

1
НОМЕР

БОНЦ

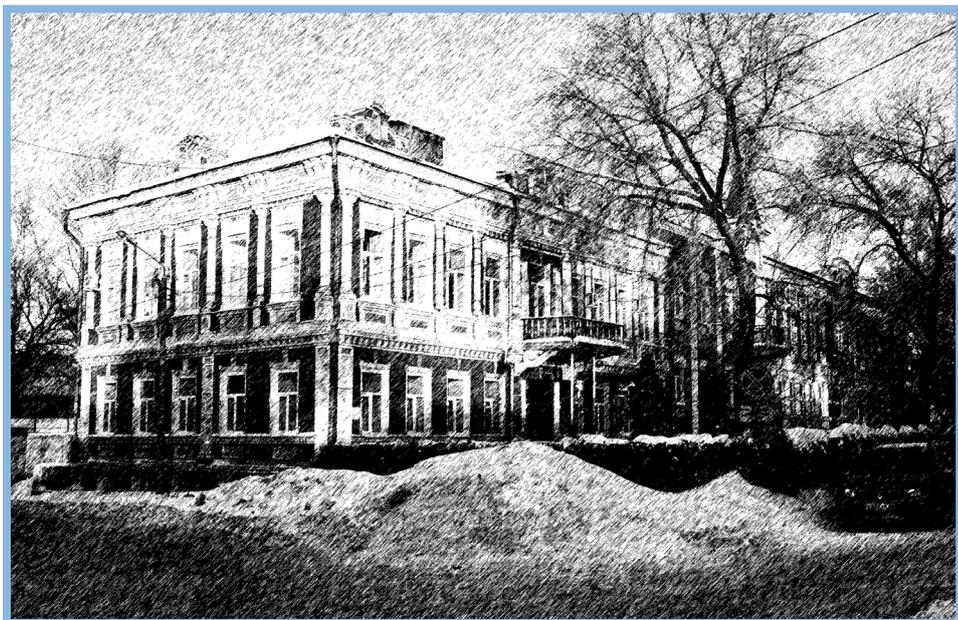
2016

ISSN 2304-9081

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2016

УДК 612.017:612.018

С.А. Заморина^{1,2}, В.П. Тимганова¹, Ж.В. Рябова², М.С. Бочкова¹,
П.В. Храмов², М.Б. Раев^{1,2}

ПЕПТИДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ β -СУБЪЕДИНИЦЫ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА (LQGV, AQGV, VLPALP) В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ИНДОЛАМИН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ МОНОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Цель. Изучение роли олигопептидов β -субъединицы ХГ (LQGV, AQGV, VLPALP) в регуляции экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) моноцитами человека в системе *in vitro*.

Материалы и методы. Объектом исследования была периферическая кровь женщин репродуктивного возраста (n=7). Синтетические олигопептиды LQGV, AQGV, VLPALP применяли в терапевтической концентрации 20 мкг/мл. Полученную центрифугированием на градиенте плотности фиколл-верографина суспензию мононуклеарных клеток (1×10^6 кл/лунка) инкубировали 24 часа в полной питательной среде в присутствии пептидов, а также индукторов экспрессии IDO - IFN- γ или LPS. Затем методом проточной цитометрии оценивали уровень внутриклеточной экспрессии IDO в гейте моноцитов.

Результаты. Олигопептиды (AQGV, LQGV) стимулировали LPS-индуцированную экспрессию IDO, но не влияли на IFN- γ -индуцированную экспрессию фермента. В то же время, олигопептид VLPALP оказывал стимулирующий эффект только на IFN- γ -индуцированную экспрессию IDO.

Заключение. В целом, олигопептиды β -субъединицы ХГ (LQGV, AQGV, VLPALP) повышают экспрессию IDO моноцитами, что можно интерпретировать как антимикробную активность клеток. Полученные данные открывают перспективы для применения олигопептидов (LQGV, AQGV, VLPALP) в клинической практике.

Ключевые слова: регуляторные олигопептиды (LQGV, AQGV, VLPALP), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), моноциты, антимикробная активность, иммунная толерантность.

S.A. Zamorina^{1,2}, V.P. Timganova¹, G.V. Ryabova², M.S. Bochkova¹,
P.V. Khrantsov², M.B. Rayev^{1,2}

HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN β -SUBUNIT PEPTIDE FRAGMENTS (LQGV, AQGV, VLPALP) IN THE REGULATION OF INDOLEAMINE-2,3- DIOXYGENASE EXPRESSION BY HUMAN MONOCYTES

¹ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UrB RAS, Perm, Russia

² Perm State National Research University, Perm, Russia

Objective. The role of oligopeptides (LQGV, AQGV, VLPALP), the components of the β -subunit of human chorionic gonadotropin (hCG), in the regulation of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) expression in human monocytes *in vitro* was studied.

Materials and Methods. The object of study was a peripheral blood of non-pregnant women of reproductive age (n = 7). Synthetic oligopeptides LQGV, AQGV, VLPALP used in a therapeutic concentration of 20 μ g/ml. The resulting density gradient centrifugation on Ficoll - verografin mononuclear cell suspension (1×10^6 cells/well) was incubated for 24 hours in

complete culture medium in the presence of IDO expression inducers - IFN- γ or LPS. Intracellular IDO expression in monocytes gate after incubation with the peptides was evaluated by flow cytometry.

Results. It is elucidated, that oligopeptides (AQGV, LQGV, 20 $\mu\text{g/ml}$) stimulated LPS-induced IDO expression, but had no effect on IFN- γ -induced expression of the enzyme. At the same time, the VLPALP oligopeptide (20 $\mu\text{g/ml}$) provided the stimulatory effect only on the IFN- γ -induced IDO expression. In total, hCG β -subunit oligopeptides enhance the IDO expression by monocytes, which eventually contributes to peripheral immune tolerance development.

Conclusion. In general, hCG β -subunit oligopeptides (LQGV, AQGV, VLPALP) increase IDO expression by monocytes, what can be interpreted as the antimicrobial activity of the cells. The findings hold promise for use of oligopeptides (LQGV, AQGV, VLPALP) in clinical practice.

Keywords: regulatory oligopeptides (LQGV, AQGV, VLPALP), indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), monocytes, antimicrobial activity, immune tolerance.

Введение

Фрагменты функциональных белков формируют «пептидом» (по аналогии с «протеомом») и способны оказывать эффекты, аналогичные действию целой молекулы. Пептидный «фон», присутствующий во всех тканях и традиционно воспринимаемый в качестве «обломков» функциональных белков, также выполняет свою функцию. «Теневые» пептиды формируют глобальную систему биорегуляции и гомеостаза, возможно, более древнюю, чем эндокринная и нервная системы. Вероятно, это древний эволюционный механизм, который важно изучать как с фундаментальных позиций, так и с целью использования его терапевтического потенциала. Показано, что основными компонентами пептидома являются фрагменты функциональных белков, некоторые из которых способны проявлять эффекты, аналогичные действию гормонов и нейромедиаторов. Терминологически, ряд авторов предлагают изучение структуры и функций совокупности молекулярных фрагментов называть фрагменторикой [1].

Особый интерес представляют иммуномодулирующие эффекты пептидных фрагментов, и в этом плане довольно подробно изучены пептиды активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [2, 3]. Кроме того, известно, что пептидные фрагменты онкофетальных белков – альфа-фетопротеина (АФП 14-20, EMTPVNPG) [4] и трофобластического β 1-гликопротеина (PYECE, PYQCE, LYVCS и LYACS) [5] также обладают иммуномодулирующими свойствами. Однако наиболее изучены пептидные фрагменты хорионического гонадотропина (ХГ), который также относится к онкофетальным белкам и рассматривается в каче-

стве модельной молекулы для поиска регуляторных пептидов, применимых в клинической практике.

Известно, что ХГ-подобные олигопептиды (из 3-7 аминокислот), структура которых аналогична таковой 2 петли β -субъединицы ХГ (рис.1), могут блокировать воспаление, манифестацию диабета I типа, почечную недостаточность и рост опухолей [6]. Один из олигопептидов (AQGV) нейтрализует последствия экспериментальной лучевой болезни у мышей [6]. Недавно показано, что введение β -субъединицы ХГ (или ее синтетических олигопептидов) в критических состояниях, индуцированных присутствием большого количества липополисахаридов (LPS), способно останавливать воспалительные реакции [7, 8].

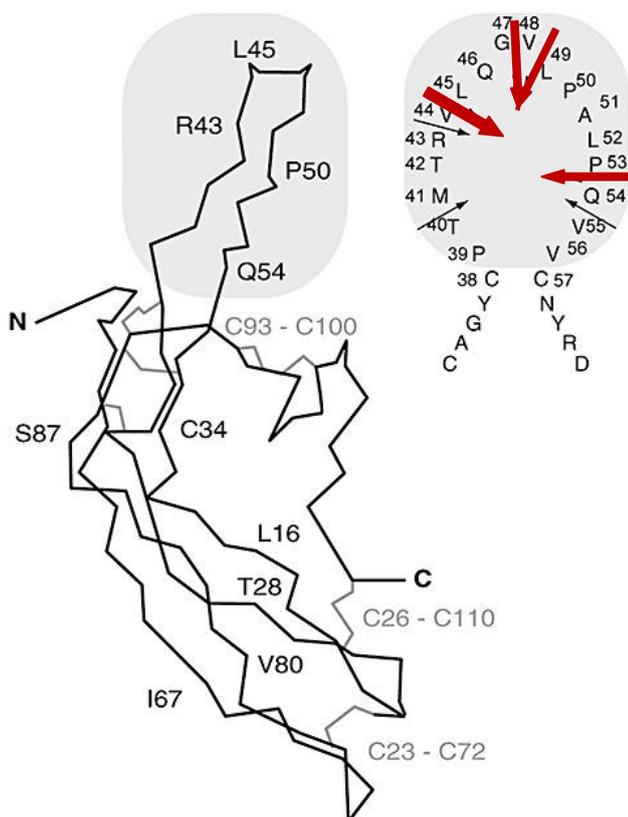


Рис.1. Структура β -субъединицы ХГ.

Примечание: Показана аминокислотная последовательность второй петли β -субъединицы. Стрелки указывают на преференциальные сайты расщепления в петле 2 (41-57), красными стрелками выделены исследуемые в работе пептиды [Адаптировано из 12, 14]

Известен вклад ХГ-подобных олигопептидов (LQGV, AQGV, LAGV) в воспалительный процесс, индуцированный LPS на мышинной модели [7]. Помимо этого, показано, что LQGV способствует выживанию после прорыва аппендикса в экспериментальной модели на мышах и стабилизации в период

острого воспалительного ответа, который осуществляется через NF-κB-зависимый механизм. Авторы полагают, что LQGV может быть полезен в лечении полимикробного сепсиса [8]. Эти же авторы показали, что LQGV редуцирует геморрагический и LPS-индуцируемый системный воспалительный ответ, а LQGV стимулирует продукцию кортикостерона и *in vivo* супрессирует TLR-4-опосредованное воспаление [9]. Одним из продуктов распада ХГ является NMPF (натуральный модулирующий беременность фактор), который после введения высокой дозы LPS мышам ингибирует у них развитие септического шока [10].

В целом, очевидно, что применение синтетических олигопептидов, гомологичных второй петле β-субъединицы ХГ, способно модулировать воспалительные реакции как *in vitro*, так и *in vivo*. С позиции терапевтического потенциала, наиболее эффективны олигопептиды LQGV, AQGV и VLPALP, которые успешно работают в моделях на животных, оказывая противовоспалительные эффекты [11, 12]. Ранее нами продемонстрированы иммуномодулирующие эффекты LQGV, AQGV и VLPALP на уровне регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: было установлено, что олигопептиды усиливают дифференцировку CD4⁺-клеток в функционально активные Т-регуляторные лимфоциты (Treg, FOXP3⁺CTLA-4⁺) [13].

Экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) является одним из ключевых факторов, формирующих иммунную толерантность [15]. IDO представляет собой фермент, который катаболизирует L-триптофан по кинурениновому пути и тем самым способствует супрессии Т-клеточного звена иммунитета из-за образования токсичных для них продуктов катаболизма [16]. В последнее время интерес к IDO связан с обнаружением ее новой роли в качестве фактора антимикробной защиты клетки. Известно, что активация IDO является важным внутриклеточным механизмом защиты от ряда патогенов, в частности, *C. trachomatis*, *S. typhimurium*, *L. monocytogenes* и др., посредством лишения их L-триптофана, а также за счет прямой антимикробной активности кинурениновых метаболитов [17].

Таким образом, представлялось важным оценить эффекты регуляторных пептидов β-субъединицы ХГ на экспрессию IDO, которая связана с антимикробной активностью иммунокомпетентных клеток.

Цель настоящего исследования состояла в изучении роли олигопепти-

дов β -субъединицы ХГ (LQGV, AQGV, VLPALP) в регуляции экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) моноцитами человека в системе *in vitro*.

Материалы и методы

Экспериментальная работа проводилась согласно Хельсинской Декларации ВМА 2000 г. и протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Исследовали периферическую кровь небеременных женщин репродуктивного возраста (n=7). Суспензию мононуклеаров получали центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографина (1.077 г/см³). Для индукции экспрессии IDO в культуры вносили липополисахарид (LPS) (100 нг/мл, «Sigma», США) или интерферон- γ (IFN- γ) (10 нг/мл, «Вектор Бест», Россия) [18]. Синтетические олигопептиды (LQGV, AQGV, VLPALP (синтез ООО «Научно-исследовательская лаборатория АТГ Сервис ген», г. С.-Петербург)) применяли в терапевтической концентрации 20 мкг/мл. Характеристика пептидов представлена в табл.1. В контрольные пробы вместо гормона и олигопептидов добавляли равный объем ППС.

Таблица 1. Состав и свойства синтетических олигопептидов

Состав синтетического олигопептида	Мг (молекулярная масса)	pI (изоэлектрическая точка)	GRAVY (индекс гидрофобности)
LQGV (1мкг/мл)	415,49	5,52	1,025
AQGV* (1мкг/мл)	373,41	5,57	0,525
VLPALP (1 мкг/мл)	608,7	5,49	1,733

*Примечание: * - аланин-замещенный вариант LQGV.*

Далее полученную суспензию мононуклеаров инкубировали с олигопептидами в плоскодонном 96-луночном планшете (1×10^6 /мл) в полной питательной среде (ППС): RPMI-1640 с 10% ЭТС («Sigma», США), 10 мМ Нерес («ICN Pharmaceuticals», США), 2 мМ L-глутамина («ICN Pharmaceuticals») и 100 мкг/мл гентамицина («KRKA», Словения) – в течение 24 ч при 37⁰С и 5% CO₂.

Окрашивание клеток антителами осуществляли согласно методике производителя моноклональных антител (FITC anti-human CD14, clone HCD14 «BioLegend», США, PE anti-human IDO, clone eyedio «eBioscience», США). Окрашивание на IDO осуществляли после пермеабиллизации клеток

(буфер «BioLegend», США). Учитывая, что присутствие LPS и IFN- γ может модулировать экспрессию молекулы CD14 на моноцитах и макрофагах [19], окрашивание моноклональными антителами к данному маркеру проводили только для подтверждения положения на графике светорассеяния моноцитарного гейта и контроля выделения из периферической крови достаточного количества моноцитов (рис.2).

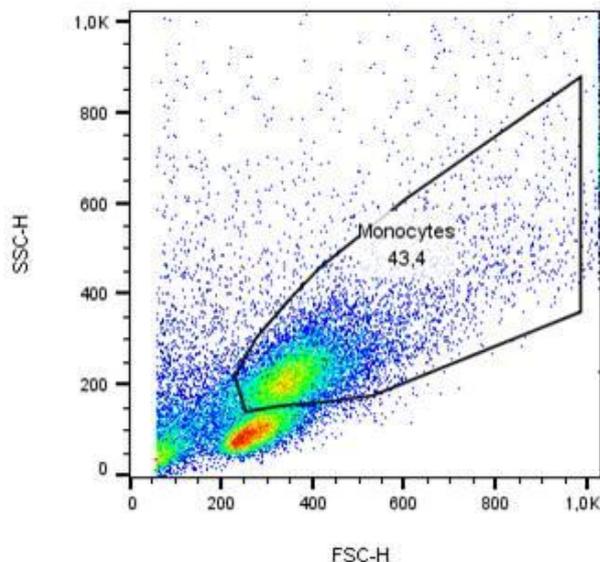


Рис. 2. Гейтирование моноцитов в культуре мононуклеарных клеток для оценки экспрессии IDO.

Примечание: по оси ординат – прямое светорассеяние клеток (FSC); по оси абсцисс – боковое светорассеяние клеток (SSC).

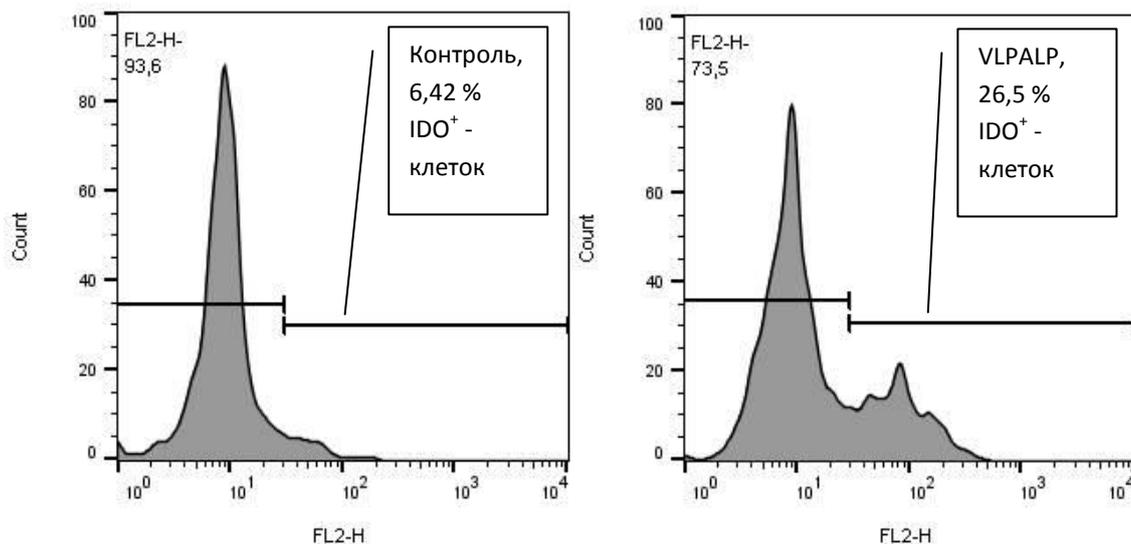


Рис. 3. Влияние VPALP (20 мкг/мл) на экспрессию IDO на примере одного эксперимента.

Примечание: по оси ординат – флуоресценция по каналу светорассеяния FL2 (IDO-PE), по оси абсцисс – число клеток (Count).

Фенотип клеток оценивали методом проточной цитометрии на цитофлюориметре (FACSCalibur «Becton Dickinson», США). Полученные данные обрабатывали в «Kaluza Flow Cytometry Analysis v.1.2». Результаты представляли в виде процента экспрессирующих IDO клеток (IDO-позитивных) внутри гейта моноцитов, в качестве примера обработки данных приведены гистограммы одного эксперимента (рис. 3).

Экспериментальные данные обрабатывали при помощи вариационной статистики. Для переменных, представляющих анализируемую выборку, вычислялись арифметическое среднее и ошибка вычисления среднего ($M \pm m$). Для статистической проверки на соответствие закону нормального распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. О достоверности межгрупповых различий судили с помощью непараметрического *u*-критерия Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез осуществлялась при критическом уровне значимости $P \leq 0,05$. Расчеты проводились в Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

При оценке олигопептидов на активность IDO использовали индукторы (LPS и IFN- γ), поскольку спонтанный уровень экспрессии этого фермента крайне низок [20].

Установлено, что олигопептиды β -субъединицы ХГ (AQGV, LQGV) стимулируют экспрессию LPS-индуцированной IDO (рис. 4а). Именно эти пептиды стимулировали LPS-индуцированную ферментативную активность IDO, оцениваемую спектрофотометрически по уровню кинуренина в условиях кратковременного культивирования моноцитов [21]. В то же время не выявлено достоверного эффекта олигопептида VLPALP на LPS-индуцированную экспрессию IDO.

В отношении IFN- γ -индуцированных проб показано, что олигопептид VLPALP оказывал стимулирующий эффект на экспрессию IDO, в то время как AQGV и LQGV не влияли на исследуемый показатель (рис. 4б).

Известно, что стимуляция клеток IFN- γ запускает STAT1-зависимый путь экспрессии IDO, активирующий транскрипционный фактор ISRE (interferon-stimulated response element), инициирующий транскрипцию мРНК IDO [22].

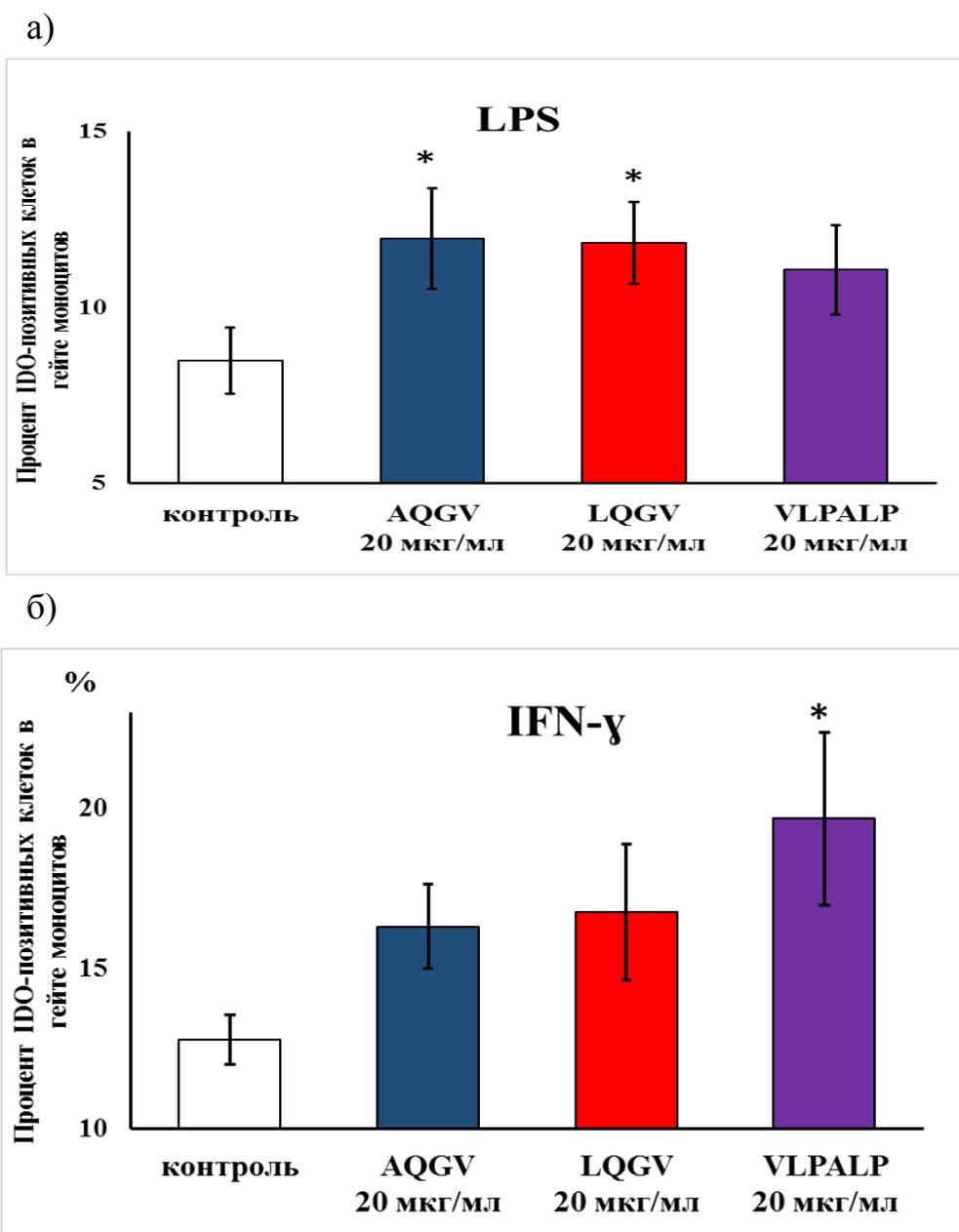


Рис. 4. Влияние олигопептидов β-субъединицы ХГ на экспрессию IDO.

Примечание: а) в условиях индукции LPS; б) в условиях индукции IFN-γ; по оси абсцисс – экспериментальное воздействие; по оси ординат – процент моноцитов, экспрессирующих IDO; * - $p < 0.05$ по *u*-критерию Манна-Уитни по отношению к контролю (белые столбики, $n=7$).

Относительно недавно стало известно, что один из двух идентифицированных IFN-γ-активированных сайтов (GAS), ранее ассоциировавшийся с IFN-α-индуцибельными генами, все же вовлекается в IFN-γ-зависимую индукцию IDO (рис. 5). Второй путь индукции IDO реализуется через сигнальный путь с TLR, через MyD88-зависимые и MyD88-независимые трансдукционные пути (рис. 5), что в итоге превращает неактивную IDO в биологически активный фермент [23].

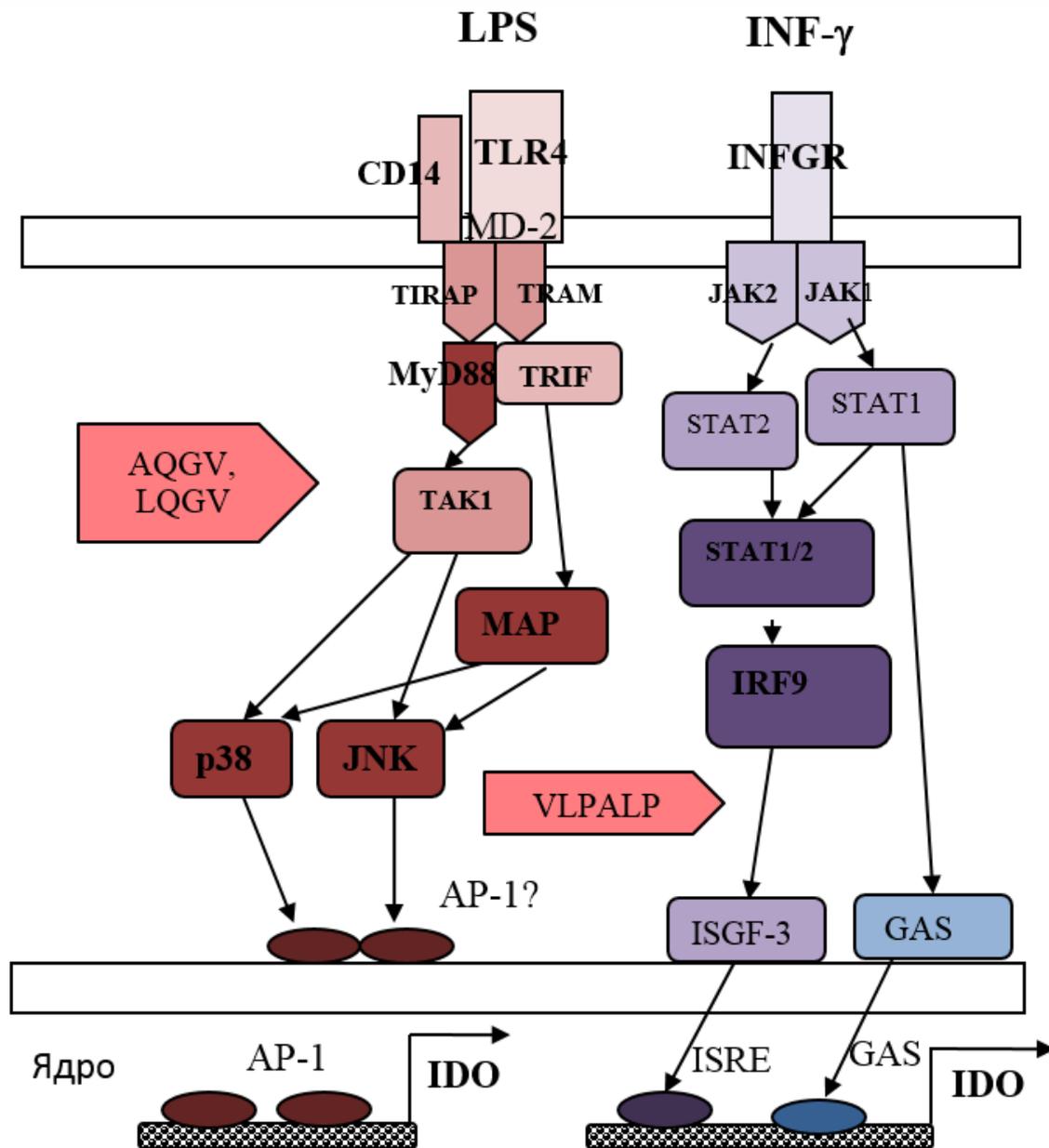


Рис. 5. Возможные механизмы регуляции экспрессии IDO в стимулированных моноцитах под действием пептидов (LQGV, AQQV, VLPALP).

Примечание: CD14 – маркерный белок моноцитов, связывающий LPS; TLR – toll-like receptor, (MyD88 (Myeloid differentiation Marker 88) – адаптерный белок, ко-активатор сигнала с TLR; TIRAP, TRAM – адаптерные белки, TRIF – адаптерный белок, участвующий в индукции IRF3; MD2 – белок, участвующий в трансдукции с TLR4; TAK1 – цитозольная серин/треониновая протеинкиназа семейства MAP3K, ERK1/2 – MAP-киназа, p38 – MAP – киназа, JNK – с-Jun-NH2-терминальная протеинкиназа AP-1 – транскрипционный фактор, IFGR – рецептор для IFN-γ, JAK1/JAK2 – янус-киназы, STAT1/2, IRF-9 (Interferon regulatory factor 9) – транскрипционный фактор; ISGF-3, ISRE – транскрипционные факторы. MAPK – митоген-активированные киназы.

Предположительно, в этот процесс вовлекается транскрипционный фактор AP-1 [24]. Присутствие провоспалительных цитокинов дополнительно усиливает экспрессию IDO, иницируя синтез IFN γ R через транскрипционный фактор NF-kB [24].

Исследуемые нами олигопептиды, вероятно, модулируют разные внутриклеточные пути и каскадные ферментные системы: VLPALP стимулирует трансдукционный путь с участием STAT1/ISRE, а AQQV и LQGV влияют на трансдукцию с TLR. По-видимому, это можно объяснить разной гидрофобностью олигопептидов, в частности у VLPALP она значительно выше, чем у AQQV и LQGV (табл. 1). Помимо этого короткие олигопептиды способны проникать в клетки и непосредственно взаимодействовать с транскрипционными факторами [25]. Фактически, LQGV, AQQV и VLPALP, интернализуясь при помощи эндоцитоза, могут модулировать экспрессию IDO в моноцитах как непосредственно, так и вовлекая разные ферментные каскады.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что олигопептиды β -субъединицы ХГ (LQGV, AQQV, VLPALP), повышают экспрессию IDO моноцитами. Регуляция активности IDO как фактора иммунной толерантности, в свою очередь, имеет значение в процессах канцерогенеза, отторжении трансплантата и в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Учитывая имеющуюся информацию об эффективности этих пептидов в терапии полимикробного сепсиса, можно предположить, что активация IDO в клетках моноцитарно-макрофагального ряда может быть причастна к купированию данного процесса.

Вместе с тем необходимо отметить, что соотношение концентраций L-триптофана во внутриклеточной и внеклеточной среде контролируется не только его метаболическими превращениями, связанными с активностью IDO, но и специфическими мембранными транспортными системами. Важно понимать, что увеличение экспрессии IDO не обязательно будет сопровождаться повышением уровня токсичных кинурениновых метаболитов и снижением уровня L-триптофана. В частности, L. Zhu с соавт. [26] показали способность аутореактивных Т-лимфоцитов депонировать L-триптофан благодаря возрастанию активности триптофанил-tRNA-синтазы, что изменяет характер метаболизма и делает клетки резистентными к сверхиндукции IDO (и депривации триптофана). Кроме того, ранее нами выявлен стимулирующий

эффект олигопептидов (LQGV, AQGV, VLPALP) на уровень кинуренина в условиях кратковременной инкубации [21], что в совокупности позволяет сделать вывод о возможности вышеназванных пептидов в полной мере индуцировать моноцитарную IDO как на уровне экспрессии, так и на уровне ее функциональной активности.

В целом, олигопептиды β -субъединицы ХГ (LQGV, AQGV, VLPALP) повышают экспрессию IDO моноцитами, что можно интерпретировать как активацию антимикробной активности фагоцитарных клеток. Полученные данные открывают перспективы для применения олигопептидов (LQGV, AQGV, VLPALP) в клинической практике.

(Исследование поддержано грантом РФФИ 13-04-96024 а-урал)

ЛИТЕРАТУРА

1. Замятнин А.А. Фрагментомика белков и природных олигопептидов. Биофизика. 2008. 53 (5): 725-732.
2. Зурочка А.В., Зурочка В.А. Плейотропные эффекты синтетического пептидного активного центра ГМ-КСФ. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. 2 (44): С. 78-81.
3. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Гриценко В.А. Оценка комбинаций синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ и биологически активных веществ (дефенсинов, лизоцима, интерцида, супернатантов клеток CD34⁺) на антибактериальные, иммуностропные и репарационные свойства. Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18). 2(1): 239-240.
4. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Купцова Н.В., Тагирова А.К., Молдогазиева Н.Т., Терентьев А.А. Элиминация лимфоцитов, активированных воспалительным процессом под влиянием альфа-фетопротеина человека и олигопептида АФП14-20. Международный журнал экспериментального образования. 2010. 7: 28-29.
5. Terentiev A.A., Mokhosoev I.M., Moldogazieva N.T. Pregnancy-specific beta-1-glycoproteins (PSGS): structure, functions and biologically active peptides. In: Human Placenta: Structure and Development, Circulation and Functions, 2010: 125-144.
6. Khan N.A., Benner R. Human chorionic gonadotropin: a model molecule for oligopeptide-based drug discovery. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2011. 11 (1): 32-53.
7. van den Berg H.R., Khan N.A., van der Zee M., Bonthuis F., Izermans J.N., Dik W.A., de Bruin R.W., Benner R. Synthetic oligopeptides related to the [beta]-subunit of human chorionic gonadotropin attenuate inflammation and liver damage after (trauma) hemorrhagic shock and resuscitation. Shock. 2009. 31 (3): 285-291.
8. van den Berg J.W. W.A. Dik, M. van der Zee, F. Bonthuis, van Holten-Neelen C., Dingjan G.M., Benner R., Izermans J.N., Khan N.A., de Bruin R.W. The β -human chorionic gonadotropin-related peptide LQGV reduces mortality and inflammation in a murine polymicrobial sepsis model. Crit. Care Med. 2011. 39 (1): 126-134.
9. van der Zee M, Dik W.A., Kap Y.S., Dillon M.J. Synthetic human chorionic gonadotropin-related oligopeptides impair early innate immune responses to *Listeria monocytogenes* in Mice. J. Infect. Dis. 2010. 201 (7): 1072-1080.
10. Khan N.A., Khan A., Savelkoul H.S., Benner R. Inhibition of septic shock in mice by an oligopeptide from the beta-chain of human chorionic gonadotrophin hormone. Hum Immunol. 2002. 63 (1): 1-7.

11. van der Zee M., van den Berg J.W., Holten-Neelen C., Dik W.A. The beta-human chorionic gonadotropin-related peptide LQGV exerts anti-inflammatory effects through activation of the adrenal gland and glucocorticoid receptor in C57BL/6 mice. *J. Immunol.* 2010. 185 (9): 5066-5073.
12. Khan N.A., Vierboom M.P., van Holten-Neelen C., Breedveld E., Zuiderwijk-Sick E., Khan A., Kondova I., Braskamp G., Savelkoul H.F., Dik W.A., 't Hart B.A., Benner R. Mitigation of septic shock in mice and rhesus monkeys by human chorionic gonadotrophin-related oligopeptides. *Clin. Exp. Immunol.* 2010. 160 (3): 466-478.
13. Заморина С.А., Ширшев С.В. Олигопептиды β -субъединицы хорионического гонадотропина в индукции дифференцировки т-клеток в TREG и TH17. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. 160 (7): 84-87.
14. Laphorn A.J., Hariris D.C., Littlejohn A. et al. Crystal structure of human chorionic gonadotropin. *Nature.* 1994. 369: 455-461.
15. King N., Thomas S. Molecules in focus: indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. 39 (12): 2167-2172.
16. Doherty L.F., Kwon H.E., Taylor H.S. Regulation of tryptophan 2,3-dioxygenase by HOXA10 enhances embryo viability through serotonin signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. 300: 86-93.
17. Dürr S., Kindler V. Implication of indoleamine 2,3 dioxygenase in the tolerance toward fetuses, tumors, and allografts. *J. Leukoc. Biol.* 2013. 93 (5): 681-687.
18. Miwa N., Hayakawa S., Miyazaki S., Myojo S., Sasaki Y., Sakai M., Takikawa O., Saito S.IDO expression on decidual and peripheral blood dendritic cells and monocytes/macrophages after treatment with CTLA-4 or interferon increase in normal pregnancy but decrease in spontaneous abortion. *Mol. Hum. Reprod.* 2005. 11(12): 865-870.
19. Landmann R.L.C., Obrist R., Obrecht J.P. Effect of cytokines and lipopolysaccharide on CD14 antigen expression in human monocytes and macrophages. *J. Cell. Biochem.* 1991. 47 (4): 317-329.
20. Jung I.D., Lee C.M., Jeong Y.I., Lee J.S., Park W.S., Han J., Park Y.M. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide and interferon gamma in murine bone marrow derived dendritic cells. *FEBS Lett.* 2007. 581 (7): 1449-1456.
21. Заморина С.А., Лопатина В.А., Рябова Ж.В. Роль хорионического гонадотропина и его пептидных фрагментов в регуляции факторов иммунной толерантности. *Российский иммунологический журнал.* 2014. Т. 8(17). 3: 319-321.
22. Jeong Y., Kim S.V., Jung I.D., Lee J.S. et al. Curcumin Suppresses the Induction of Indoleamine 2,3-Dioxygenase by Blocking the Janus-activated Kinase-Protein Kinase C-STAT1 Signaling Pathway in Interferon-g-stimulated Murine Dendritic Cells. *J. Biol. Chem.* 2009. 284: 3700-3708.
23. Braun D., Longman R.S., Albert M.L. A two-step induction of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood.* 2005. 106: 2375-2381.
24. Campbell B.M., Charych E., Lee A.W., Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front. Neurosci.* 2014. 8 (12). doi: 10.3389/fnins.2014.00012.
25. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Тарновская С. И., Линькова Н.С. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов. *Успехи современной биологии.* 2013. 133(3): 310-316.
26. Zhu L., Ji F., Wang Y., Zhang Y., Liu Q., Zhang J., Matsushima K., Cao Q., Zhang Y. Synovial Autoreactive T Cells in Rheumatoid Arthritis Resist IDO-Mediated Inhibition. *J. Immunol.* 2006. 177: 8226-8233.

Поступила 10.03.2016

(Контактная информация:

Заморина Светлана Анатольевна – д.б.н., старший научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13,

тел./факс 8 (342) 2807794, e-mail: mantissa7@mail.ru;

Тимганова Валерия Павловна - к.б.н., младший научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, тел./факс 8 (342) 2807794, e-mail: timganovavp@gmail.com

Рябова Жанна Валерьевна - магистрант кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета; адрес: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: emodoll483@mail.ru

Бочкова Мария Станиславовна – к.б.н., научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, тел./факс 8 (342) 2807794, e-mail: krasnykh-m@mail.ru;

Храмцов Павел Викторович – ассистент кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета; адрес: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, тел./факс 8 (342) 2807794; e-mail: khramtsov Pavel@yandex.ru;

Раев Михаил Борисович – д.б.н., ведущий научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН; адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, тел./факс 8 (342) 2807794, профессор кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета, 614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: mraev@iegm.ru)

LITERATURE

1. Zamjatnin A.A. Fpagmentomika belkov i ppiopdnyx oligopeptidov. Biofizika. 2008. 53 (5): 725-732.
2. Zurochka A.V., Zurochka V.A. Plejotropnye jeffekty sinteticheskogo peptidnogo aktivnogo centra GM-KSF. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2013. 2 (44): S. 78-81.
3. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Gricenko V.A. Ocenka kombinacij sinteticheskikh peptidov aktivnogo centra GM-KSF i biologicheski aktivnyh veshhestv (defensinov, lizocima, intercida, supernatantov kletok CD34+) na antibakterial'nye, immunotropnye i reparacionnye svojstva. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2015. T. 9 (18). 2(1): 239-240.
4. Kazimirskij A.N., Salmasi Zh.M., Kupcova N.V., Tagirova A.K., Moldogazieva N.T., Terent'ev A.A. Jeliminacija limfocitov, aktivirovannyh vospalitel'nyim processom pod vlijaniem al'fa-fetoproteina cheloveka i oligopeptida AFP14-20. Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovaniya. 2010. 7: 28-29.
5. Terentiev A.A., Mokhosoev I.M., Moldogazieva N.T. Pregnancy-specific beta-1-glycoproteins (PSGS): structure, functions and biologically active peptides. In: Human Placenta: Structure and Development, Circulation and Functions, 2010: 125-144.
6. Khan N.A., Benner R. Human chorionic gonadotropin: a model molecule for oligopeptide-based drug discovery. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2011. 11 (1): 32-53.
7. van den Berg H.R., Khan N.A., van der Zee M., Bonthuis F., IJermans J.N., Dik W.A., de Bruin R.W., Benner R. Synthetic oligopeptides related to the [beta]-subunit of human chorionic gonadotropin attenuate inflammation and liver damage after (trauma) hemorrhagic shock and resuscitation. Shock. 2009. 31 (3): 285-291.
8. van den Berg J.W. W.A. Dik, M. van der Zee, F. Bonthuis, van Holten-Neelen C., Dingjan G.M., Benner R., IJermans J.N., Khan N.A., de Bruin R.W. The β -human chorionic gonadotropin-related peptide LQGV reduces mortality and inflammation in a murine polymicrobial sepsis model. Crit. Care Med. 2011. 39 (1): 126-134.
9. van der Zee M, Dik W.A., Kap Y.S., Dillon M.J. Synthetic human chorionic gonadotropin-related oligopeptides impair early innate immune responses to *Listeria monocytogenes* in

- Mice. *J. Infect. Dis.* 2010. 201 (7): 1072-1080.
10. Khan N.A., Khan A., Savelkoul H.S., Benner R. Inhibition of septic shock in mice by an oligopeptide from the beta-chain of human chorionic gonadotrophin hormone. *Hum Immunol.* 2002. 63 (1): 1-7.
 11. van der Zee M., van den Berg J.W., Holten-Neelen C., Dik W.A. The beta-human chorionic gonadotropin-related peptide LQGV exerts anti-inflammatory effects through activation of the adrenal gland and glucocorticoid receptor in C57BL/6 mice. *J. Immunol.* 2010. 185 (9): 5066-5073.
 12. Khan N.A., Vierboom M.P., van Holten-Neelen C., Breedveld E., Zuiderwijk-Sick E., Khan A., Kondova I., Braskamp G., Savelkoul H.F., Dik W.A., 't Hart B.A., Benner R. Mitigation of septic shock in mice and rhesus monkeys by human chorionic gonadotrophin-related oligopeptides. *Clin. Exp. Immunol.* 2010. 160 (3): 466-478.
 13. Zamorina S.A., Shirshov S.V. Oligopeptidy β -sub#edinicy horionicheskogo gonado-tropina v indukcii differencirovki t-kletok v TREG i TH17. *Bjulleten' jeksperi-mental'noj biologii i mediciny.* 2015. 160 (7): 84-87.
 14. Laphorn A.J., Hariris D.C., Littlejohn A. et al. Crystal structure of human chorionic gonadotropin. *Nature.* 1994. 369: 455-461.
 15. King N., Thomas S. Molecules in focus: indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007. 39 (12): 2167-2172.
 16. Doherty L.F., Kwon H.E., Taylor H.S. Regulation of tryptophan 2,3-dioxygenase by HOXA10 enhances embryo viability through serotonin signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. 300: 86-93.
 17. Dürr S., Kindler V. Implication of indoleamine 2,3 dioxygenase in the tolerance toward fetuses, tumors, and allografts. *J. Leukoc. Biol.* 2013. 93 (5): 681-687.
 18. Miwa N., Hayakawa S., Miyazaki S., Myojo S., Sasaki Y., Sakai M., Takikawa O., Saito S. IDO expression on decidual and peripheral blood dendritic cells and monocytes/macrophages after treatment with CTLA-4 or interferon increase in normal pregnancy but decrease in spontaneous abortion. *Mol. Hum. Reprod.* 2005. 11(12): 865-870.
 19. Landmann R.L.C., Obrist R., Obrecht J.P. Effect of cytokines and lipopolysaccharide on CD14 antigen expression in human monocytes and macrophages. *J. Cell. Biochem.* 1991. 47 (4): 317-329.
 20. Jung I.D., Lee C.M., Jeong Y.I., Lee J.S., Park W.S., Han J., Park Y.M. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide and interferon gamma in murine bone marrow derived dendritic cells. *FEBS Lett.* 2007. 581 (7): 1449-1456.
 21. Zamorina S.A., Lopatina V.A., Rjabova Zh.V. Rol' horionicheskogo gonadotropina i ego peptidnyh fragmentov v reguljacii faktorov immunnoj tolerantnosti. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2014. T. 8(17). 3: 319-321.
 22. Jeong Y., Kim S.V., Jung I.D., Lee J.S. et al. Curcumin Suppresses the Induction of Indoleamine 2,3-Dioxygenase by Blocking the Janus-activated Kinase-Protein Kinase C-STAT1 Signaling Pathway in Interferon-g-stimulated Murine Dendritic Cells. *J. Biol. Chem.* 2009. 284: 3700-3708.
 23. Braun D., Longman R.S., Albert M.L. A two-step induction of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood.* 2005. 106: 2375-2381.
 24. Campbell B.M., Charych E., Lee A.W., Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front. Neurosci.* 2014. 8 (12). doi: 10.3389/fnins.2014.00012.
 25. Havinson V. H., Solov'ev A. Ju., Tarnovskaja S. I., Lin'kova N.S. Mehanizm biologicheskoy aktivnosti korotkih peptidov: proniknovenie v kletku i jepigeneticheskaja reguljacija jekspressii genov. *Uspehi sovremennoj biologii.* 2013. 133(3): 310-316.
 26. Zhu L., Ji F., Wang Y., Zhang Y., Liu Q., Zhang J., Matsushima K., Cao Q., Zhang Y. Synovial Autoreactive T Cells in Rheumatoid Arthritis Resist IDO-Mediated Inhibition. *J. Immunol.* 2006. 177: 8226-8233.

Образец ссылки на статью:

Заморина С.А., Тимганова В.П., Рябова Ж.В., Бочкова М.С., Храмцов П.В., Раев М.Б. Пептидные фрагменты β -субъединицы хорионического гонадотропина (LQGV, AQGV, VLPALP) в регуляции экспрессии индолами-2,3-диоксигеназы моноцитами человека. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 1: 1-14 [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/ZSA-2016-1.pdf>).