточной активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз Mn, Cu/Zn, глутатионпероксидазы, пероксидазы III [3]; 3) повышенных уровней медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$  и др.); 4) гипергликемии. В результате формируется весьма широкий круг патологий (табл. 1).

Дифференциальная диагностика наличия митохондриального компонента в патофизиологии заболеваний (см. табл. 1) осуществляется посредством анализа содержания органических кислот в моче и по оценке антиоксидантного статуса крови. Крупномасштабные клинические исследования и метаанализы подтвердили, что митохондриальная дисфункция (МД) ассоциирована не только с мышечной астенией, но со смертностью от острого респираторного дистресс-синдрома [4], патофизиологией нейropsychических и когнитивных нарушений центральной нервной системы [5], в том числе расстройств аутистического спектра [6], биполярного расстройства [7], болезни Альцгеймера [8] и др. Вследствие антиоксидантного, противовоспалительного, антиастенического и регенераторного действий перспективно исследовать свойства ГПЧ в терапии МД.

**Целью настоящего исследования** являлось нахождение в составе ГПЧ пептидов, поддерживающих функционирование митохондрий.

### Материалы и методы

Методы протеомного анализа пептидных препаратов описаны в работах [10, 11]. Вкратце анализ пептидного состава ГПЧ Лаеннек включил 4 этапа: 1) очистка препарата; 2) хроматографическое разделение пептидов; 3) определе-

ние многомерного масс-спектра пептидной фракции; 4) секвенирование *de novo* выделенных пептидов.

Очистка препарата состояла в отделении липидной фракции и обессоливании. Пептиды в составе выделенной пептидной фракции разделялись с использованием параллельной системы хроматографического разделения пептидов UltiMate™ 3000 RSLCnano-system (Thermo Fisher Scientific Dionex) и хроматографической колонки-ловушки Acclaim™ PepMap™ (Thermo Scientific, Германия). Масс-спектрометрический анализ осуществляли с использованием масс-спектрометра Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific).

Для получения более подробной информации об аминокислотных последовательностях пептидов нами разработан комплекс программ DNVSEQP для проведения секвенирования *de novo* пептидов аминокислотных последовательностей на основании масс-спектрометрических данных. Данные программы основаны на применении математических теорий метрического анализа [12], топологического [13], комбинаторного [14] анализа данных, классификации значений признаков [15], теории анализа хемографов [16] к задачам идентификации аминокислотных последовательностей и химических молекул. Биоинформационный анализ пептидного состава ГПЧ (включая информацию о сайтах фосфорилирования, протеолиза и др.) осуществлялся посредством ранее описанного и многократно апробированного метода интегральной аннотации белков [17].

### Результаты

Для 12 образцов ГПЧ Лаеннека проведено 20 протеомных экспериментов, в результате которых найдено 95 290 откликов в координатах «молекулярная масса – хроматографическое время удержания». При проведении *de novo* секвенирования идентифицированы последовательности 293 452 возможных пептидов, а 55 434 из 293 452 последова-

**Таблица 1. Признаки, симптомы и болезни, ассоциированные с МД****Table 1. Signs, symptoms and diseases associated with mitochondrial dysfunction**

Система органов	Симптоматика/патология
Мышцы	Гипотония, астения, судороги, мышечная боль, птоз, офтальмоплегия
Сердце	Нарушения проводимости сердца, кардиомиопатия
Головной мозг	Задержка развития, умственная отсталость, аутизм, атипичный церебральный паралич, атипичские мигрени, инсульт
Периферическая нервная система	Нейропатия, астения, гастроинтестинальный рефлюкс, запор, псевдонепроходимость кишечника, нарушения терморегуляции, респираторные проблемы
Органы зрения	Оптическая нейропатия, пигментный ретинит
Органы слуха	Нейросенсорная потеря слуха
Почки	Дисфункция проксимальных почечных канальцев, потери белка, магния, фосфора, кальция и других электролитов
Печень	Гипогликемия, нарушение глюконеогенеза, неалкогольные повреждение печени
Поджелудочная железа	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, инсулин-резистентность

**Таблица 2. Пептидные фрагменты, найденные в составе Лаеннека посредством секвенирования *de novo*, которые могут влиять на функционирование митохондрий в разных типах клеток\*****Table 2. Peptide fragments found in the Laennec formulation using *de novo* sequencing that may affect mitochondria functioning in various cell types\***

Встречаемость, %**	Пептид Лаеннека	Фрагмент белка протеома	Ген	Белок протеома	Функция пептида
14	GVLMDL	GVLMDL	ADGRG6	Адгезионный G-белковый рецептор G6	ADGRG6
14	VGDELD	IGDELD	BAX	Регулятор апоптоза BAX	Bcl-2
14	RFLEQLG	RFLAQLG	BP1	Белок BP	Bcl-2
14	LAHFGEK	LAHLGEK	BCL2L13	Bcl-2-подобный белок 13	Bcl-2, CASP3
33	EVYG	EVYG	SPTAN1	Спектрин α1	CANPL1
39	FLTD	FLTD	GSDMD	Гасдермин-Д	CASP1/4
39	PPYA	PPYA	MARK2	Протеинкиназа MARK2	GSK3β
100	RGLGPG	RGLGPG	SFPQ	Пролин-глутаминовый фактор сплайсинга	GSK3β
44	YLDS	YLDS	CTNNB1	Катенин β1	GSK3β
39	ASANF	ASANF	CEACAM8	Молекула адгезии клеток-8	GSK3β
22	LPSGLL	LPSGLL	CCNE1	G1/S-специфический циклин-E1	GSK3β
22	PAGEPGL	PPGEPGL	BCAM	Молекула адгезии базальных клеток	GSK3β
17	LNVLFG	LNVLFG	CEACAM8	Молекула адгезии клеток-8	GSK3β
44	TGYV	TGYV	MAPK14	Митоген-активируемая протеинкиназа 14	MAP2K3, 2K4/2K6
39	FVTD	FVTD	NR2C1	Внутриядерный рецептор 2C1	MAPK1
39	TPLF	TPLF	RSPH3	Белок RSPH3	MAPK1

тельностью пептидов идентифицированы для более чем одного образца ГПЧ. В результате биоинформационного анализа 55 434 пептидов выявлен 41 пептид протяженностью 4–8 аминокислот. Каждый из этих пептидов вносит определенный вклад в поддержку функции митохондрий (табл. 2).

Митохондриально-протекторные свойства большинства пептидных фрагментов изученного ГПЧ обусловлен торможением апоптоза – программируемой гибели клеток, которая обязательно включает в себя деструкцию митохондрий посредством «митохондриальных пор» (белковых комплексов мембраны митохондрий, нарушающих ее целостность). В состав митохондриальных пор входят белки TSPO (периферический бензодиазепиновый рецептор), циклофилин-D и др. [18, 19]. Ингибирование процессов, приводящих к формированию пор митохондрий, существенно снижает апоптоз [20]. В табл. 3 суммирована информация о 23 целевых белках, с которыми взаимодействуют пептидные фрагменты, перечисленные в табл. 2: каспазах, MAPK, киназах каскада AKT1/GSK3B/MTOR и др.

Далее рассмотрена регуляция пептидами ГПЧ Лаеннек активности каспаз и других белков-эффекторов апоптоза, MAPK, AKT1-киназы и связанных с ней киназ mTOR и GSK3B, а также других целевых белков, активность которых влияет на функционирование митохондрий.

### **Ингибирование пептидами Лаеннека каспаз и других белков-эффекторов апоптоза**

Цистеиновые протеазы с общим названием «каспазы» составляют центральный механизм реализации апоптоза. Активация каспазы-1 стимулирует развитие МД [21], а каспаза-4 активирует пироптоз (программируемая некротическая гибель клеток) и формирование митохондриальной поры [22]. Каспаза-8 расщепляет и активирует каспазы 3/4/6/7/9/10 [23], индуцируя митохондриальный апоптоз

**Таблица 2. Пептидные фрагменты, найденные в составе Лаеннека посредством секвенирования *de novo*, которые могут влиять на функционирование митохондрий в разных типах клеток\* (Окончание)****Table 2. Peptide fragments found in the Laennec formulation using *de novo* sequencing that may affect mitochondria functioning in various cell types\* (End)**

33	VDGLGT	VDGLST	<i>ELK1</i>	Белок, содержащий домен ETS	MAPK1
28	LCQF	LCQF	<i>DUSP16</i>	Протеинфосфатаза-16 двойной специфичности	MAPK1
11	TEYV	TEYV	<i>MAPK1</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 1	MAPK1, MAP2K2
43	LLGPFS	LLSPFS	<i>GRB10</i>	Белок-10 рецептора фактора роста	MAPK1/3
14	LPGPLNP	LPGPLSP	<i>MYOCD</i>	Миокардин	MAPK1/3
78	GPLYPT	GPFYPT	<i>MCTS1</i>	Белок MCTS1	MAPK1/3
56	PGPLNP	PGPLSP	<i>MYOCD</i>	Миокардин	MAPK1/3
14	PAGLPQ	PAALPQ	<i>RPS6KA5</i>	Киназа $\alpha$ -5 рибосомального белка S6	MAPK1/3/14
61	PAPALPQ	PA-ALPQ	<i>RPS6KA5</i>	Рибосомная протеинкиназа S6 $\alpha$ -5	MAPK1/3/14
39	NPLM	NPLM	<i>RPS6KA5</i>	Рибосомная протеинкиназа S6 $\alpha$ -5	MAPK1/3/14
11	DAGVTP	DAAVTP	<i>APP</i>	Белок $\beta$ -амилоида A4	MAPK10
33	FVPPVV	FTPPVV	<i>SMAD2</i>	Сигнальный белок SMAD2	MAPK3
57	AASGPAG	AASSPAG	<i>SIRT1</i>	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	MAPK8
44	FGLGAP	FGLGSP	<i>NFATC4</i>	Ядерный фактор-4 активированных Т-клеток	MAPK8/9
22	PGGALF	PGGTLF	<i>EIF4EBP1</i>	Фактор инициации трансляции EIF4EBP1	MTOR
33	FPQF	FPQF	<i>AKT1</i>	RAC $\alpha$ протеинкиназа	MTOR, IKKE
14	PGVSCR	PGVSYR	<i>PDHA1</i>	Субъединица E1 $\alpha$ пироватдегидрогеназы	PDK1/3/4/4
43	SENALVA	SENSLVA	<i>GRB10</i>	Белок-10 рецептора фактора роста	PKB/AKT1
71	FAQPGL	FSQPGL	<i>TBC1D1</i>	Белок TBC1D1	PKB/AKT1
43	SFPQPG	SFSQPG	<i>TBC1D1</i>	Белок TBC1D1	PKB/AKT1
33	GAGGFG	GTGGFG	<i>CHUK</i>	Ингибитор $\alpha$ -киназы NF- $\kappa$ B	PKB/AKT1
29	GLPTLL	GLPNLL	<i>CHD9</i>	ДНК-геликаза-связывающий белок 9	PPARA
57	EDLGPLL	ESLGPLL	<i>NCOA1</i>	Коактиватор ядерных рецепторов 1	PPARA
14	PTTEAQG	PTQEAQG	<i>CCAR2</i>	Белок-регулятор-2 клеточного цикла и апоптоза	SIRT1
14	LLVPGDF	LLVPSDF	<i>CCAR2</i>	Белок-регулятор-2 клеточного цикла и апоптоза	SIRT1
100	LLKDLL	LLKELL	<i>FOXO1</i>	Транскрипционный регулятор FOXO1	SIRT1
39	PGLLDEL	PGLLKEL	<i>FOXO1</i>	Транскрипционный регулятор FOXO1	SIRT1
22	HHLTRP	HHLTRP	<i>PRKAA1</i>	5'-AMP-активируемая протеинкиназа $\alpha$ -1	ULK1

\*Приведены аминокислотные последовательности пептидов, закодированные в стандартном 20-буквенном формате.

\*\*Встречаемость пептида в исследованных образцах Лаеннека (процент протеомных экспериментов, в которых был найден соответствующий пептид). Пептиды упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов целевых белков (расшифровка этих аббревиатур – в табл. 3).

при посредстве MAPK 8/9/10 [24]. Каспаза-3 активируется каспазами 8/9/10, после чего расщепляет и активирует другие каспазы. Каспаза-9 играет существенную роль в деполаризации митохондриальной мембраны [25] и вызывает разрушение митохондрий посредством расщепления антиапоптотических белков BCL-2 [26].

В составе ГПЧ Лаеннек найдены 2 пептида, которые могут ингибировать каспазы 1, 3, 4 – гептапептид LANFGEK и тетрапептид ГПЧ FLTD (рис. 1, а). Пептид ГПЧ FLTD соответствует пептиду FLTD 272–275 белка гасдермина-Д, который находится на левой границе сайта 275–276, расщепляемого провоспалительными каспазами CASP1 и CASP4 и может ингибировать пироптоз, индуцированный бактери-

альными липополисахаридами. В ГПЧ найдены 3 пептида VGDELD, LANFGEK, RFLEQLG, являющихся фрагментами мотива «ВНЗ», который может подавлять каспазы через взаимодействия с белком-регулятором апоптоза Bcl-2 [27].

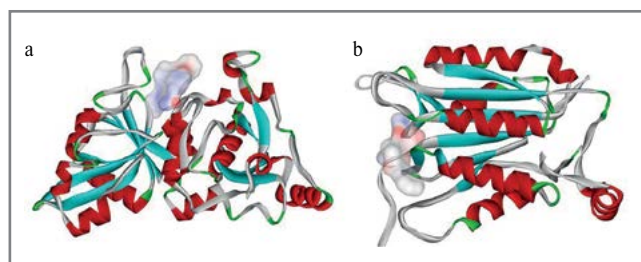
В составе ГПЧ найден пептид, ингибирующий кальпаин-1 ( $\mu$ -кальпаин, ген *CANPL1*, см. рис. 1, б) – тиолпротеазу, что катализирует протеолиз субстратов передачи апоптотических сигналов, который открывает митохондриальные поры при ишемии-реперфузии [28, 29]. Пептид EVYG, соответствующий пептиду EVYG 1174–1177 белка SPTAN1, содержит сайт 1176–1177, специфически расщепляемый  $\mu$ -кальпаином, так что данный пептид – ингибитор  $\mu$ -кальпаина.



**Таблица 3. Таргетные белки, которые могут регулироваться пептидными фрагментами в составе Лаеннека и влиять на функцию митохондрий\*****Table 3. Target proteins that can be regulated by peptide fragments in Laennec and affect mitochondrial function\***

Ген	Таргетный белок	Функция белка
<i>ADGRG6</i>	Адгезионный G-белковый рецептор G6	Активация митохондрий
<i>AKT1</i>	Протеинкиназа В (PKB, Akt, RAC-ПКα)	Регулирует метаболизм, деление и выживание клеток
<i>BCL2</i>	Белок Bcl-2	Антиапоптотический белок
<i>CANPL1</i>	Кальпаин-1 (μ-кальпаин)	Протеолиз субстратов, передающих сигналы апоптоза
<i>CASP1</i>	Каспаза-1 (β-конвертаза интерлейкина-1 – ИЛ-1)	Расщепляет ИЛ-1β, способствует апоптозу
<i>CASP3</i>	Каспаза-3	Инициация апоптоза
<i>CASP4</i>	Каспаза-4	Активация CASP1, пироптоз, апоптоз, вызванный стрессом
<i>GSK3B</i>	Киназа гликогенсинтазы-3β (GSK-3β)	Гомеостаз глюкозы, передача сигналов Wnt, ответ на ФНО-α
<i>IKKE</i>	Ингибитор NF-κB киназы эpsilon	Передача сигналов от ФНО-α, ИЛ-1β и других провоспалительных цитокинов
<i>MAPK1/3</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 1 ERK-1/2	Регулируют транскрипцию, трансляцию и перестройку цитоскелета
<i>MAPK4</i>	Митоген-активируемая киназа-4	Компонент сигнального пути SAP/JNK, активируемого стрессом
<i>MAPK 8/9/10</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа SAPK JNK1/2/3	Фосфорилируют факторы транскрипции типа «AP-1» (JUN, JDP2, ATF2), способствуют апоптозу, сигнальный путь от провоспалительных рецепторов
<i>MAPK14</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 14 (CSBP, SAPK2a, p38-MAPK)	Проапоптотический и провоспалительный белок, активируется в ответ на клеточный стресс
<i>MTOR</i>	Протеинкиназа mTOR (белок-1 рапамицина)	Фосфорилирует не менее 800 белков, регулирует аутофагию
<i>PKD2/3/4</i>	Киназа-2/3/4 пируватдегидрогеназы, митохондриальная	Регуляция метаболизма глюкозы и жирных кислот посредством ингибирования пируватдегидрогеназы
<i>PPARα</i>	Рецептор молекул-пролифераторов пероксисом	Увеличение числа пероксисом и активности митохондрий
<i>SIRT1</i>	НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1	Ацетилирование белков, координация деления и метаболизма клетки, ответа на повреждение ДНК
<i>ULK1</i>	Протеинкиназа ULK1 (ATG1)	Аутофагическая деградация митохондрий

\*Строки таблицы упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов.



**Рис. 1. Структуры каспаз и кальпаина.** Показаны поверхности связывания в активном сайте киназ, с которыми взаимодействуют пептиды Лаеннека: *a* – пространственная структура каспаз (на примере CASP1, PDB файл 1bmj); *b* – пространственная структура μ-кальпаина, PDB файл 4ZCM.

**Fig. 1. Structures of caspases and calpain.** The binding surfaces in the active site of kinases with which Laennec peptides interact are shown: *a* – spatial structure of caspases (e.g., CASP1, PDB file 1bmj); *b* – spatial structure of μ-calpain, PDB file 4ZCM.

Пептиды Лаеннека GLPTLL и EDLGPLL могут усиливать антиапоптотические эффекты пептидов-ингибиторов каспаз через активацию PPAR-белков, стимулирующих рост внутриклеточной популяции пероксисом – органелл, концентрирующих окислительно-восстановительные ферменты (уратоксидазы, каталазы, ферментов расщепления жирных кислот) и необходимых для метаболизма жиров, углеводов, желчных кислот, миелинизации нервов [30, 31]. Усиление активности PPAR-белков соответствует поддержке функции митохондрий: активация PPARα улучшает активность «дыхательного комплекса I» митохондрий [32], повышение уровней PPARγ защищает потенциал митохондриальной мембраны [33].

#### **Ингибирование MAPK пептидами Лаеннека**

Сигнальные пути MAPK контролируют транскрипцию генов, метаболизм, деление, подвижность, апоптоз/выживание клеток. Избыточная активация сигнальных путей MAPK инициирует воспаление [34] и стимулирует гибель митохондрий [35]. Именно поэтому ингибирование пептидами Лаеннека ряда киназ MAPK 1/3/8/9/10/14, 2K 2/3/4/6 будет способствовать поддержке выживания и ми-

тохондрией, и клеток. В составе ГПЧ установлено наличие 17 пептидов-ингибиторов MAPK (рис. 2, а).

Передача сигналов по каскаде ERK1/2, включающего киназы MAPK1/3, приводит к МД, а ингибиторы MAPK1/3 оказывают защитное действие на митохондрии [36, 37]. В составе ГПЧ найдено 9 пептидов-ингибиторов MAPK1/3 (табл. 2). Например, пептид LLGPFS, найденный в ГПЧ, соответствует пептидному фрагменту 416–421 LLSPPFS белка GRB10. Данный пептид интересен тем, что он включает серин-418 (LLSPFS), специфически фосфорилируемый киназами MAPK1/3. Однако пептид Лаеннека LLGPFS не содержит серина в данной позиции и поэтому будет являться ингибитором киназ MAPK1/3.

Протеинкиназы MAPK8/9 индуцируют инфламмосому NLRP3 и апоптоз, а их ингибирование MAPK8 усиливает митохондриальную функцию и способствует лечению стеатогепатоза, в том числе при хроническом воспалении и окислительном стрессе [38]. В составе ГПЧ найдено 5 пептидов, которые являются потенциальными ингибиторами киназ MAPK8/9 (табл. 2), в том числе пептид AASGPAG, соответствующий фрагменту 24–30 AASSPAG белка SIRT1, в котором остаток серин-27 (AASSPAG) фосфорилируется посредством MAPK8. В пептиде AASGPAG в соответствующей серин-27 позиции представлен остаток глицина (AASGPAG), что делает данный пептид потенциальным ингибитором киназы MAPK8. Аналогичным образом пептид DAGVTP ингибирует MAPK10, а пептиды PAPALPQ и NPLM – MAPK14, что защищает митохондрии от апоптоза [39].

#### Ингибирование киназ каскада АКТ1/GSK3/ mTOR пептидами Лаеннека

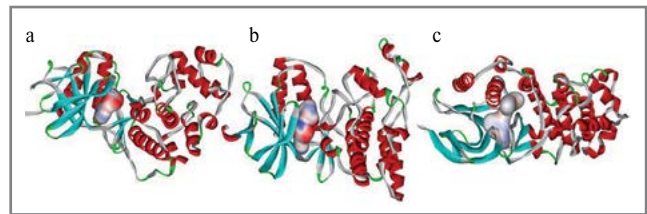
Фосфорилируя проапоптотические белки BAD и Bax, Akt1-киназа (протеинкиназа В, PKB) стимулирует их активность [40]. Пептиды SENALVA, FAQPGL, SFPQPG и др. могут ингибировать протеинкиназу В (рис. 3, а). Например, пептид FAQPGL соответствует фрагменту 236–241 FSQPGL белка TBC1D1 (табл. 2). Из биохимических исследований известно, что остаток серин-235 (FSQPGL) этого белка фосфорилируется киназой PKB/AKT1. В то же время в FAQPGL остатки серина отсутствуют, поэтому пептид FAQPGL является ингибитором PKB (рис. 3, б).

PKB фосфорилирует GSK3 $\beta$  (киназу гликогенсинтазы-3 $\beta$ ) – регулятор глюконеогенеза, апоптоза, каскада Wnt, NF- $\kappa$ B-зависимого ответа на ФНО- $\alpha$  и митохондриального биогенеза [41]. В составе ГПЧ найдено 7 пептидов-ингибиторов киназы GSK3 $\beta$ . В частности, пептид PPYA соответствует пептиду PPYA 213–216 белка MARK2, расположенного справа от серина-212, фосфорилируемого GSK3 $\beta$ . В пептиде PPYA серин отсутствует, так что этот пептид будет ингибировать киназу GSK3 $\beta$ . Аналогично действуют и пептиды YLDS, ASANF, LPSGLL, PAGERPGL, LNVLFQ (табл. 2).

Ингибирование протеинкиназы mTOR, связанной с PKB и GSK3 $\beta$ , улучшает функцию/биогенез митохондрий, способствуя устранению МД [42]. Пептид Лаеннека PGGALF – специфический ингибитор mTOR, так как вместо остатка серина/треонина содержит аланин в соответствующей позиции (PGGALF).

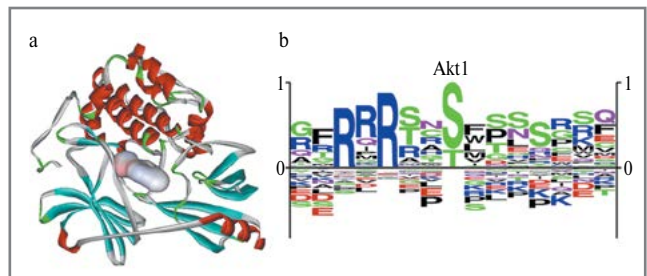
Пептиды Лаеннека, ингибирующие другие таргетные белки, влияющие на функции митохондрий

НАД-зависимая деацетилаза белков сиртуин-1 участвует в координации энергетического метаболизма клетки с процессами деления клетки, в формировании ответа клетки на повреждение ДНК, улучшает активность «дыхательного комплекса I» митохондрий [43] (рис. 4, а). Пептиды Лаеннека РТТЕАQG (соответствует фрагменту 453–459



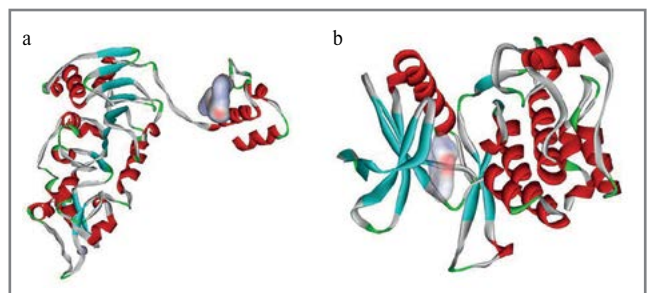
**Рис. 2. Пространственная структура MAPK.** Показана поверхность связывания лигандов в активном сайте киназы, с которым могут взаимодействовать пептиды Лаеннека: а – на примере MAPK3 (ERK1) и MAPK1 (ERK2), PDB файл 2ZOQ; б – MAPK8 (JNK1, PDB файл 2XS0); с – MAPK9 (JNK2, PDB файл 3NPC).

**Fig. 2. MAPK spatial structure.** The ligand binding surface in the active kinase site with which Laenec peptides can interact is shown: а – by the example of MAPK3 (ERK1) and MAPK1 (ERK2), PDB file 2ZOQ; б – MAPK8 (JNK1, PDB file 2XS0); с – MAPK9 (JNK2, PDB file 3NPC).



**Рис. 3. PKB и ее субстраты:** а – пространственная структура PKB (PDB файл 5KCV); б – паттерны субстратов аминокислотной последовательности, фосфорилируемые PKB.

**Fig. 3. Protein kinase B (PKB) and its substrates:** а – spatial structure of PKB (PDB file 5KCV); б – substrate patterns of the amino acid sequence phosphorylated by PKB.



**Рис. 4. SIRT1 и киназа ULK1:** а – пространственная структура SIRT1 (PDB файл 4ZZH); б – пространственная структура киназы ULK1 (PDB файл 4WNO).

**Fig. 4. SIRT1 and ULK1 kinase:** а – spatial structure of SIRT1 (PDB file 4ZZH); б – spatial structure of ULK1 kinases (PDB file 4WNO).

PTQEAQG белка CCAR2) и LLVPGDF (соответствует 250–256 LLVPSDF белка CCAR2) будут предотвращать взаимодействие сиртуина-1 с белком CCAR2, что соответствует поддержанию антиапоптотической и сохранению активности дыхательного комплекса митохондрий.

Белок IKKE (ингибитор NF- $\kappa$ B киназы эпсилон) активирует передачу сигналов от ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и других провоспалительных цитокинов через каскад NF- $\kappa$ B и аутофагию митохондрий [44]. Пептид Лаеннека FPQF, ингибируя

ИККЕ, способствует снижению воспаления и поддержке выживания митохондрий. Протеинкиназа ULK1 вызывает окислительную митофагию (аутофагическую деградацию митохондрий) [45]. Пептид Лаеннека NHLLRP соответствует пептиду NHLTRP 365–370 белка PRKAA1, который содержит треонин-368, фосфорилируемый киназой ULK1. В пептиде Лаеннека треонин замещен на лейцин, поэтому этот пептид будет ингибировать ULK1 (см. рис. 4, b).

### Заключение

В то время как наследственные болезни митохондрий (согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра) встречаются весьма редко, МД широко распространена. МД сопровождается не только астенические состояния, саркопении и миопатии, но и сердечно-сосудистые патологии (ишемическую болезнь сердца), ишемические и нейродегенеративные заболевания головного мозга, расстройства аутистического спектра, биполярное расстройство, острый респираторный дистресс-синдром, стеатогепатоз, метаболический синдром, сахарный диабет и др. Соответствующие патофизиологические процессы в митохондриях всех типов клеток связаны с ускоренным старением организма. Результаты анализа пептидного состава ГПЧ указали на более чем 40 пептидов ГПЧ, способствующих торможению митофагии и апоптоза клеток (особенно в условиях оксидативного и/или токсического

стресса, хронического воспаления и гиперинсулинемии). Описаны таргетные белки, активность которых существенно влияет на функцию митохондрий и которые могут регулироваться пептидами Лаеннека.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект №23-21-00154).

**Funding source.** This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No23-21-00154).

### Список сокращений

ГПЧ – гидролизаты плаценты человека  
ИЛ – интерлейкин  
МД – митохондриальная дисфункция  
ФНО-α – фактор некроза опухоли α  
ADGRG6 – адгезионный G-белковый рецептор G6  
AKT1 – протеинкиназа В (PKB, Akt, RAC-РКа)  
BCL2 – белок Bcl-2  
CANPL1 – кальпаин-1 (μ-кальпаин)  
CASP1 – каспаза-1 (β-конвертаза ИЛ-1)  
CASP3 – каспаза-3  
CASP4 – каспаза-4  
GSK3β – киназа гликогенсинтазы-3β (GSK-3β)  
ИККЕ – ингибитор NF-κB киназы εpsilon

МАРК – митоген-активируемые протеинкиназы  
МАРК8/9/10 – митоген-активируемая протеинкиназа SAPK JNK1/2/3  
МАРК1/3 – митоген-активируемая протеинкиназа 1 ERK-1/2  
МАРК14 – митоген-активируемая протеинкиназа 14 (CSBP, SAPK2a, p38-МАРК)  
МАРК4 – митоген-активируемая киназа-4  
mTOR – протеинкиназа mTOR (белок-1 рапамицина)  
NF-κB – нуклеарный фактор каппа-би  
PDK2/3/4 – киназа-2/3/4 пируватдегидрогеназы, митохондриальная  
PPARA – рецептор молекул-пролифераторов пероксисом  
SIRT1 – НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1  
ULK1 – протеинкиназа ULK1 (ATG1)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Максимов В.А., Громова О.А., Диброва Е.А. Сборник авторефератов докторских и кандидатских диссертаций по проблеме тканевой терапии плаценты. М.: Модуль, 2022 [Maksimov VA, Gromova OA, Dibrova EA. Sbornik avtoreferatov doktorskikh i kandidatskikh dissertatsii po probleme tkanevoi terapii placenty. Moscow: Modul', 2022 (in Russian)].
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):434-41 Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maximov VA. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: Review. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):434-441 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201408
- Северин Е.С., Алеиникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. М.: Медицинское информационное агентство, 2008 [Severin ES, Aleinikova TL, Osipov EV, Silaeva SA. Biologicheskaiia khimiia. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008 (in Russian)].
- McClintock CR, Mulholland N, Krasnodembskaya AD. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1011819. DOI:10.3389/fmed.2022.1011819
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Назаренко А.Г. Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):110-8 [Torshin IYu, Gromova OA, Nazarenko AG. Chondroprotectors as modulators of neuroinflammation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):110-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2023-1-110-118
- Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):290-314. DOI:10.1038/mp.2010.136
- Liang L, Chen J, Xiao L, et al. Mitochondrial modulators in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):4. DOI:10.1038/s41398-021-01727-7
- Song T, Song X, Zhu C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101503. DOI:10.1016/j.arr.2021.101503
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 7th ed. New York: W.H. Freeman, 2017.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):413-25 [Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA, et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics*

- and *Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):21-30 [Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30
  12. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017;27(2):184-99. DOI:10.1134/S1054661817020110
  13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014;24:11-23. DOI:10.1134/S1054661814010209
  14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019;29(4):654-67. DOI:10.1134/S1054661819040175
  15. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit Image Anal*. 2017;27(1):16-28. DOI:10.1134/S1054661817010151
  16. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal*. 2013;23(2):319-27. DOI:10.1134/S1054661813020156
  17. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
  18. Mirica SN, Duicu OM, Trancota SL, et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(2):108-15. DOI:10.1139/cjpp-2012-0216
  19. Sileikyte J, Petronilli V, Zulian A, Ricchelli F. Regulation of the inner membrane mitochondrial permeability transition by the outer membrane translocator protein (peripheral benzodiazepine receptor). *J Biol Chem*. 2011;286(2):1046-53. DOI:10.1074/jbc.M110.172486
  20. Zhang Y, Dong Y, Xu Z, Xie Z. Propofol and magnesium attenuate isoflurane-induced caspase-3 activation via inhibiting mitochondrial permeability transition pore. *Med Gas Res*. 2012;2(1):20. DOI:10.1186/2045-9912-2-20
  21. Jorquera R, Tanguay RM. Cyclin B-dependent kinase and caspase-1 activation precedes mitochondrial dysfunction in fumarylacetoacetate-induced apoptosis. *FASEB J*. 1999;13(15):2284-98. DOI:10.1096/fasebj.13.15.2284
  22. Shao G, Wang L, Wang X, Fu C. Apaf-1/caspase-4 pyroptosome: A mediator of mitochondrial permeability transition-triggered pyroptosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):116. DOI:10.1038/s41392-021-00524-4
  23. Blasche S, Mörtl M, Steuber H, et al. The E. coli effector protein NleF is a caspase inhibitor. *PLoS One*. 2013;8(3):e58937. DOI:10.1371/journal.pone.0058937
  24. Wen S, Wang L, Zhang W, et al. Induction of mitochondrial apoptosis pathway mediated through caspase-8 and c-Jun N-terminal kinase by cadmium-activated Fas in rat cortical neurons. *Metallomics*. 2021;13(7):mfab042. DOI:10.1093/mtomcs/mfab042
  25. Samraj AK, Sohn D, Schulze-Osthoff K, Schmitz I. Loss of caspase-9 reveals its essential role for caspase-2 activation and mitochondrial membrane depolarization. *Mol Biol Cell*. 2007;18(1):84-93. DOI:10.1091/mbc.e06-04-0263
  26. Chen M, Guerrero AD, Huang L, et al. Caspase-9-induced mitochondrial disruption through cleavage of anti-apoptotic BCL-2 family members. *J Biol Chem*. 2007;282(46):33888-95. DOI:10.1074/jbc.M702969200
  27. Reed JC, Zha H, Aime-Sempe C, et al. Structure-function analysis of Bcl-2 family proteins. Regulators of programmed cell death. *Adv Exp Med Biol*. 1996;406:99-112. PMID:8910675
  28. Shintani-Ishida K, Yoshida K. Mitochondrial m-calpain opens the mitochondrial permeability transition pore in ischemia-reperfusion. *Int J Cardiol*. 2015;197:26-32. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.06.010
  29. Luo T, Yue R, Hu H, et al. PD150606 protects against ischemia/reperfusion injury by preventing  $\mu$ -calpain-induced mitochondrial apoptosis. *Arch Biochem Biophys*. 2015;586:1-9. DOI:10.1016/j.abb.2015.06.005
  30. Plevin MJ, Mills MM, Ikura M. The LxxLL motif: A multifunctional binding sequence in transcriptional regulation. *Trends Biochem Sci*. 2005;30(2):66-9. DOI:10.1016/j.tibs.2004.12.001
  31. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res*. 2007;55(5):400-7. DOI:10.1016/j.phrs.2007.01.015
  32. Cree MG, Newcomer BR, Herndon DN, Wolfe RR. PPAR-alpha agonism improves whole body and muscle mitochondrial fat oxidation, but does not alter intracellular fat concentrations in burn trauma children in a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4:9. DOI:10.1186/1743-7075-4-9
  33. Wu JS, Lin TN, Wu KK. Rosiglitazone and PPAR-gamma overexpression protect mitochondrial membrane potential and prevent apoptosis by upregulating anti-apoptotic Bcl-2 family proteins. *J Cell Physiol*. 2009;220(1):58-71. DOI:10.1002/jcp.21730
  34. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene*. 2013;513(1):1-13. DOI:10.1016/j.gene.2012.10.033
  35. Cook SJ, Stuart K, Gilley R, Sale MJ. Control of cell death and mitochondrial fission by ERK1/2 MAP kinase signalling. *FEBS J*. 2017;284(24):4177-95. DOI:10.1111/febs.14122
  36. Nowak G, Clifton GL, Godwin ML, Bakajsova D. Activation of ERK1/2 pathway mediates oxidant-induced decreases in mitochondrial function in renal cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(4):F840-55. DOI:10.1152/ajprenal.00219.2005
  37. Lu TH, Hsieh SY, Yen CC, et al. Involvement of oxidative stress-mediated ERK1/2 and p38 activation regulated mitochondria-dependent apoptotic signals in methylmercury-induced neuronal cell injury. *Toxicol Lett*. 2011;204(1):71-80. DOI:10.1016/j.toxlet.2011.04.013
  38. Liu XH, Pan LL, Gong QH, Zhu YZ. Antiapoptotic effect of novel compound from Herba leonuri - leonurine (SCM-198): A mechanism through inhibition of mitochondria dysfunction in H9c2 cells. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11(8):895-905. DOI:10.2174/138920110793262015
  39. Palka G, Geraci L, Calabrese G, et al. A new case of chronic myelogenous leukemia with 14q+ marker and review of the literature. *Ann Genet*. 1988;31(3):190-2. PMID:3066283
  40. Yang JY, Yeh HY, Lin K, Wang PH. Insulin stimulates Akt translocation to mitochondria: implications on dysregulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(6):919-26. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.02.015
  41. Kandezi N, Mohammadi M, Ghaffari M, et al. Novel insight to neuroprotective potential of curcumin: A mechanistic review of possible involvement of mitochondrial biogenesis and PI3/Akt/GSK3 or PI3/Akt/CREB/BDNF signaling pathways. *Int J Mol Cell Med*. 2020;9(1):1-32. DOI:10.22088/IJMCM.BUMS.9.1.1
  42. Sage-Schwaede A, Engelstad K, Salazar R, et al. Exploring mTOR inhibition as treatment for mitochondrial disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1877-81. DOI:10.1002/acn3.50846
  43. McCormack S, Polyak E, Ostrovsky J, Dingley SD. Pharmacologic targeting of siruin and PPAR signaling improves longevity and mitochondrial physiology in respiratory chain complex I mutant *Caenorhabditis elegans*. *Mitochondrion*. 2015;22:45-59. DOI:10.1016/j.mito.2015.02.005
  44. Sato M, Sato K, Tomura K, et al. The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Cell Biol*. 2018;20(1):81-91. DOI:10.1038/s41556-017-0008-9
  45. Mukhopadhyay S, Das DN, Panda PK, et al. Autophagy protein Ulk1 promotes mitochondrial apoptosis through reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:311-21. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.159

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.06.2023