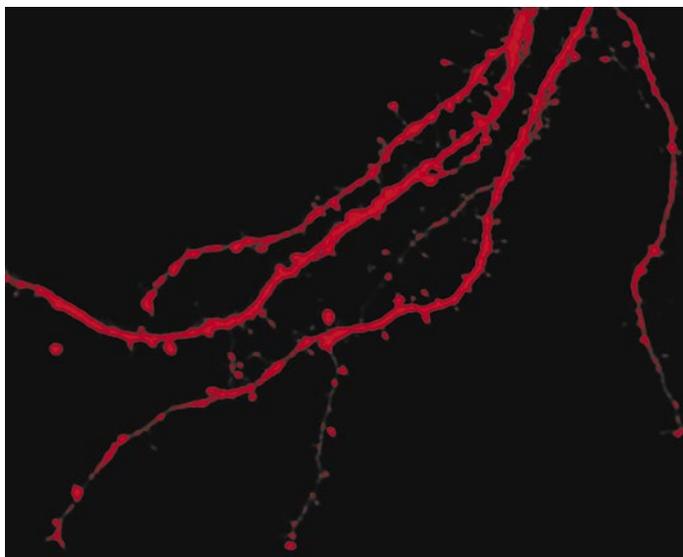
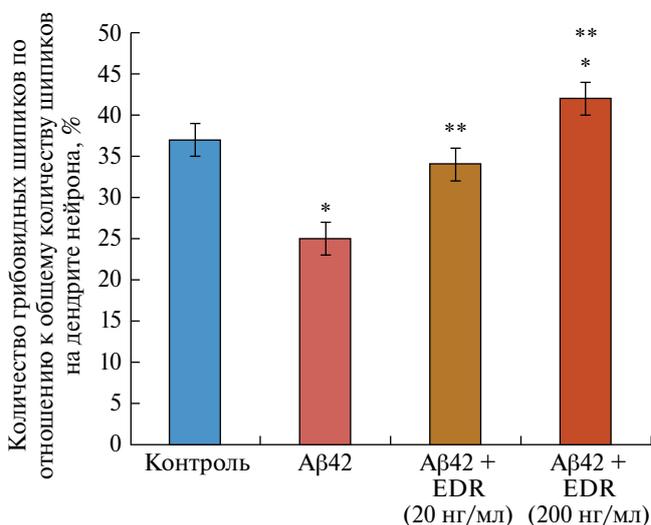


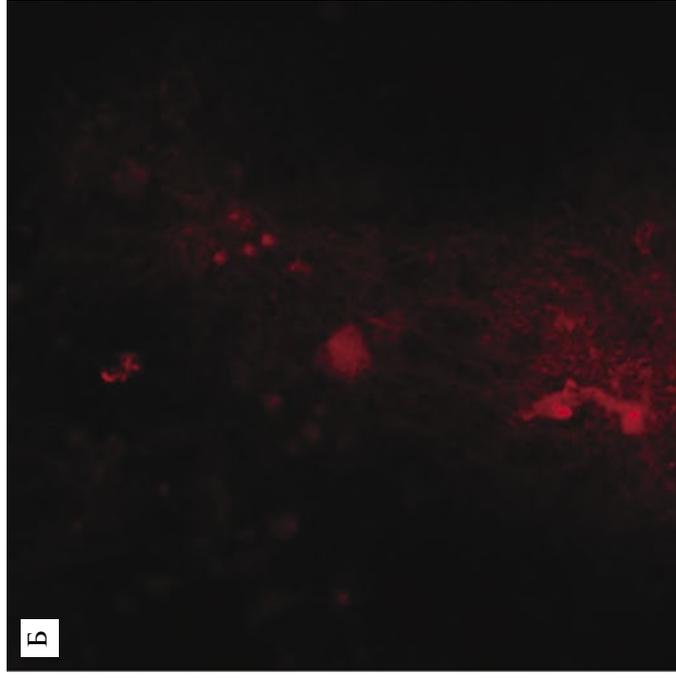
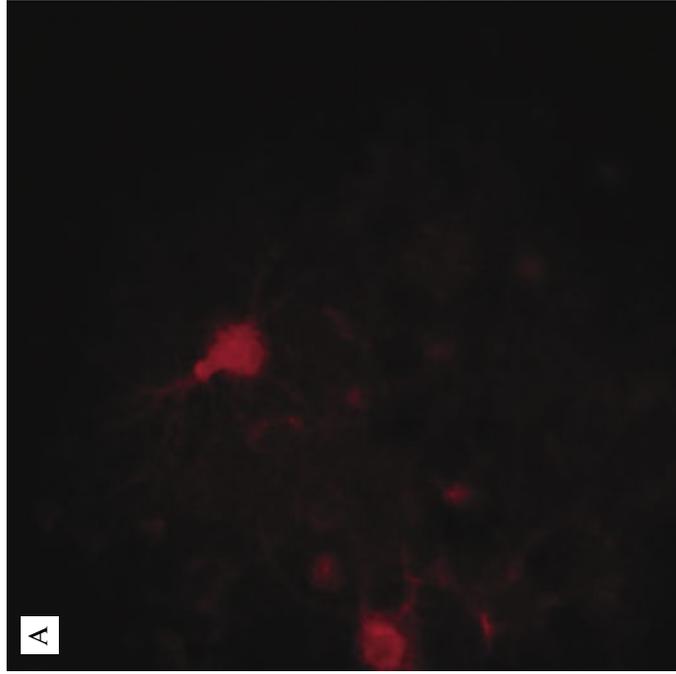
**Рис. 2.3.** Клеточные функции нормального хантингтина (А, В) по сравнению с мутантным белком (Б, Г). А — за счет взаимодействия с транскрипционным фактором REST, хантингтин обеспечивает транскрипцию гена BDNF, но эта функция не может быть выполнена мутантной формой белка (Б). Звездочка обозначает, что кроме BDNF хантингтин участвует в экспрессии ряда других нейрональных генов через похожий механизм (например, синапсин, динамин, мускариновый рецептор ацетилхолина). В — нормальный хантингтин также принимает участие в везикулярном транспорте BDNF по микротрубочкам при участии белка HAPI (В, процесс которого нарушается при наличии мутантного белка (Г) [Cattaneo E. et al., 2001])



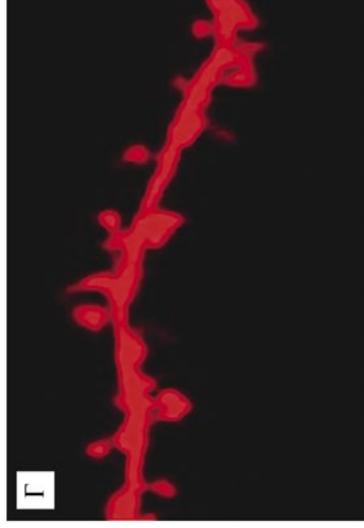
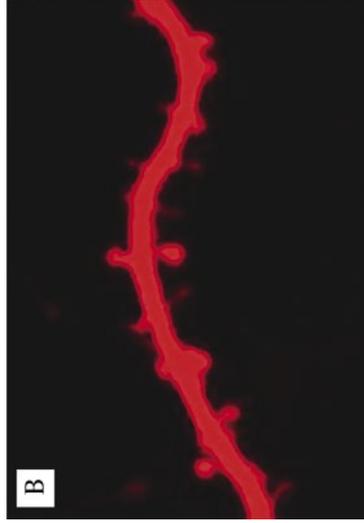
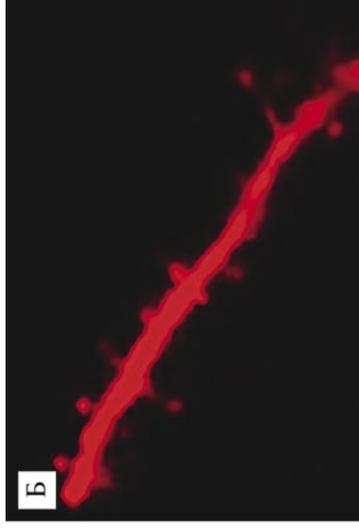
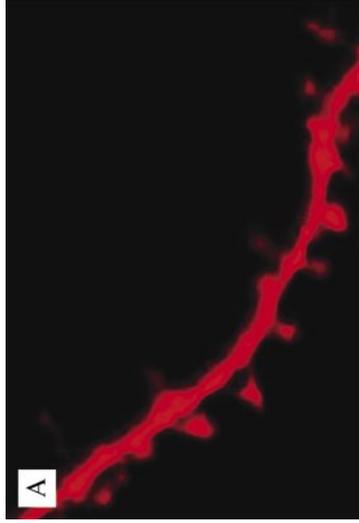
**Рис. 2.5.** Культура нейронов гиппокампа, полученная от мышей линии PS1-M146V-KI (модель болезни Альцгеймера) и трансфицированная плазмидой pCSGFP2:td-tomato, x40, без добавления пептидов



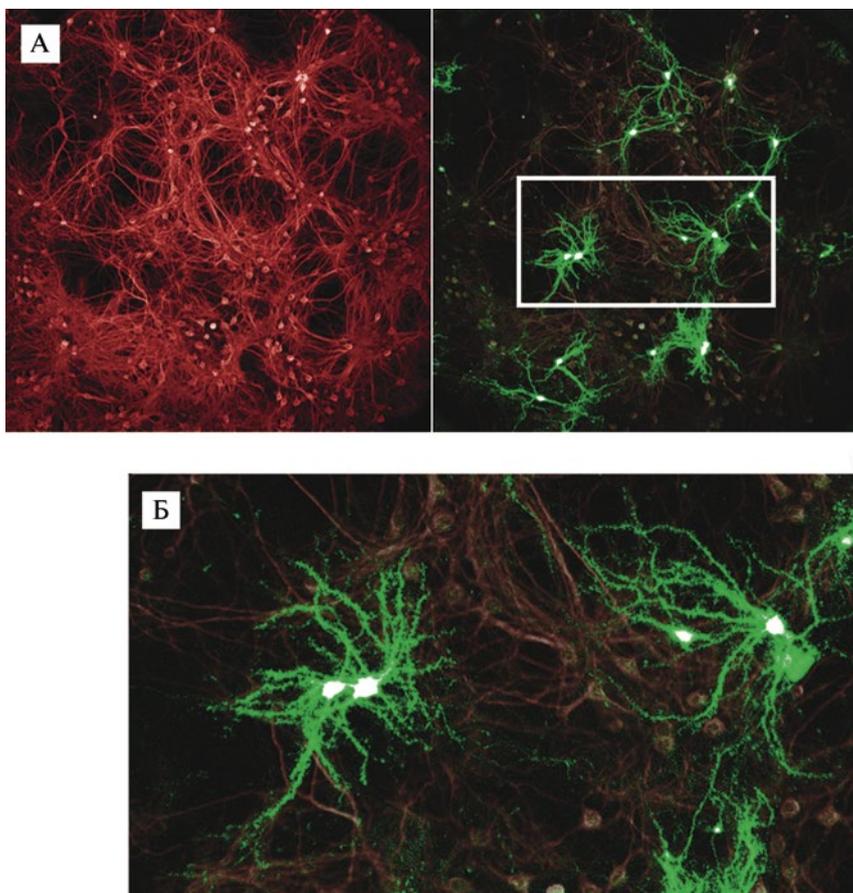
**Рис. 2.7.** Влияние пептида EDR на количество грибовидных шипиков в культуре нейронов гиппокампа мышей линии C57BL/6 в условиях амилоидной синаптотоксичности (добавление пептида Aβ42 – модель болезни Альцгеймера): \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «контроль»; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой Aβ42



**Рис. 2.6.** Культуры нейронов гиппокампа, полученные от мышей линии PS1-M146V-K1 (модель болезни Альцгеймера) и трансфицированные плазмидой rCSGFP2:td-tomato, x100. А – добавление пептида EDR в концентрации 20 нг/мл; Б – добавление пептида EDR в концентрации 200 нг/мл

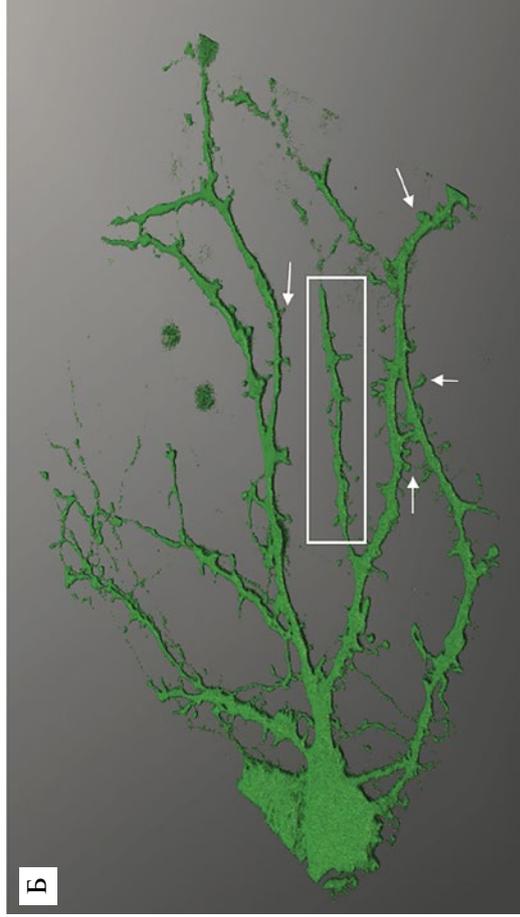
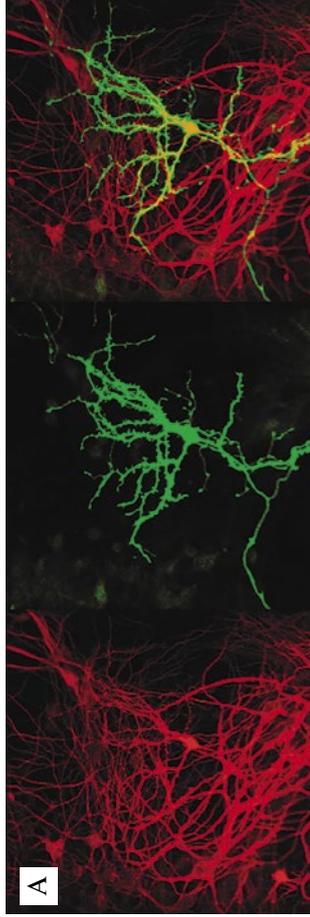


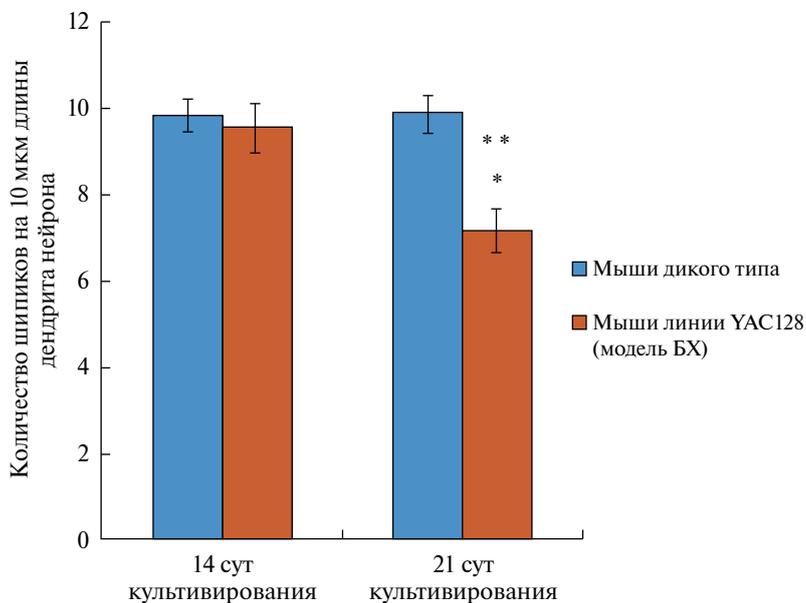
**Рис. 2.8.** Фрагмент дендрита культуры нейронов гиппокампа, трансфицированных плазмидой рCSGF2:td-tomato, x100. А – контроль; Б – добавление Аβ42 (модель БА); В – добавление Аβ42 и пептида EDR в концентрации 20 нг/мл и в концентрации 200 нг/мл (Г)



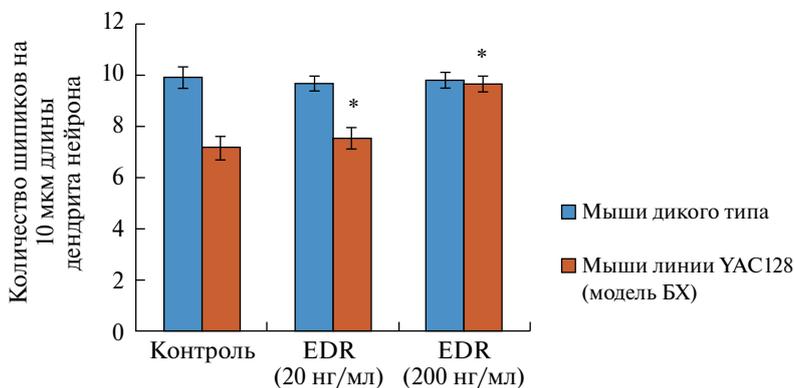
**Рис. 2.9.** Кортико-стриатная культура нейронов. Иммуноцитохимический анализ с антителами к DARPP-32 (вторичные антитела Alexa 488 – зеленая флуоресценция) и к MAP2 (вторичные антитела Alexa 594 – красно-коричневая флуоресценция). А – общий вид клеточной культуры,  $\times 20$ ; Б – увеличенный фрагмент с рис. 2.9, А,  $\times 60$  (обозначен белой рамкой)

**Рис. 2.10.** Кортико-стриатная культура ра как модель для исследования болезни Хантингтона *in vitro*. А: Иммуноцитохимический анализ с антителами к DARPP-32 (вторичные антитела Alexa 488 — зеленая флуоресценция) и MAP2 (вторичные антитела Alexa 594 — красно-коричневая флуоресценция), x20, масштабная линейка 50 мкм; Б: 3D реконструкция структуры СШН, рамкой выделен пример дендрита, стрелками показаны шипики

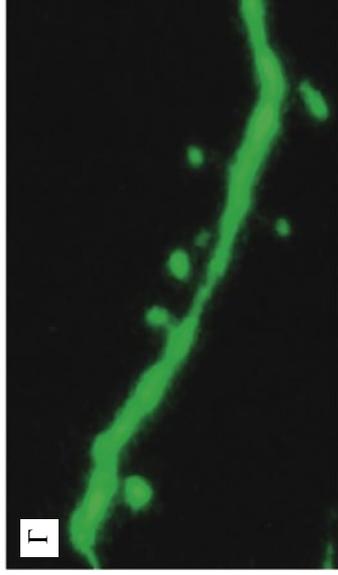
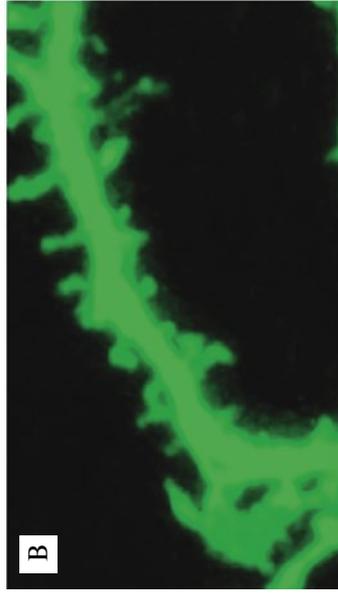
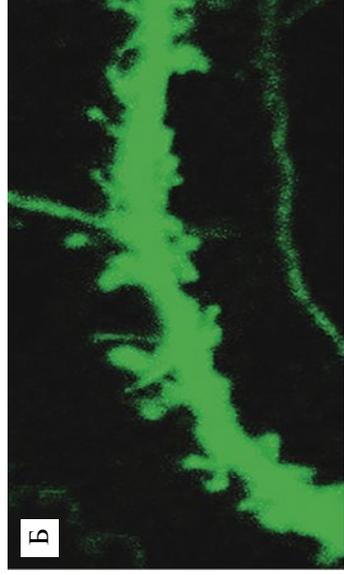
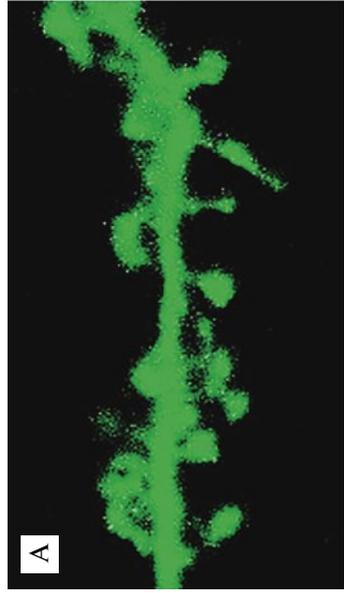




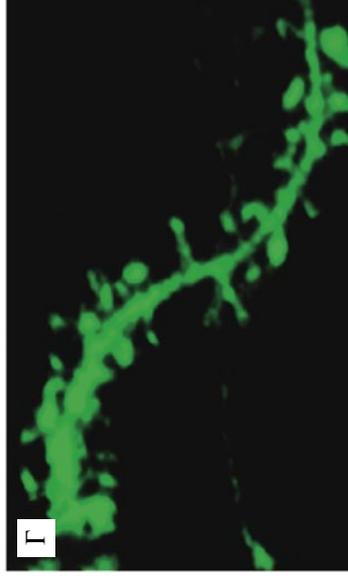
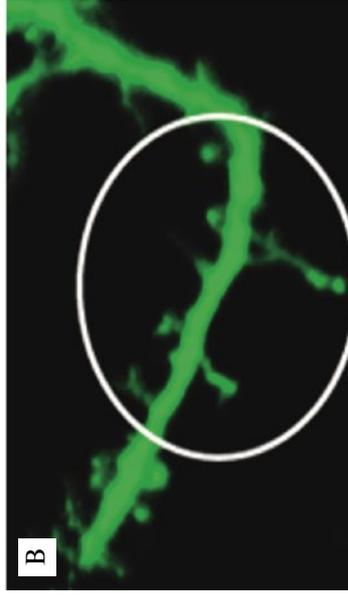
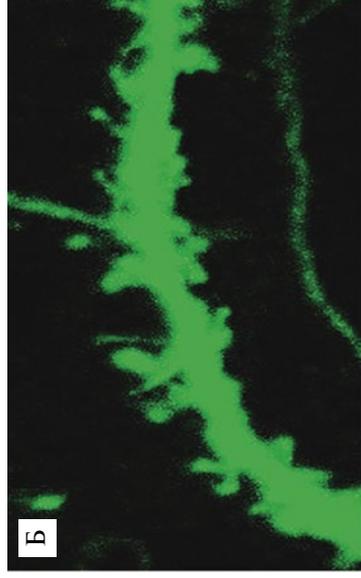
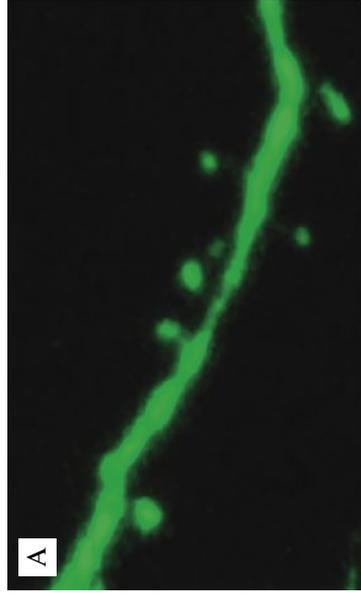
**Рис. 2.11.** Элиминация шипиков в кортико-стриатной культуре нейронов мышей линии YAC128 на 21 сут культивирования: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с количеством шипиков в культурах, полученных от мышей линии YAC128 на 14 сут культивирования; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с количеством шипиков в культурах, полученных от мышей дикого типа на 21 сут культивирования



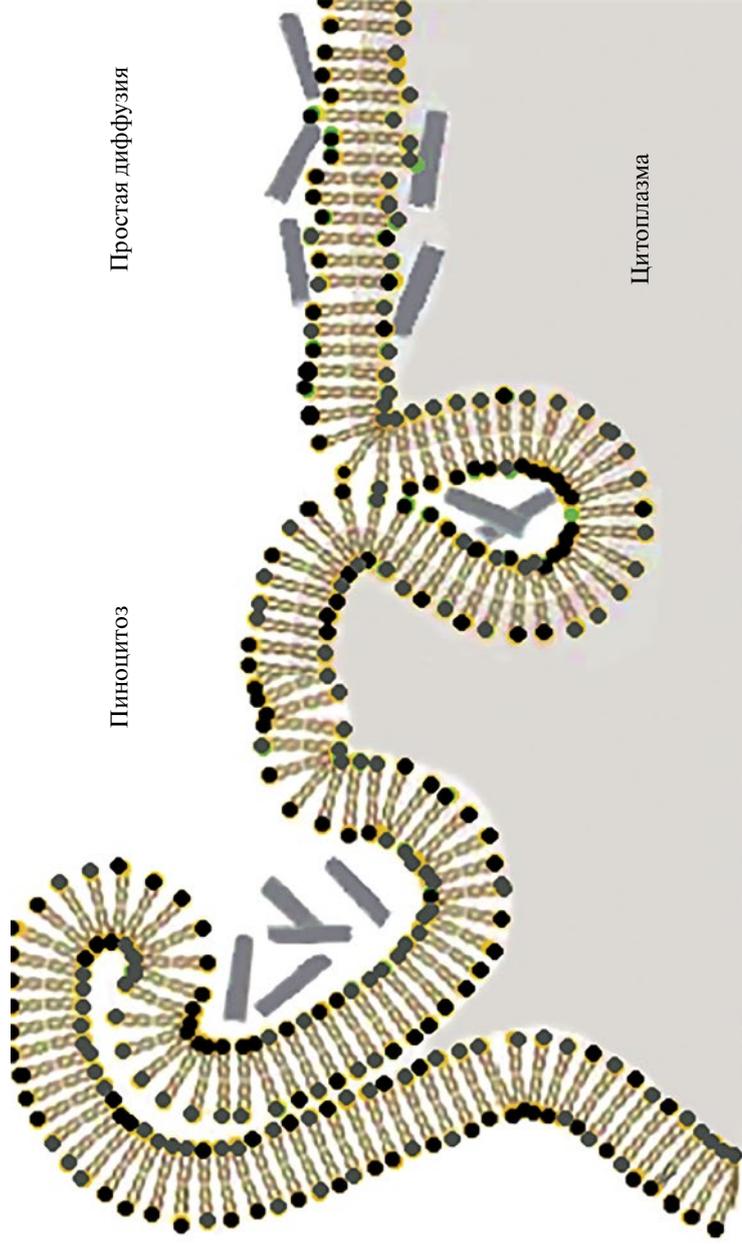
**Рис. 2.13.** Влияние пептида EDR на количество шипиков в кортико-стриатной культуре нейронов мышей дикого типа и мышей линии YAC128 (модель БХ): \* –  $p < 0,05$  по сравнению с количеством шипиков в культурах, полученных от мышей линии YAC128 на 21 сут культивирования



**Рис. 2.12.** Микрофотографии фрагмента дендрита кортико-стриатной культуры нейронов. Иммуноцитохимический анализ с антителами к DARPP-32 (вторичные антитела Alexa 488 – зеленая флуоресценция),  $\times 100$ . А – культура, полученные от мышей дикого типа, 14 сут культивирования; Б – культуры, полученные от мышей дикого типа, 21 сут культивирования; В – культуры, полученные от мышей линии YAC128 (модель BX), 14 сут культивирования; Г – культуры, полученные от мышей линии YAC128, 21 сут культивирования



**Рис. 2.14.** Микрофотографии фрагмента дендрита кортико-стриатной культуры нейронов. Иммуноцитохимический анализ с антителами к DARRP-32 (вторичные антитела Alexa 488 — зеленая флуоресценция),  $\times 100$ . А — культуры, полученные от мышей линии YAC128 (модель BX), 21 сут культивирования; Б — культуры, полученные от мышей дикого типа, 21 сут культивирования; В — культуры, полученные от мышей линии YAC128 (модель BX), добавление пептида EDR в концентрации 20 нг/мл; Г — культуры, полученные от мышей линии YAC128 (модель BX), добавление пептида EDR в концентрации 200 нг/мл



**Рис. 3.1.** Схема проникновения коротких пептидов в цитоплазму клетки с помощью пиноцитоза и простой диффузии. Черным цветом изображены отрицательно заряженные головки фосфатидилсерина, серым — положительно заряженные головки фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина

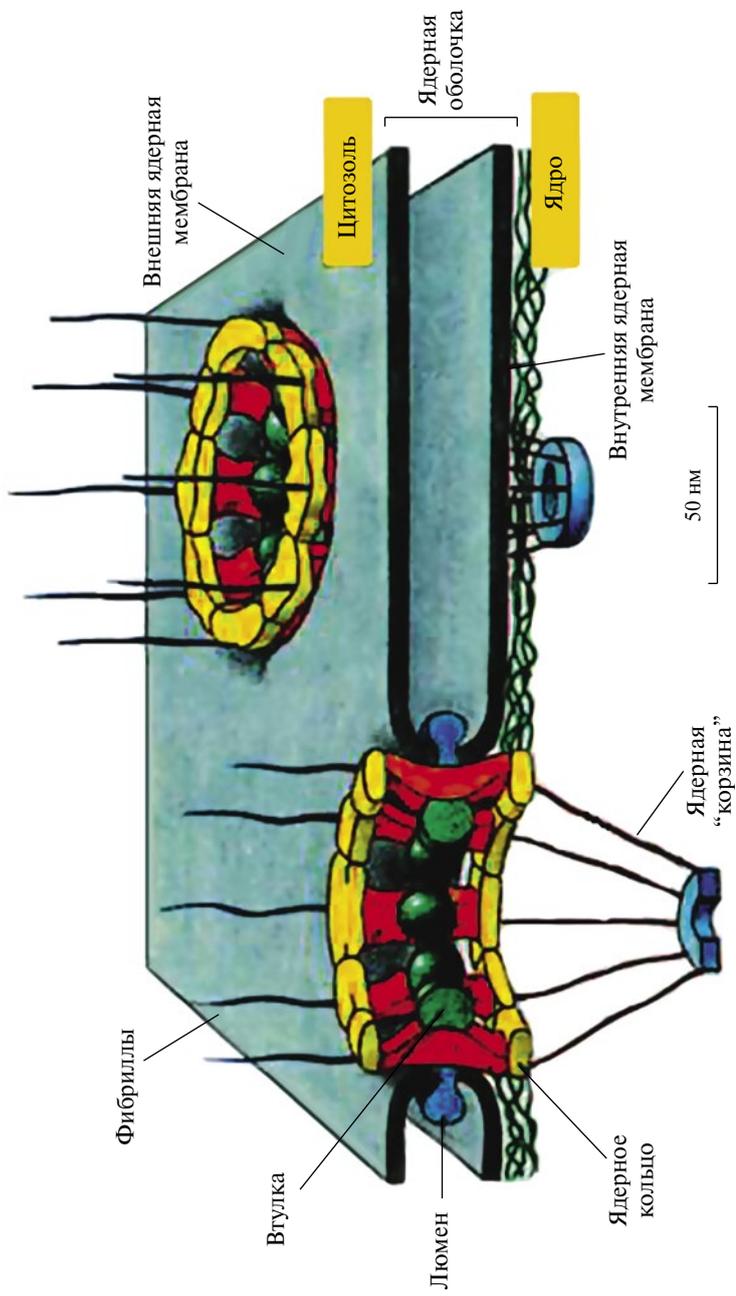


Рис. 3.2. Схема строения нуклеопоры в модификации [Albers B. et al., 1994]

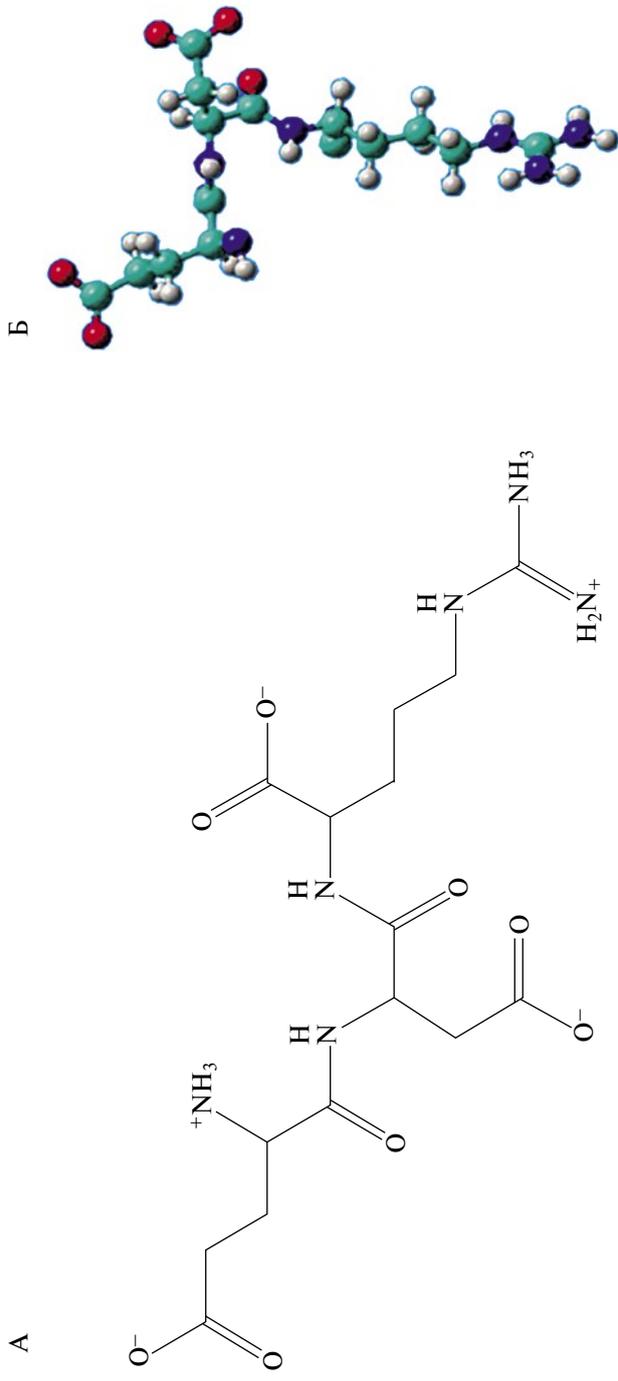
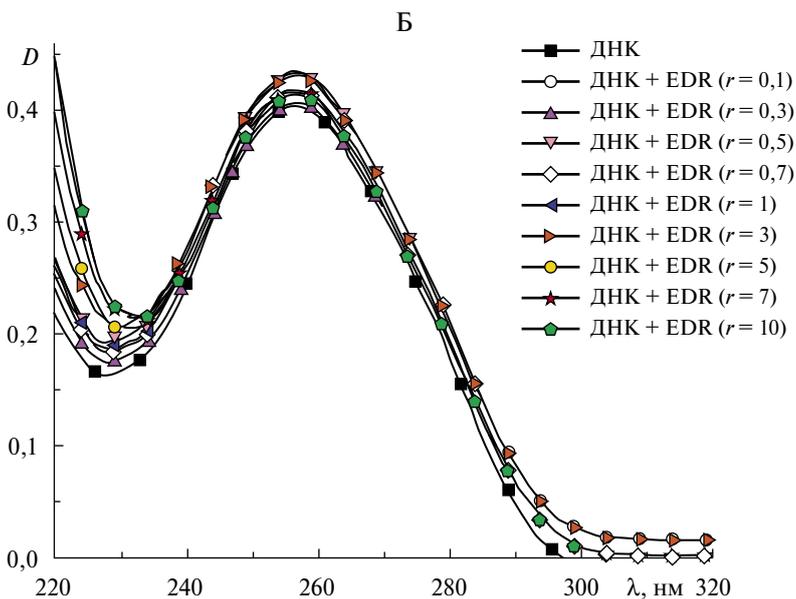
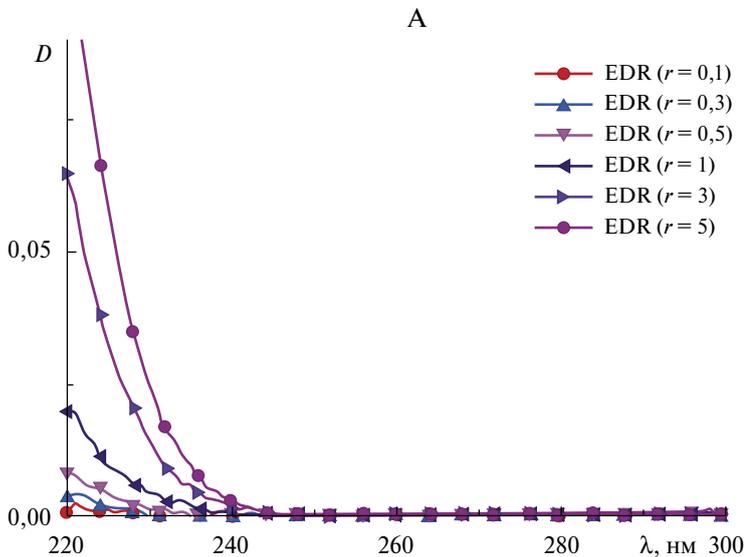
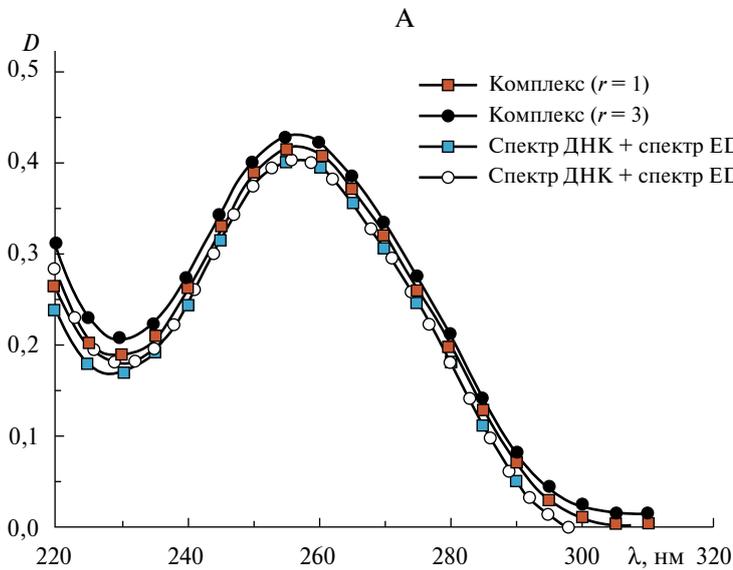


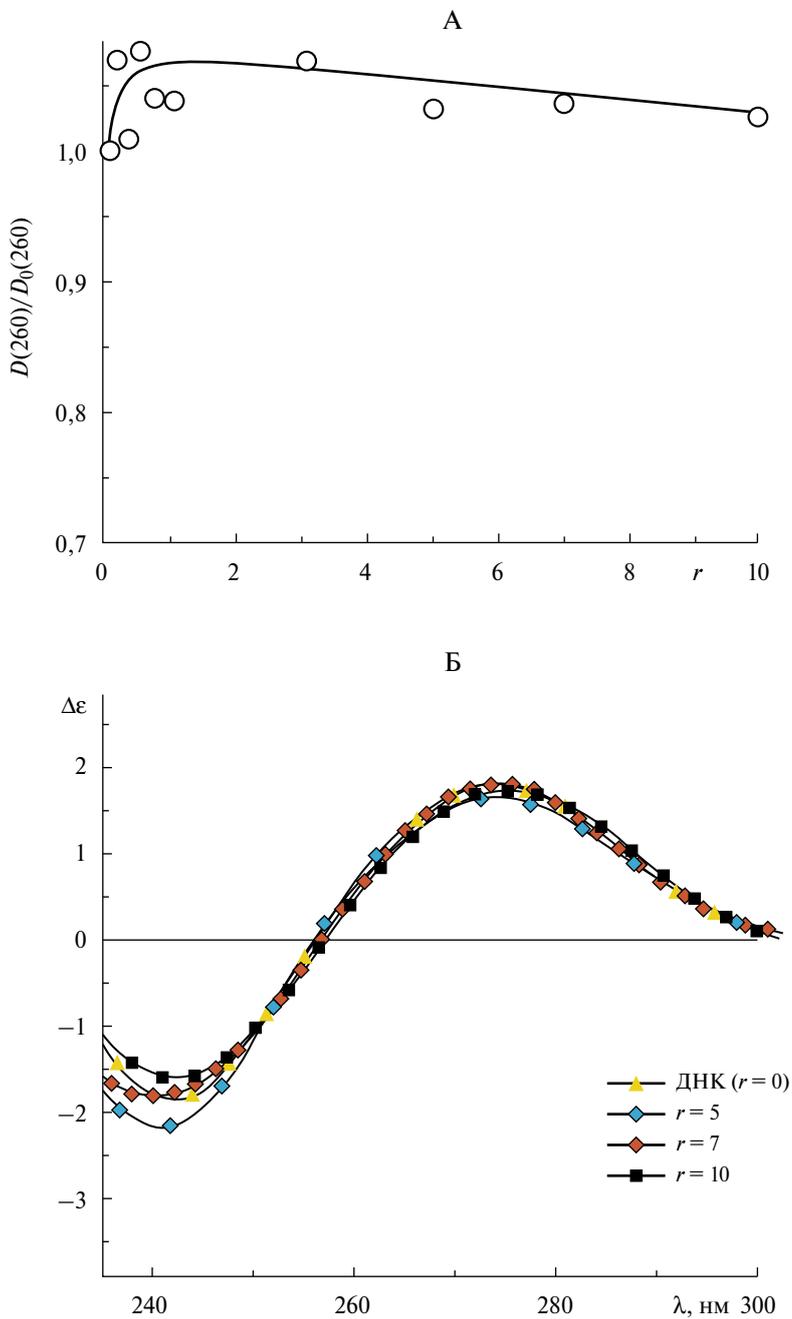
Рис. 3.3. Пептид EDR: А – химическая структура, Б – 3D-модель пространственной структуры



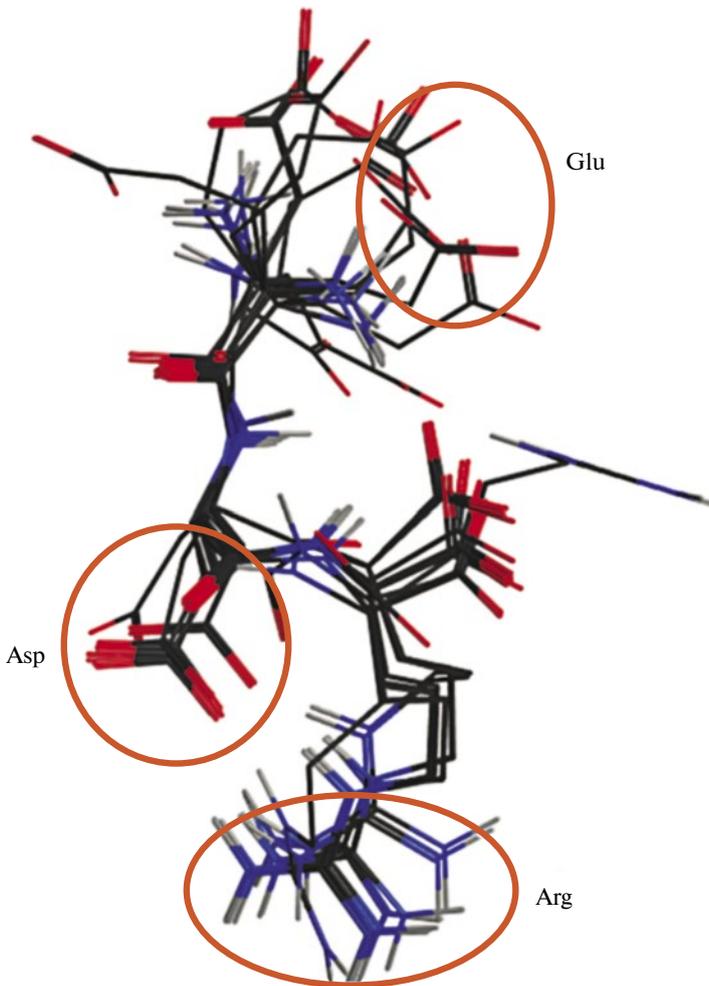
**Рис. 3.4.** Спектры поглощения пептида EDR при различных концентрациях (концентрации идентичны таковым в комплексах с ДНК) – А; спектры поглощения EDR в комплексах с ДНК – Б.  $D$  – оптическая плотность раствора,  $\lambda$  – длина волны



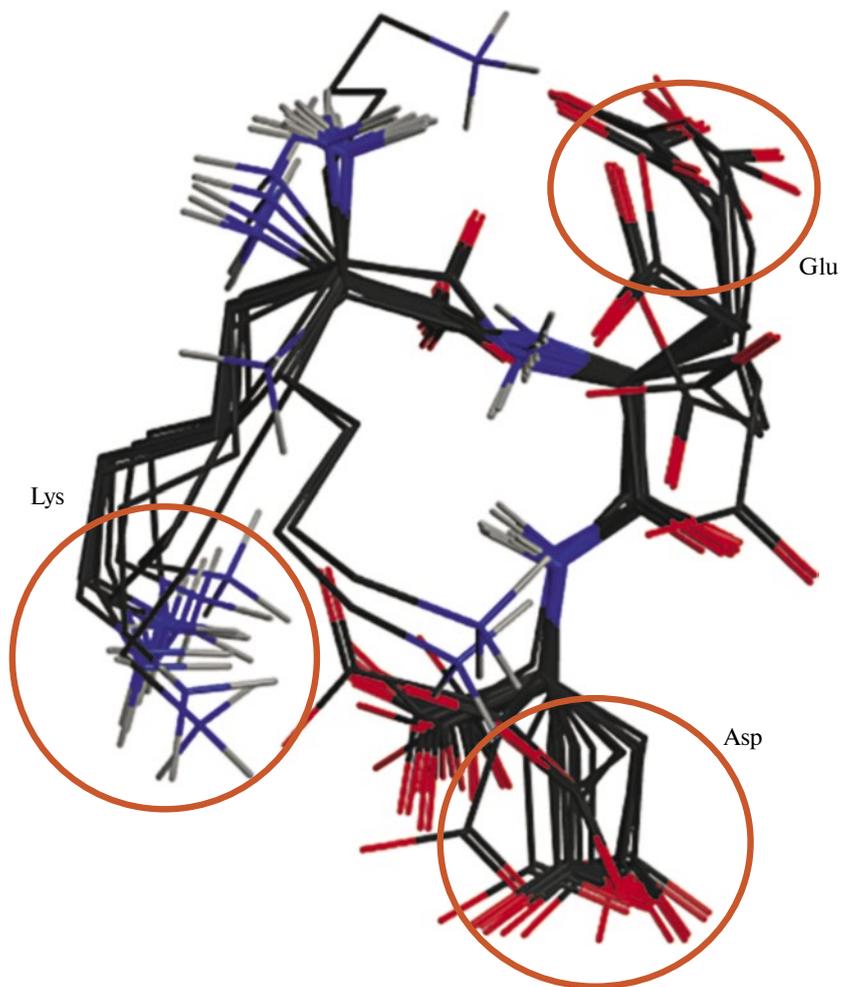
**Рис. 3.5.** Спектры поглощения комплексов ДНК с пептидом EDR в сравнении с суммой спектров ДНК и пептида при тех же концентрациях компонентов (А), а также нормированные на максимум полосы спектры поглощения комплексов (Б)



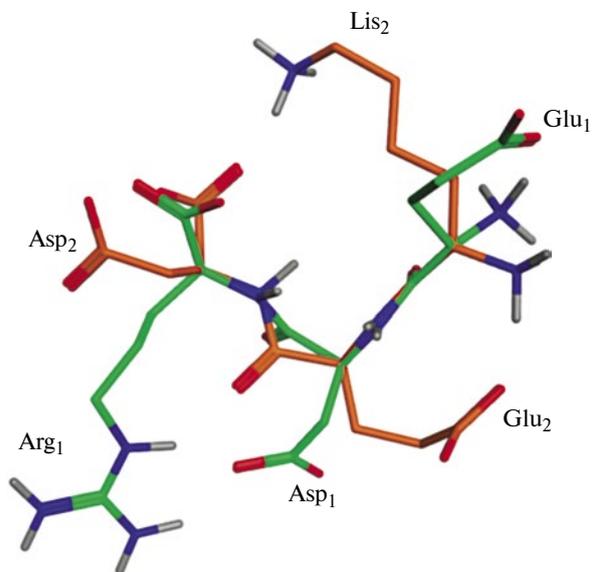
**Рис. 3.6.** Зависимость относительного изменения оптической плотности  $D$  растворов ДНК с пептидом EDR от  $r$  при  $\lambda = 260$  нм (А) и спектры кругового дихроизма ДНК в комплексе с пептидом EDR (Б)



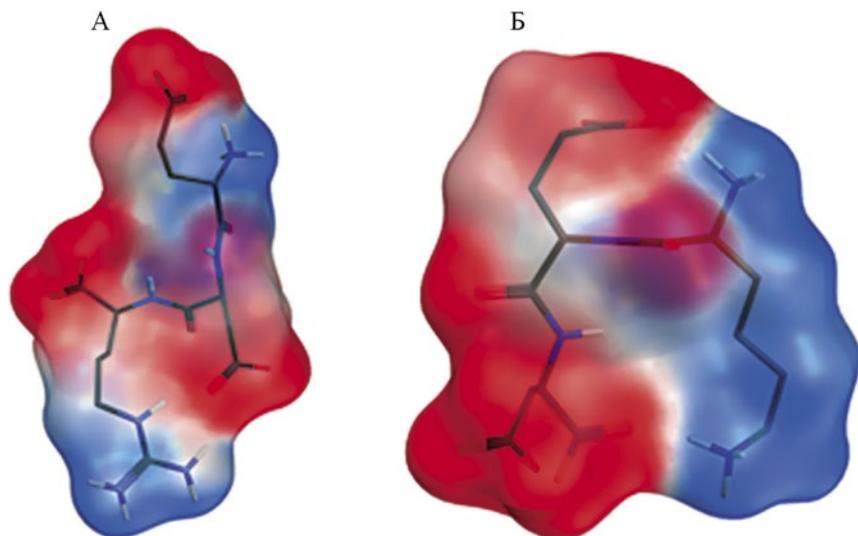
**Рис. 3.11.** Совмещение 15 конформаций пептида EDR, энергия оптимизации конформеров отличается на 2 ккал/моль, среднееквдратичное отклонение конформаций составило 0,356 Å



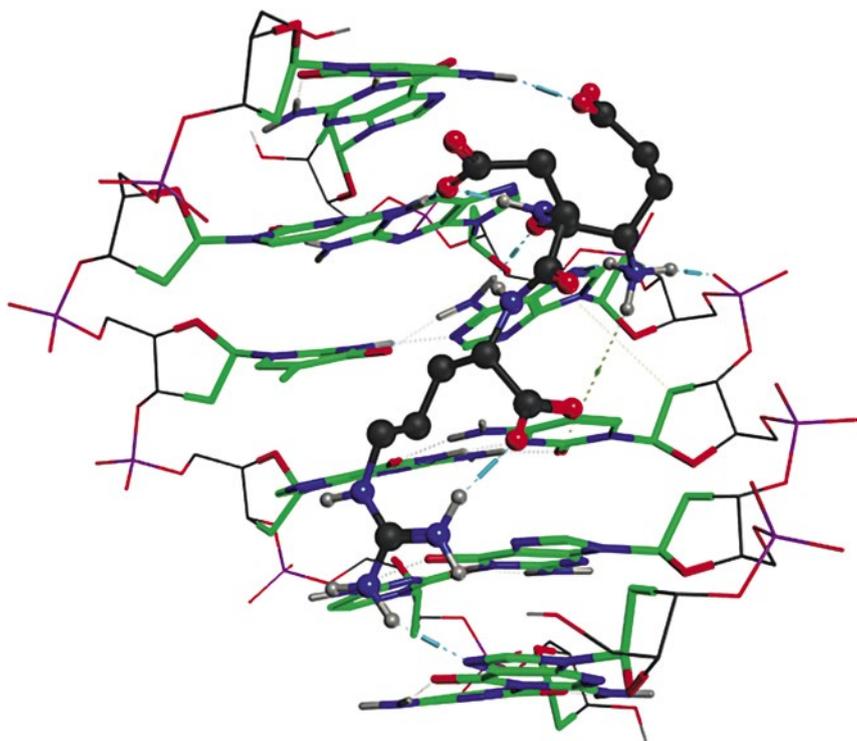
**Рис. 3.12.** Совмещение 15 конформаций трипептида KED, энергия оптимизации конформеров отличается на 3,5 ккал/моль, среднееквдратичное отклонение конформаций составило 0,143 Å



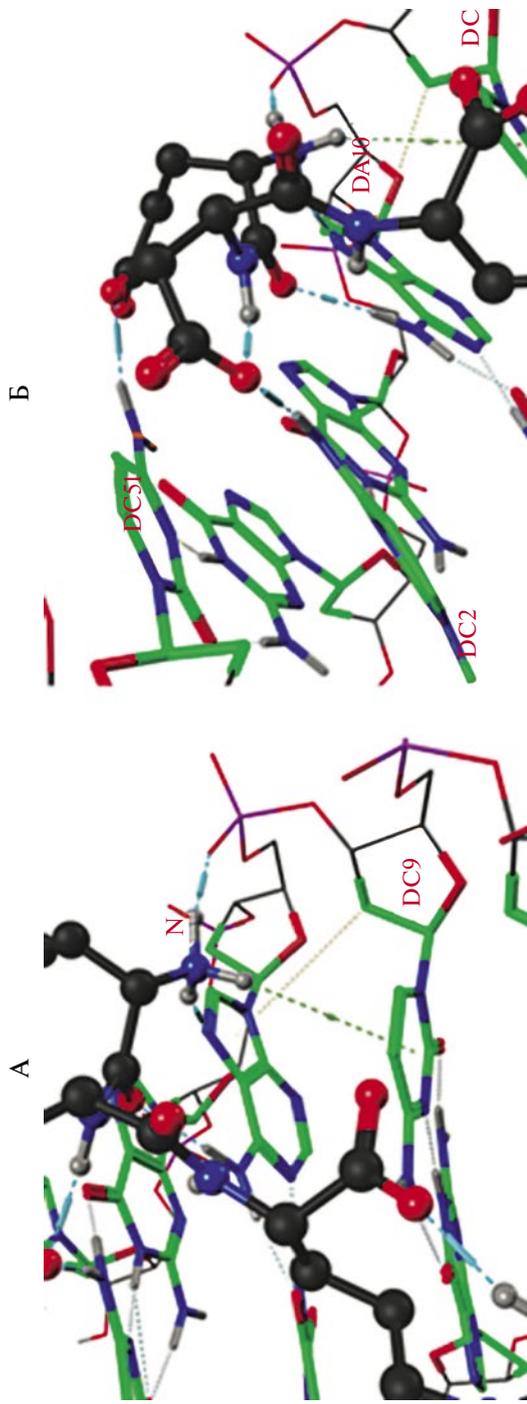
**Рис. 3.13.** Совмещение конформаций пептидов KED и EDR (среднеквадратичное отклонение  $0,018 \text{ \AA}$ ). Молекула пептида KED выделена зеленым цветом, аминокислотные остатки пептида KED помечены нижним индексом 1, молекула пептида EDR выделена оранжевым цветом, аминокислотные остатки пептида EDR помечены нижним индексом 2



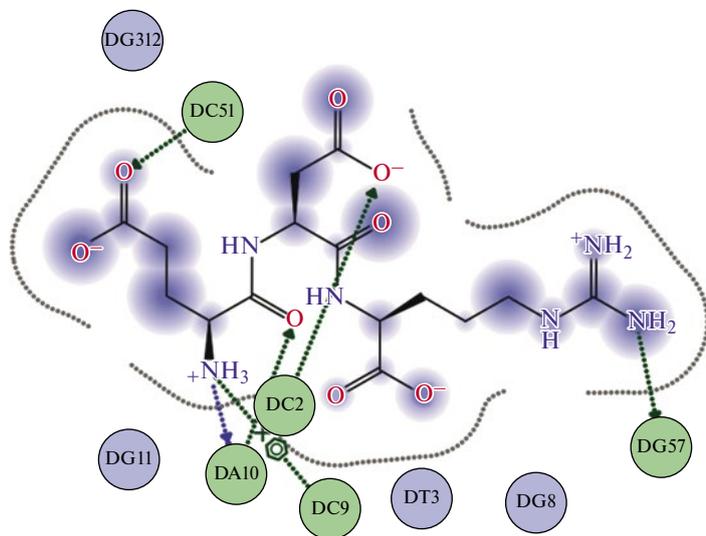
**Рис. 3.14.** Распределение электростатического потенциала в молекулах пептидов KED (А) и EDR (Б). Красным цветом изображены отрицательно заряженные группы молекулы, синим — положительно заряженные и белым — нейтрально заряженные группы молекулы



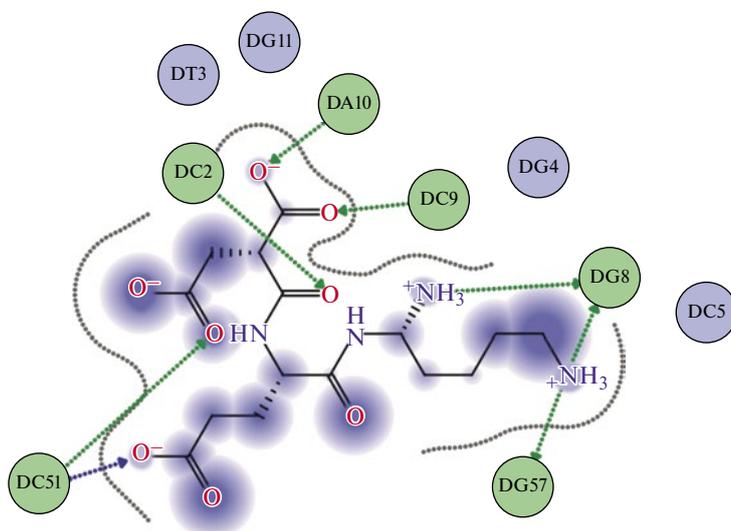
**Рис. 3.15.** Модель взаимодействия пептида EDR с сайтом d(CCTGCC). Молекула пептида EDR изображена как *bold and sticks*, молекула ДНК – в виде *tubes*. Зеленым цветом выделены азотистые основания ДНК, синим – атомы азота, красным – атомы кислорода, черным – атомы углерода, светло-серым – полярные атомы водорода, розовым – фосфатный остов ДНК, синим пунктиром выделены водородные связи между атомами, салатovým –  $\pi$ -катионные связи



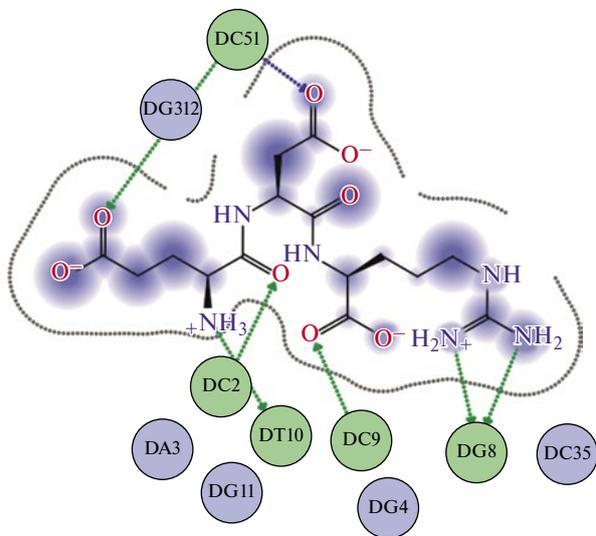
**Рис. 3.17.** Взаимодействие пептида EDR с нуклеотидами сайта d(CCTGCC). А – образование π-катионной связи между положительно заряженным атомом азота аминогруппы основной цепи молекулы (N) пептида EDR и пиримидиновым кольцом цитозина DC9; Б – образование водородных связей между атомами кислорода пептида EDR и аминогруппами нуклеотидов DC51, DC2 и DA10. Обозначения те же, что и на рис. 3.15



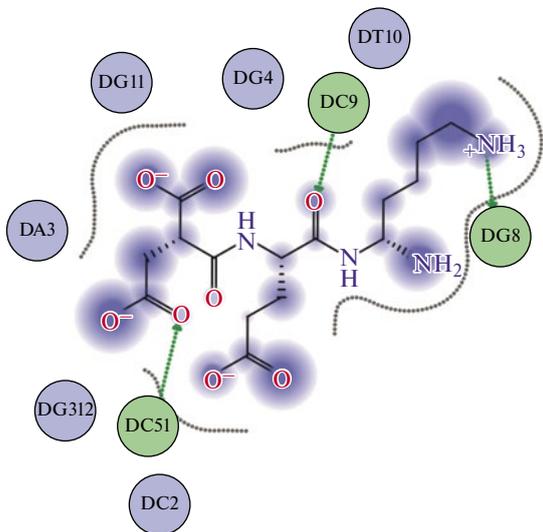
**Рис. 3.16.** Карта взаимодействий между пептидом EDR и сайтом d(CCTGCC). Зеленая стрелка показывает направление отдачи протона атомом или атому боковой цепи пептида, синяя стрелка – направление отдачи протона атомом или атому основной цепи пептида, пунктиром изображена область контакта лиганда с растворителем



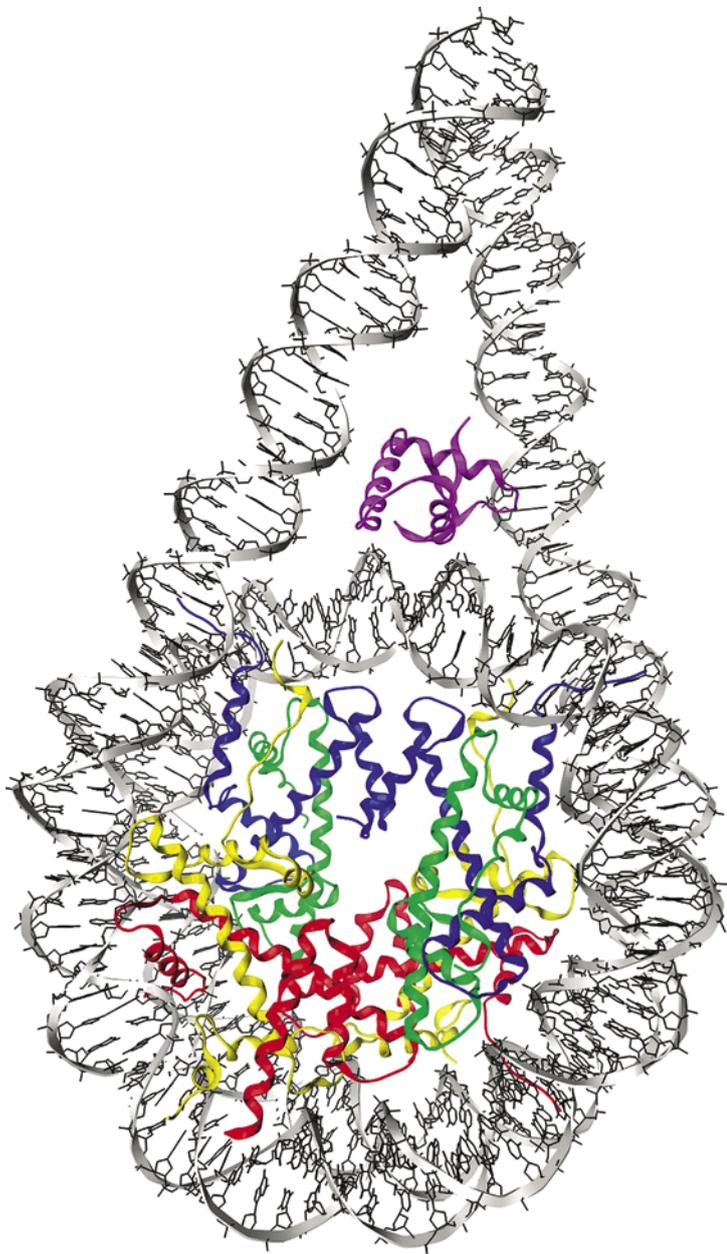
**Рис. 3.18.** Карта взаимодействий между пептидом KED и сайтом d(CCTGCC). Зеленая стрелка показывает направление отдачи протона атомом или атому боковой цепи пептида, синяя стрелка – направление отдачи протона атомом или атому основной цепи пептида, пунктиром изображена область контакта лиганда с растворителем



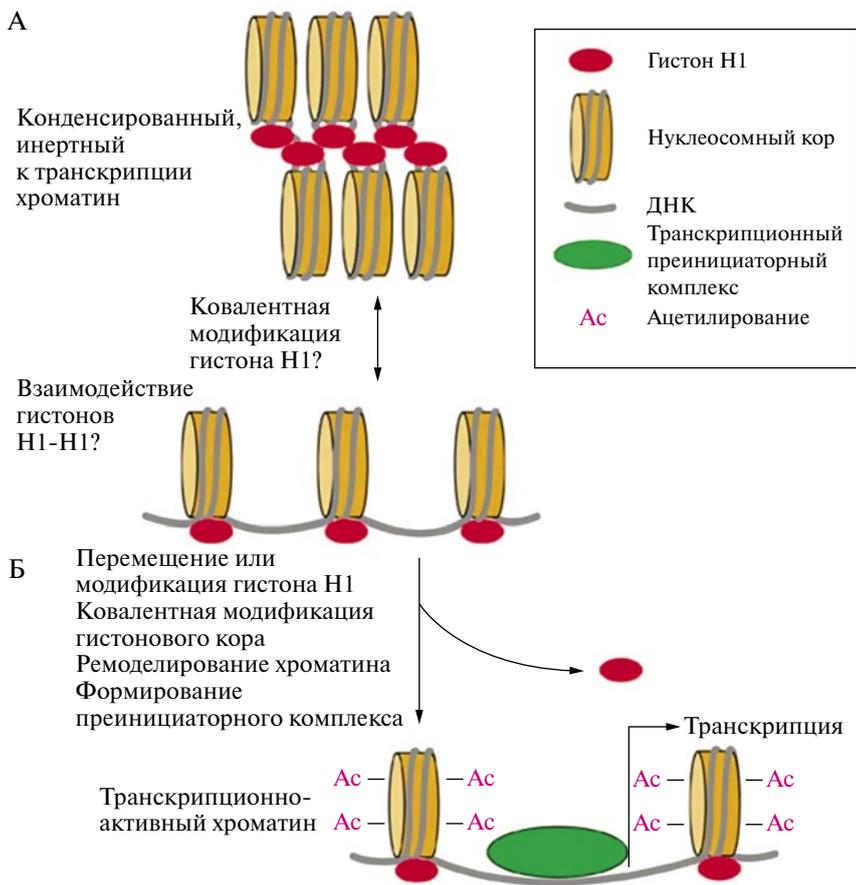
**Рис. 3.19.** Карта взаимодействий между пептидом EDR и сайтом d(CCAGC). Обозначения те же, что и на рис. 3.18



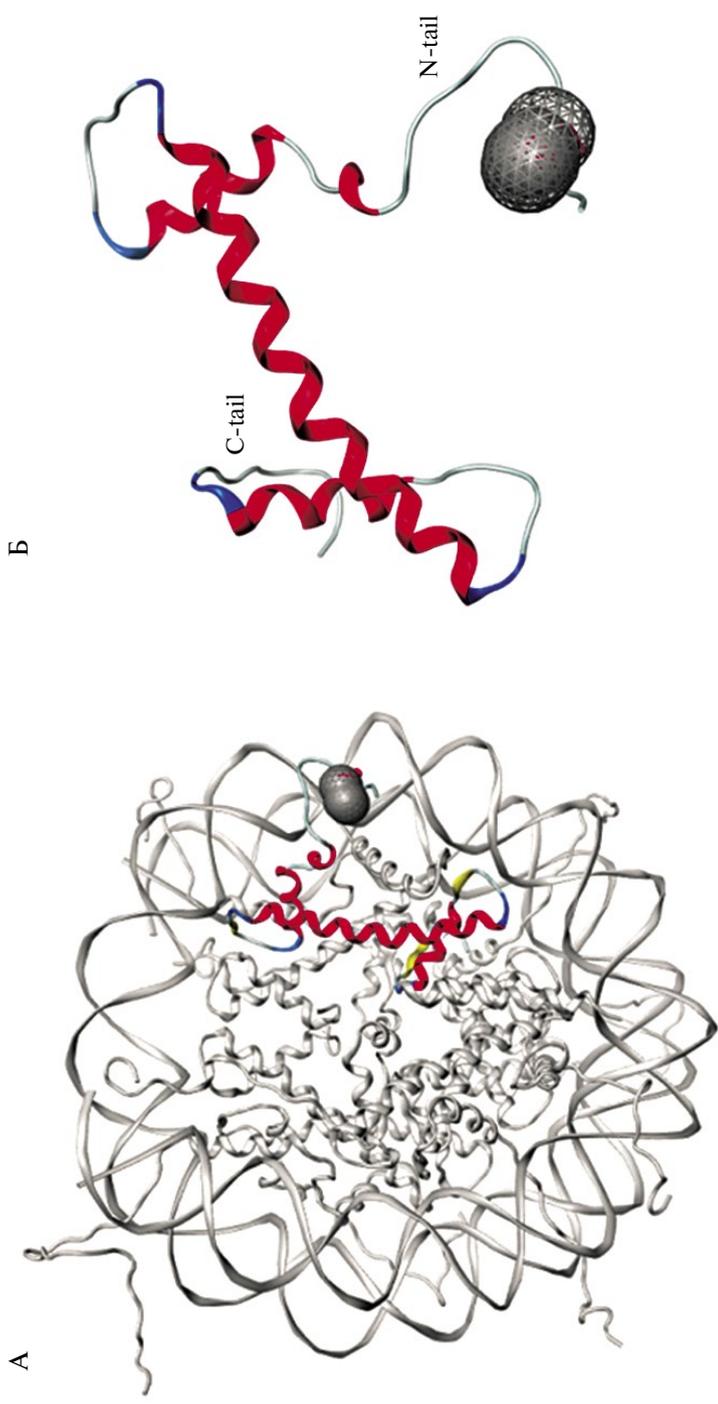
**Рис. 3.20.** Карта взаимодействий между пептидом KED и сайтом d(CCAGC). Обозначения те же, что и на рис. 3.18



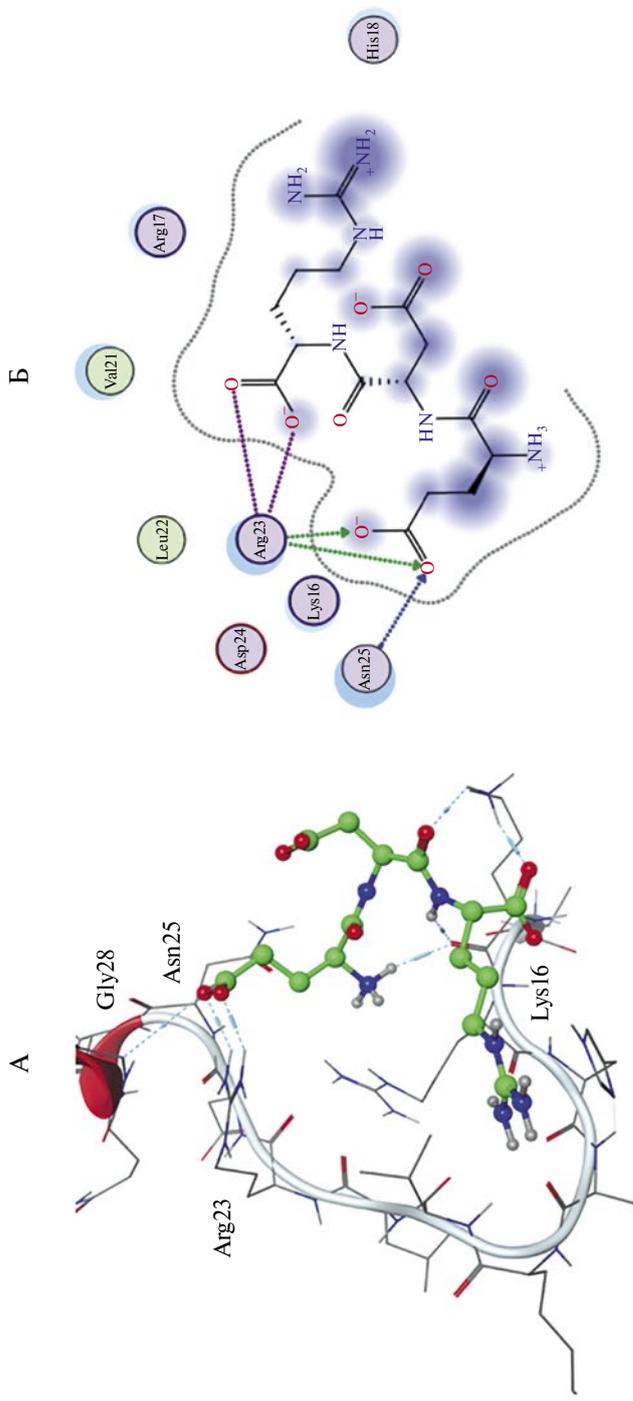
**Рис. 3.21.** Трехмерное изображение нуклеосомы. Молекула ДНК изображена в виде двуцепочечной спирали (серые), коровые гистоны H2a (желтые), H2b (красные), H3 (зеленые), H4 (синие) и линкерный гистон H1 (фиолетовый) изображены в виде трех  $\alpha$ -спиральных доменов. Структура взята из базы данных белковых структур (PDB: 5NLO)



**Рис. 3.22.** Потенциальные механизмы H1-опосредованной регуляции транскрипции: А – линкерные гистоны стабилизируют и/или способствуют образованию транскрипционно-инертных структур хроматина более высокого порядка; Б – удаление или модификация связывания гистона H1 с релаксированными структурами хроматина может быть необходимым условием для инициирования ряда событий, приводящих к активации транскрипции [Brown D.T., 2001]

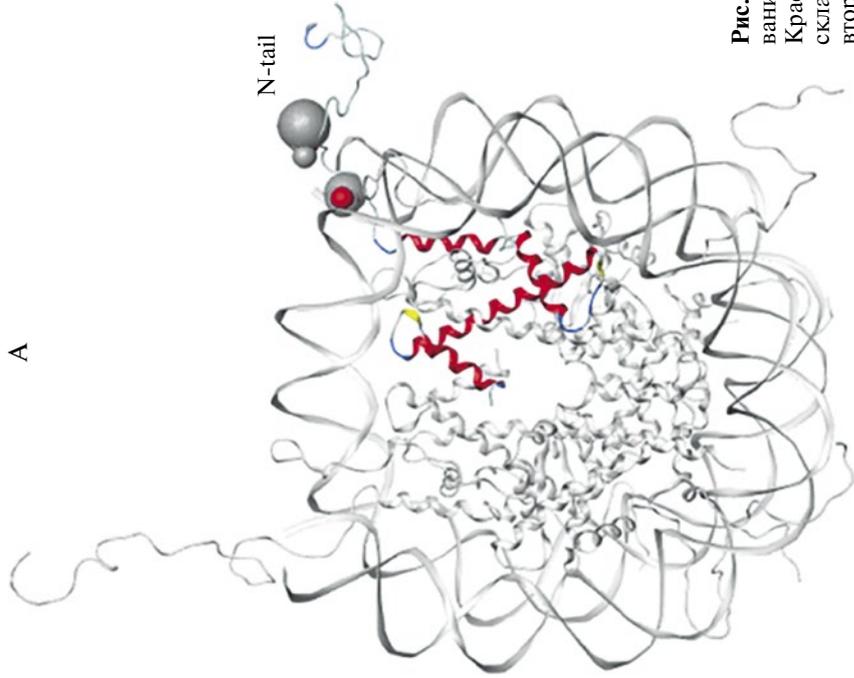


**Рис. 3.24.** Гомологичная модель гистона H4, построенная с использованием структуры 1EQZ, цепь D. А – октамер, состоящий из 4 пар коровых гистонов и намотанной на них ДНК. Красным цветом изображен гистон H4. Б – третичная структура корового гистона H4. На рисунке подписаны N- и C-концевые участки (N-tail, C-tail) и сайты связывания. Красным цветом показаны  $\alpha$ -спирали, синим – петли, белым – без определенной вторичной структуры. Сайт связывания показан в виде сферы серого цвета

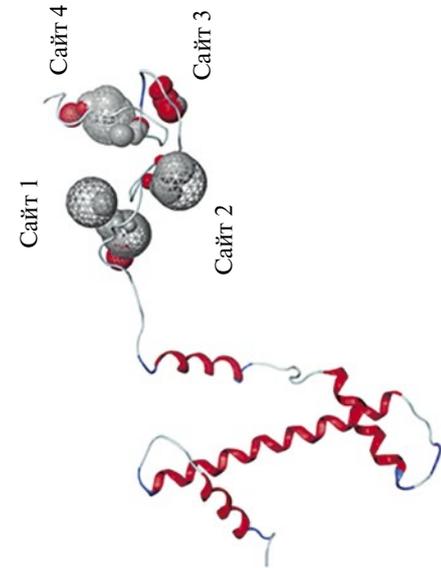


**Рис. 3.25.** Взаимодействие пептида EDR с N-терминальным участком гистона H4 пшеницы *Triticum aestivum*: А — трехмерная модель (3D-модель); Б — двухмерная модель (2D-модель)

А

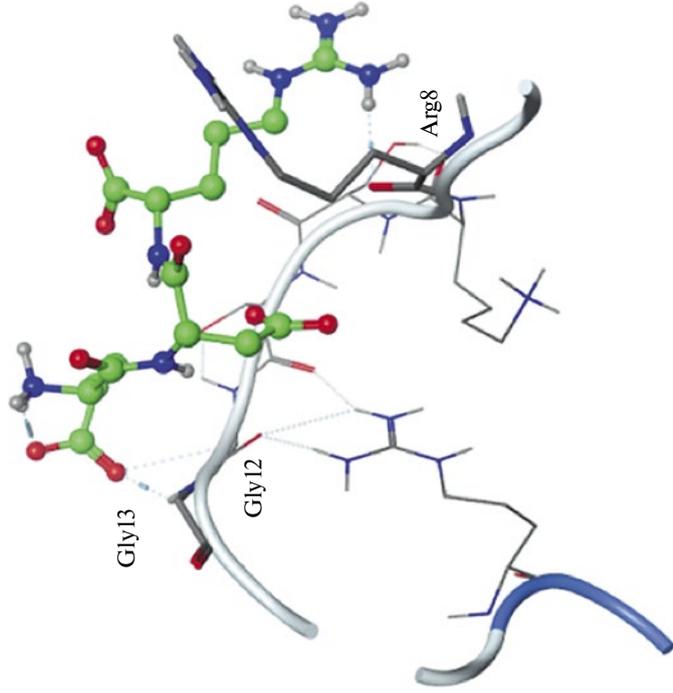


Б



**Рис. 3.27.** Гомологичная модель гистона H3, построенная с использованием структуры PDB 1KX5 цепи A. N- и C-концевые аминокислоты. Красным цветом показаны  $\alpha$ -спирали, желтым — элемент структуры складчатого бета-слоя, синим — поворот, белым — без определенной вторичной структуры

А



Б

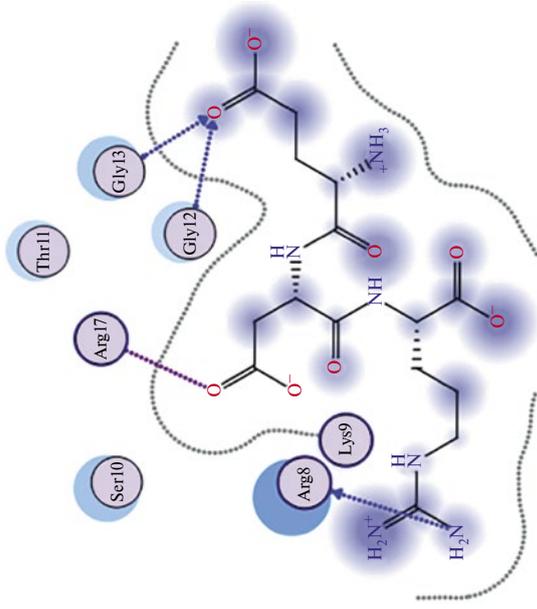
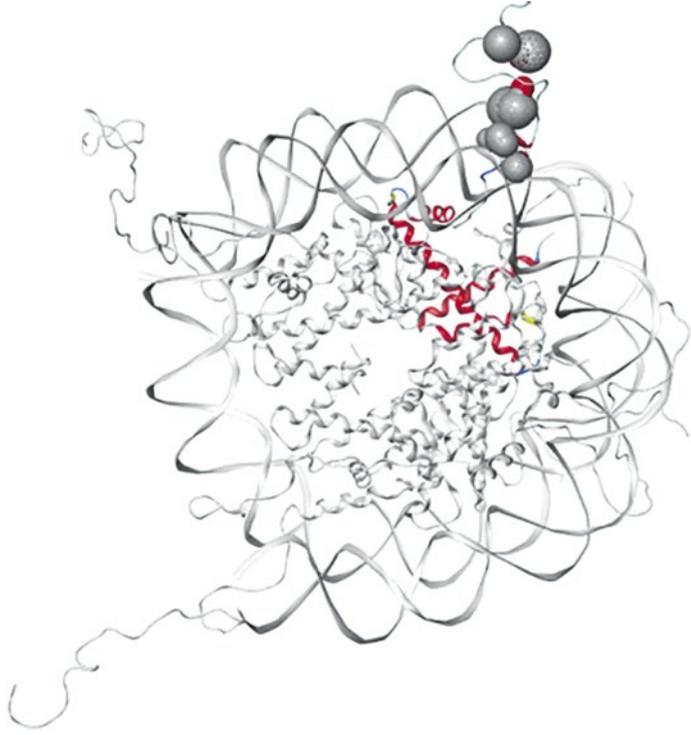
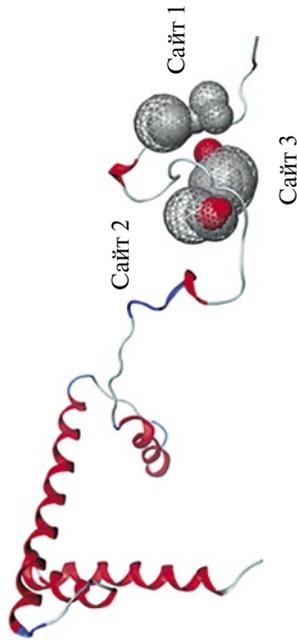


Рис. 3.28. Взаимодействие пептида EDR с N-терминальным участком гистона H3 пшеницы *Triticum aestivum*. Пояснения см. на рис. 3.25

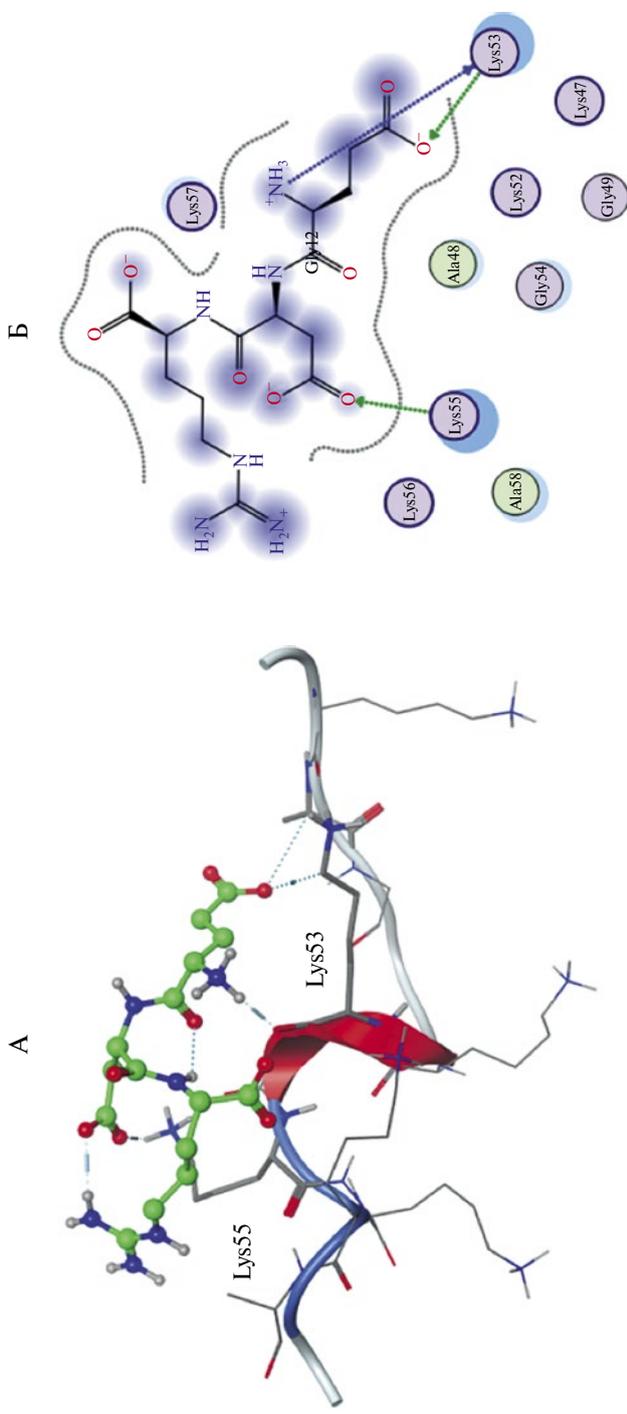
А



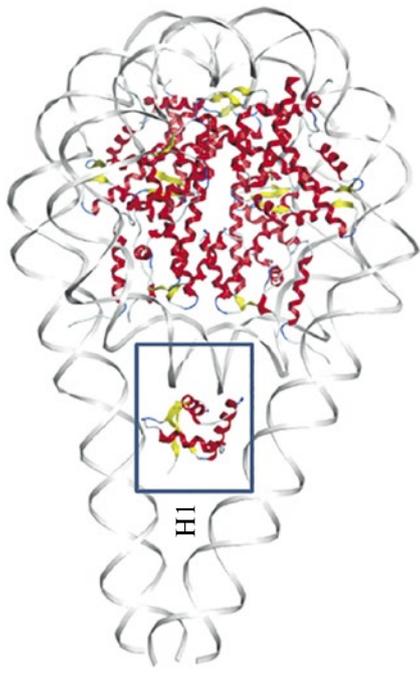
Б



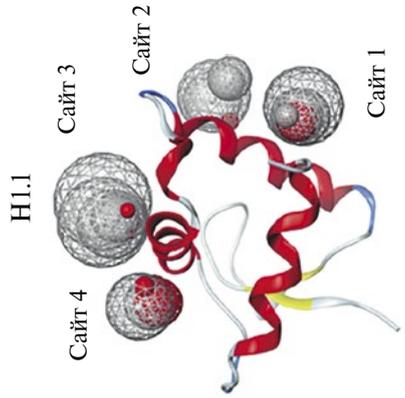
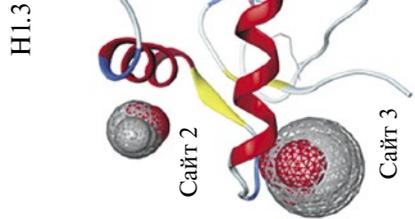
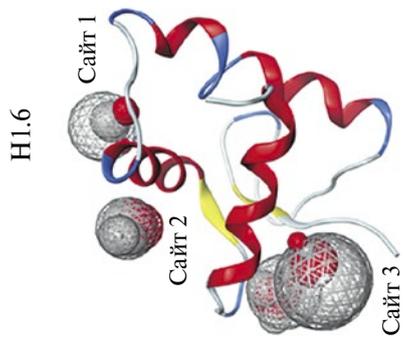
**Рис. 3.30.** Гомологичная модель гистона H2b, построенная с использованием структуры PDB 1KH5, цепь H. N- и C-концевые аминокислоты. Красным цветом показаны  $\alpha$ -спирали, желтым – элемент структуры складчатого бета-слоя, синим – поворот, белым – без определенной вторичной структуры



**Рис. 3.31.** Взаимодействие пептида EDR с N-терминальным участком гистона H2b пшеницы *Triticum aestivum*. Пояснения см. на рис. 3.25



**Рис. 3.33.** Гомологичная модель гистонов H1.1, H1.3 и H1.6, построенная с использованием структуры линейного гистона H1 (PDB code: 5NLO,Z). Красным цветом показаны  $\alpha$ -спирали, желтым – элемент структуры складчатого бета-слоя, синим – поворот, белым – молекула ДНК. Пояснения см. в тексте



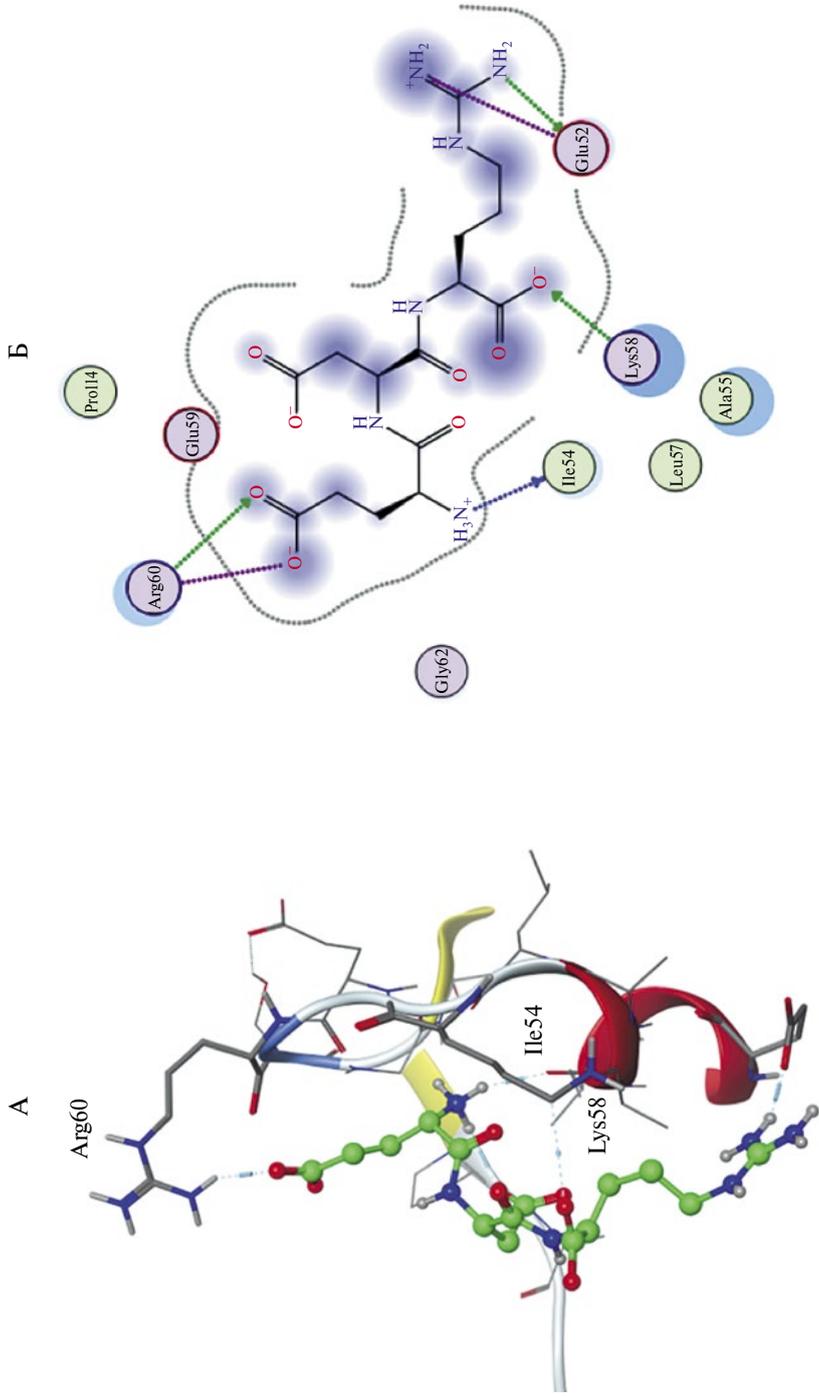


Рис. 3.34. Взаимодействие пептида EDR с гистоном H1.6 пшеницы *Triticum aestivum*. Пояснения см. на рис. 3.25

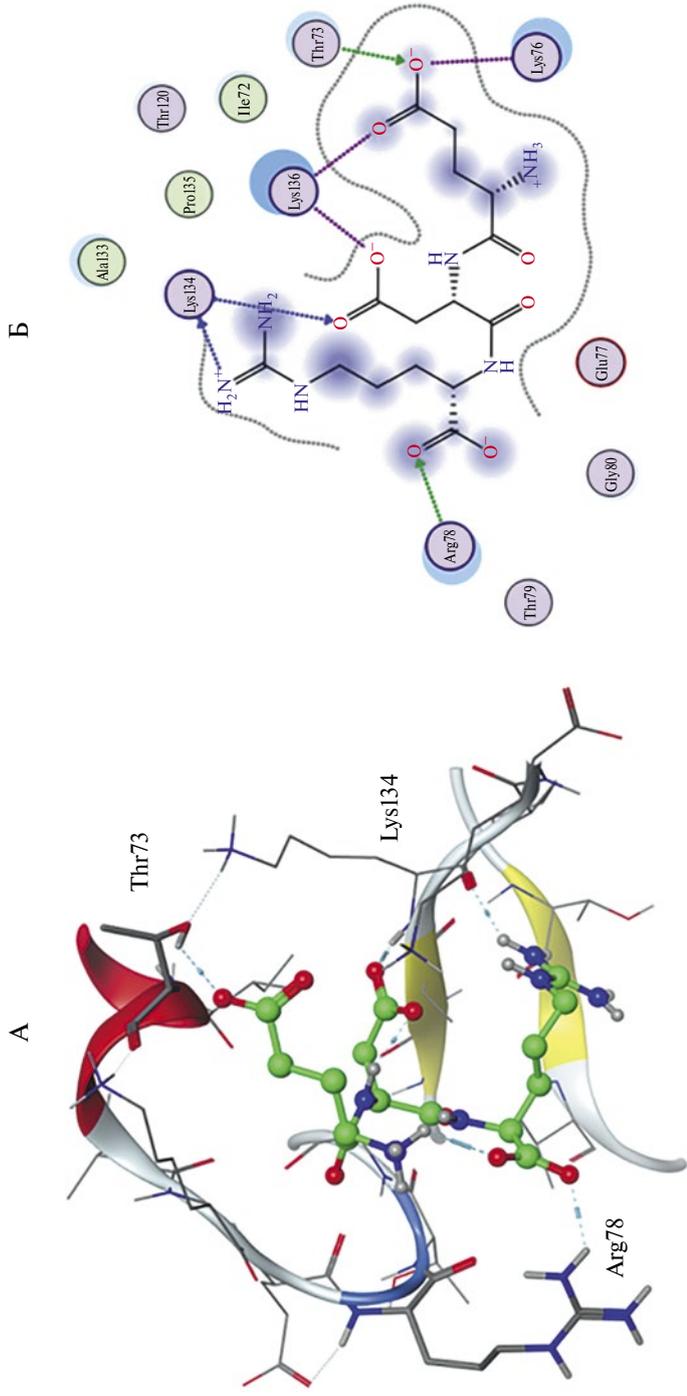
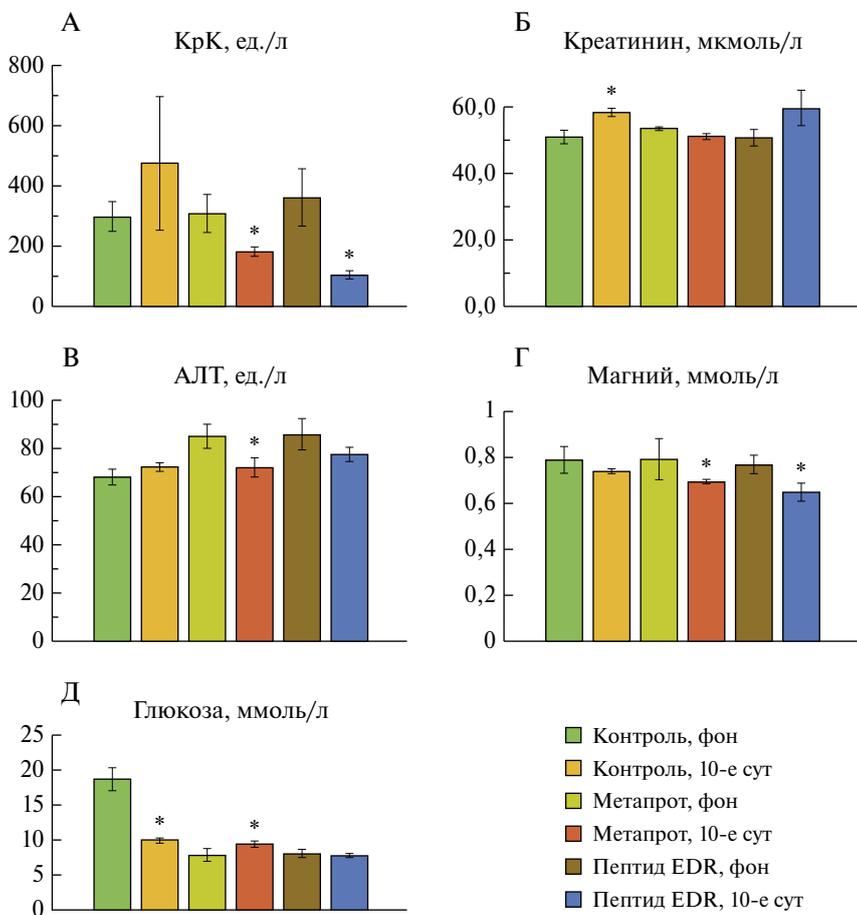
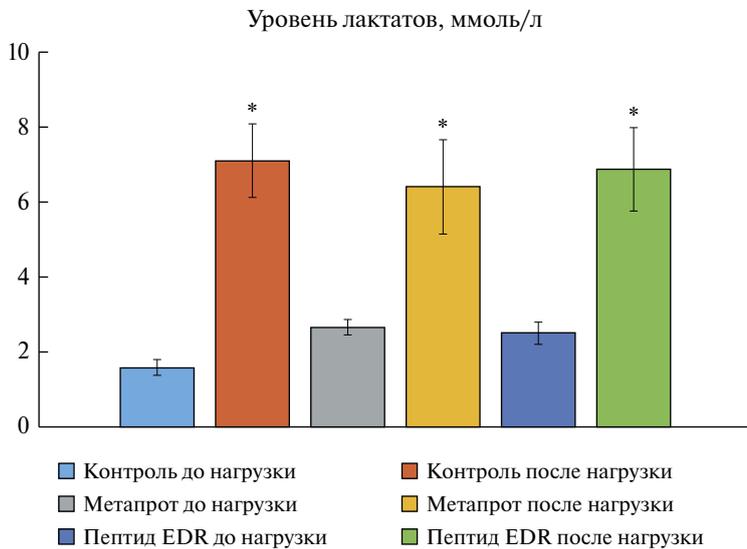


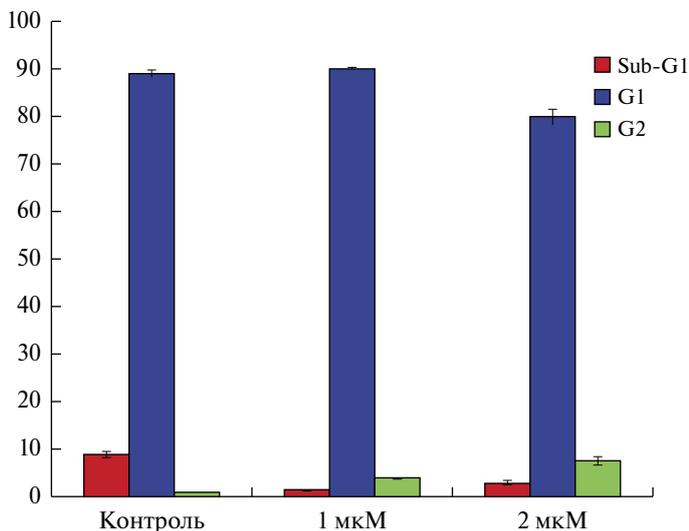
Рис. 3.35. Взаимодействие пептида EDR с гистоном H1.1 пшеницы *Triticum aestivum*. Пояснения см. на рис. 3.25



**Рис. 4.5.** Биохимические показатели крови крыс до применения (фон) физической нагрузки «бег на тредбане» и на 10-е сутки после применения нагрузки. Изменение достоверно относительно фонового значения при  $p \leq 0,05$  (отмечено звездочкой)

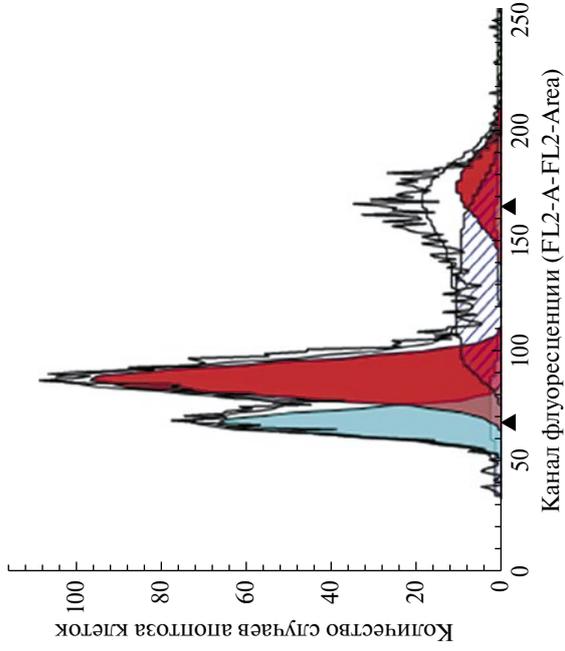


**Рис. 4.6.** Уровень лактатов в крови крыс до применения физической нагрузки «бег на тредбане» и после нагрузки на 10-е сутки. Изменение достоверно относительно значения до нагрузки при  $p \leq 0,05$  (отмечено звездочкой)

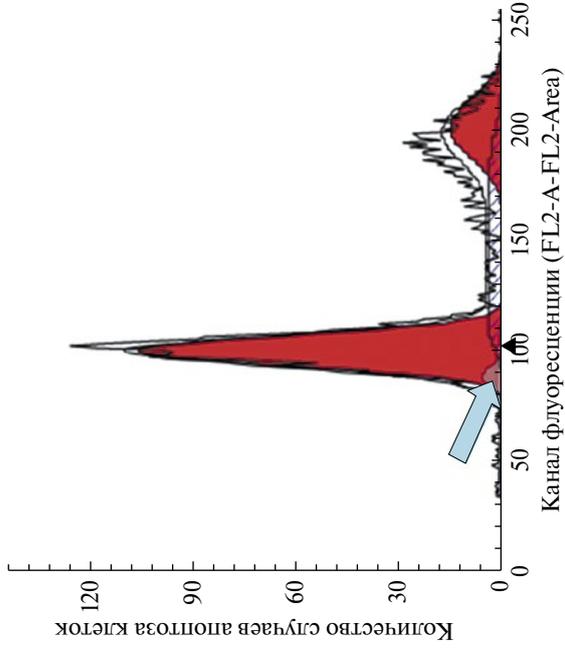


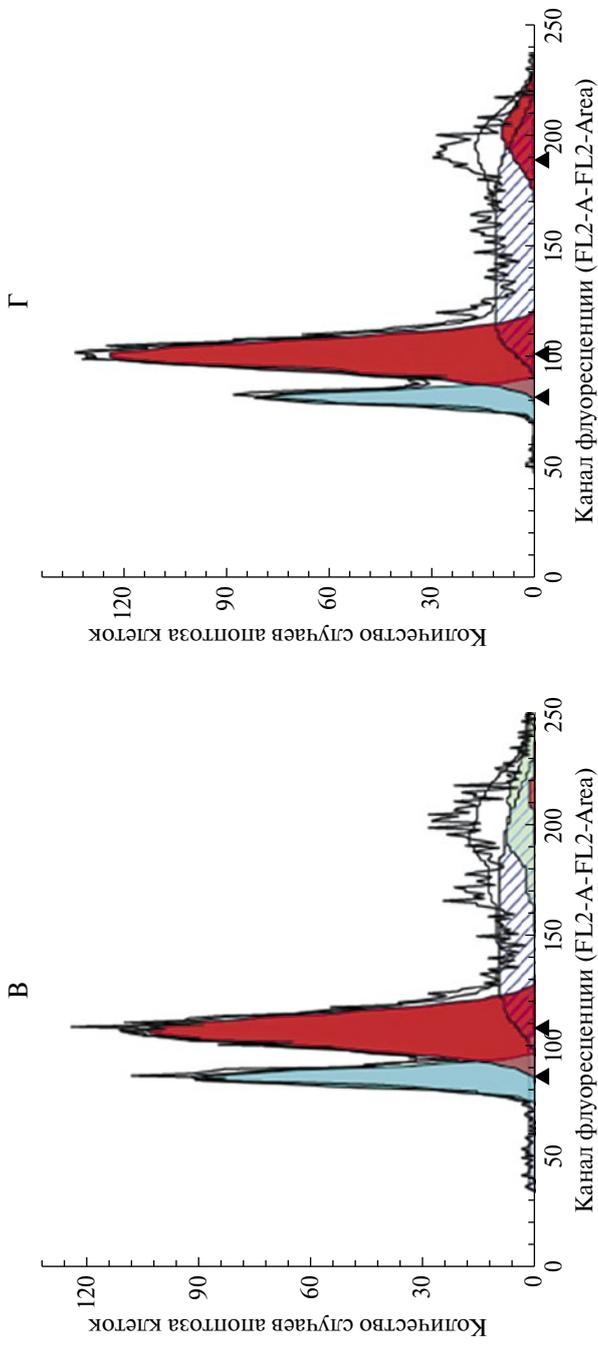
**Рис. 4.21.** Влияние пептида EDR на процентное распределение клеток нейробластомы человека SK-S-N по стадиям цикла: по оси ординат – % клеток в каждой фазе цикла, по оси абсцисс – концентрации пептида EDR в среде

А

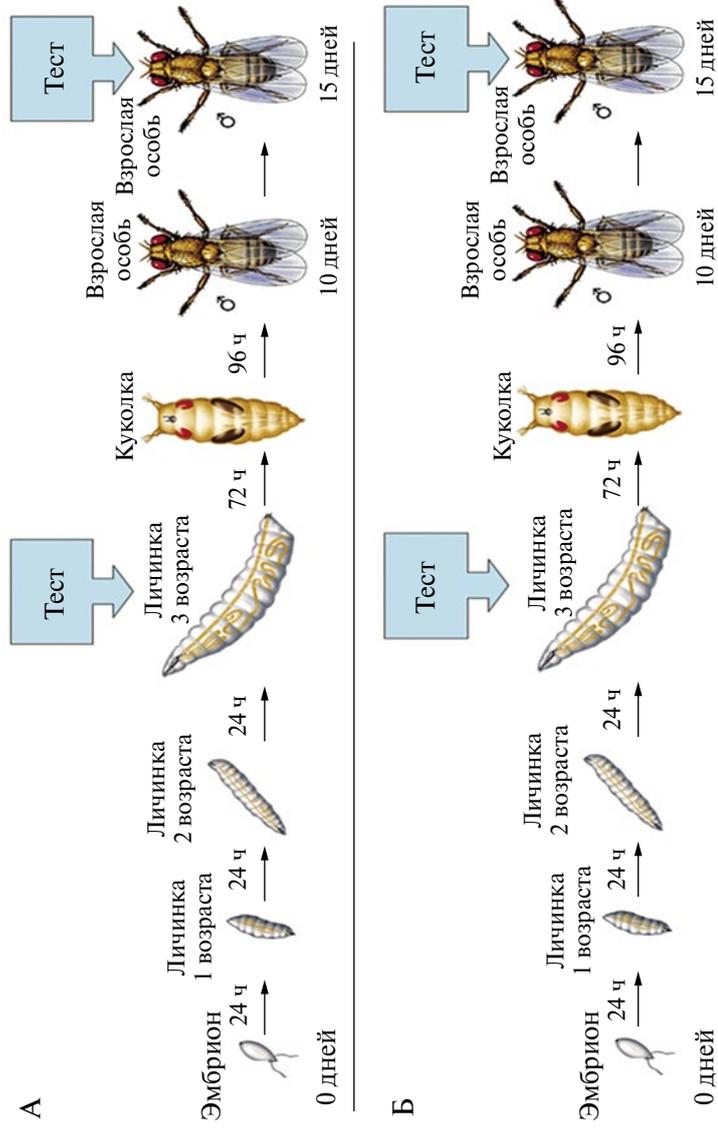


Б

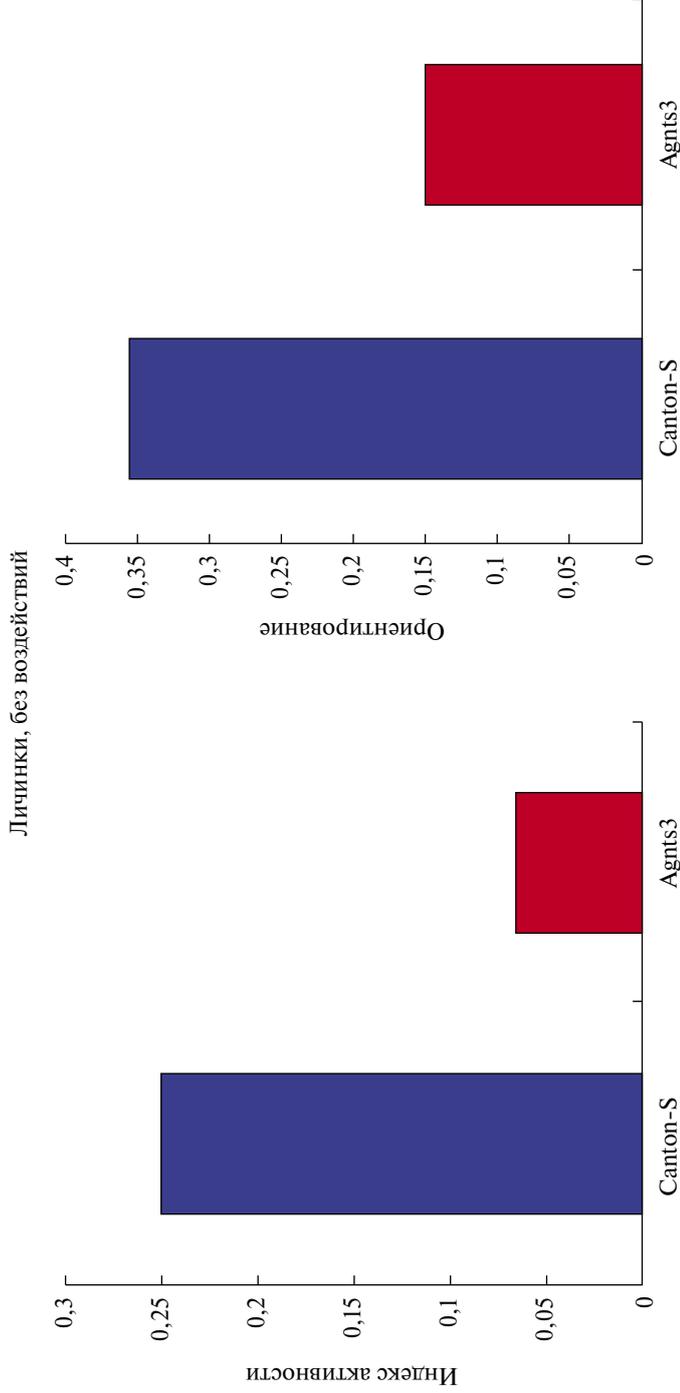




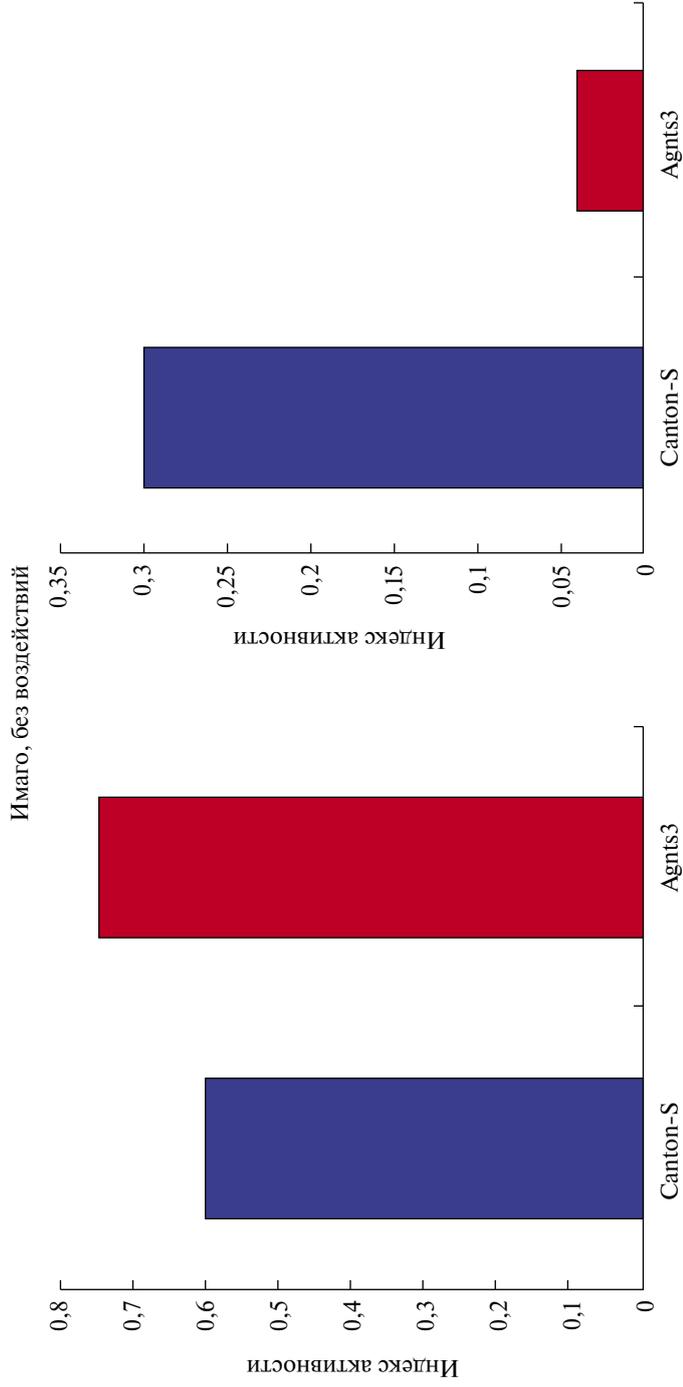
**Рис. 4.22.** Эффект N-ацетилцистеина (Б), карнозина (В) и пептида EDR (Г) на индукцию апоптоза (пик, окрашенный синим цветом). А – контроль. Доля клеток в стадии апоптоза (синий пик) сравнивается с долей клеток в фазе G1 (высокий красный пик) и G2 (низкий красный пик). Культура клеток феохромоцитомы РС12 после 3 дней инкубации с указанными веществами подвергнута обработке для окраски ДНК (по шкале абсцисс – флуоресценция, величина которой пропорциональна массе ДНК; самые короткие фрагменты соответствуют синему пику, появляющемуся при образовании апоптозных телец). Пептид EDR (200 нМ) защищает от апоптоза лучше, чем карнозин (20 мМ), но хуже, чем N-ацетилцистеин (20 мМ, стандартный ингибитор апоптоза)



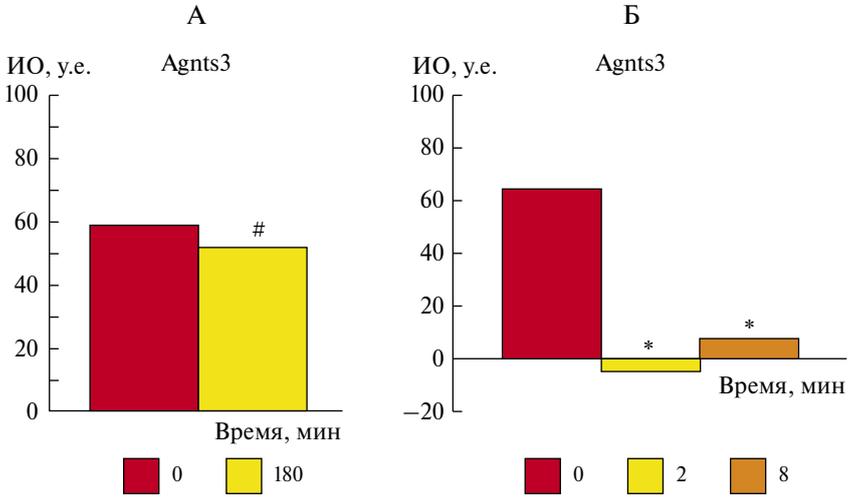
**Рис. 5.3.** Схема эксперимента в цикле развития дрозофилы: А – контрольная группа, Б – экспериментальная группа



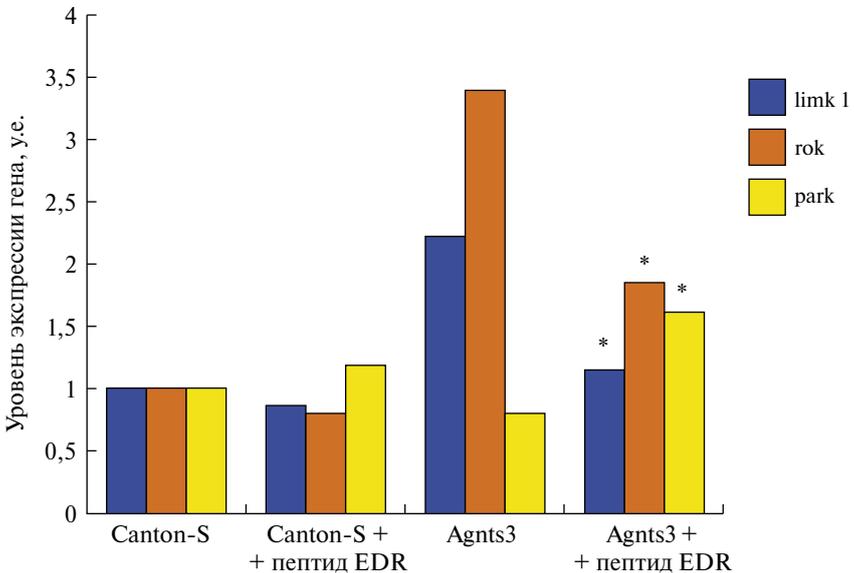
**Рис. 5.6.** Активность и способность к пространственному ориентированию личинок мутанта Agnts3 по сравнению с контролем линии дикого типа Canton-S (CS); \* –  $p < 0,05$  по сравнению с CS



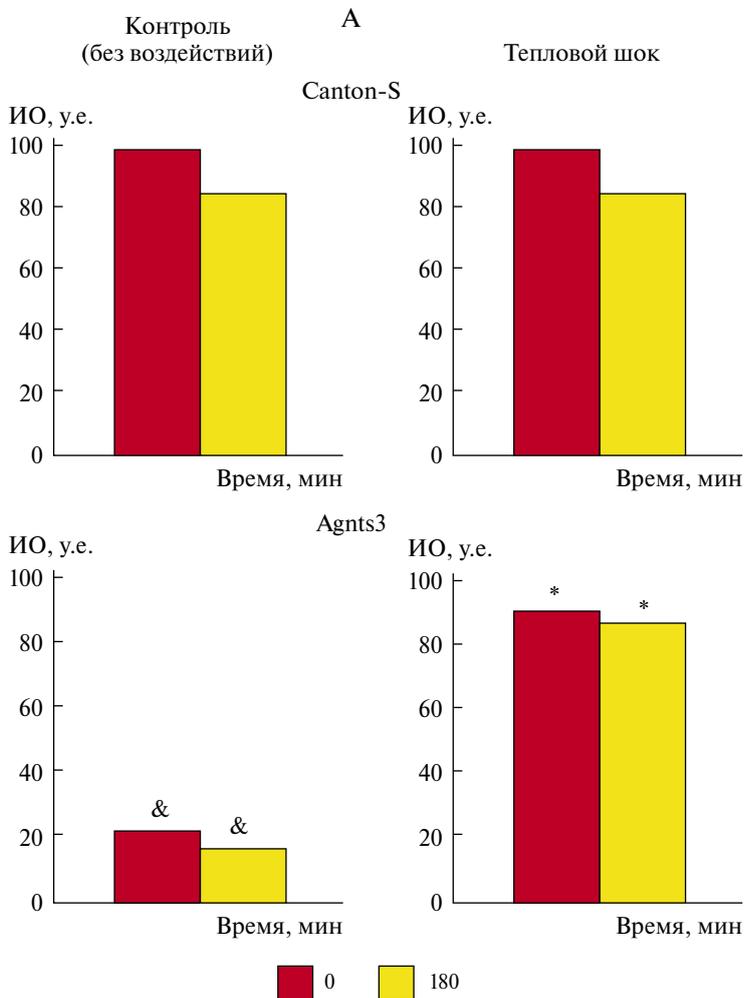
**Рис. 5.7.** Активность и способность к пространственному ориентированию взрослых мух мутанта Agnts3 по сравнению с контролем линией дикого типа Canton-S (CS); \* –  $p < 0,05$  по сравнению с CS



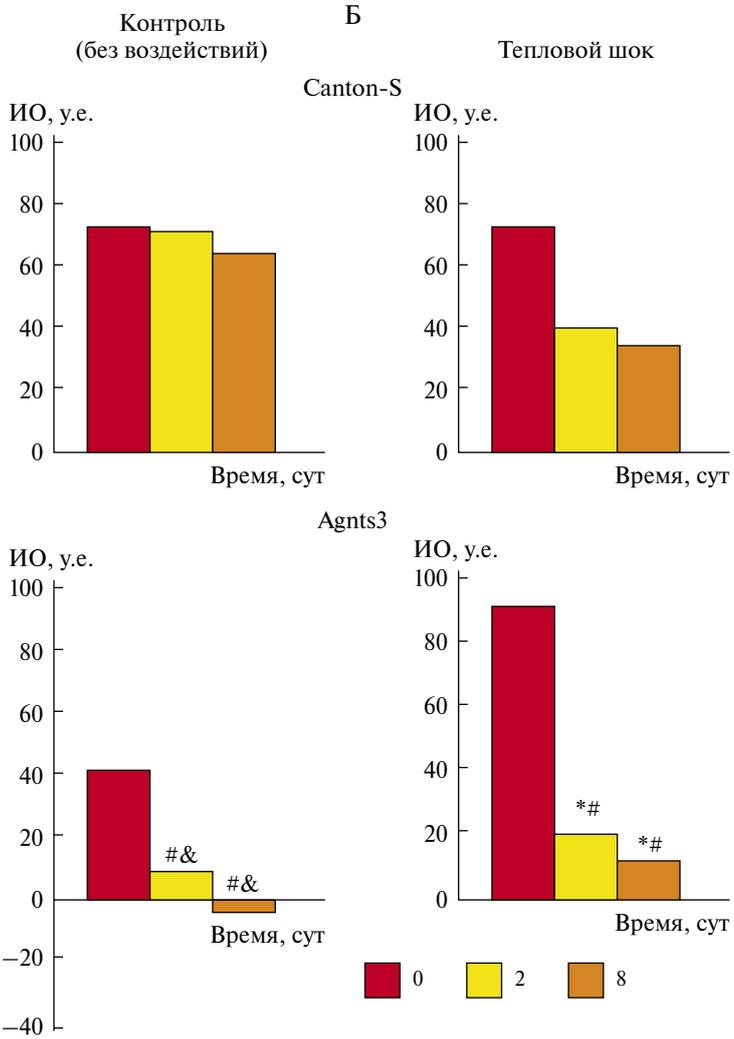
**Рис. 5.12.** Изменения краткосрочной (А) и долгосрочной (Б) памяти у мутанта *Agnts3* под действием пептида EDR. По оси абсцисс: время после завершения тренировки; по оси ординат: ИО – индекс обучения, у.е.; #, \* – ИО в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки,  $p < 0,05$



**Рис. 5.13.** Влияние пептида EDR на уровень экспрессии генов *limk1*, *park*, *rok*; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим контролем (*Agnts3*)



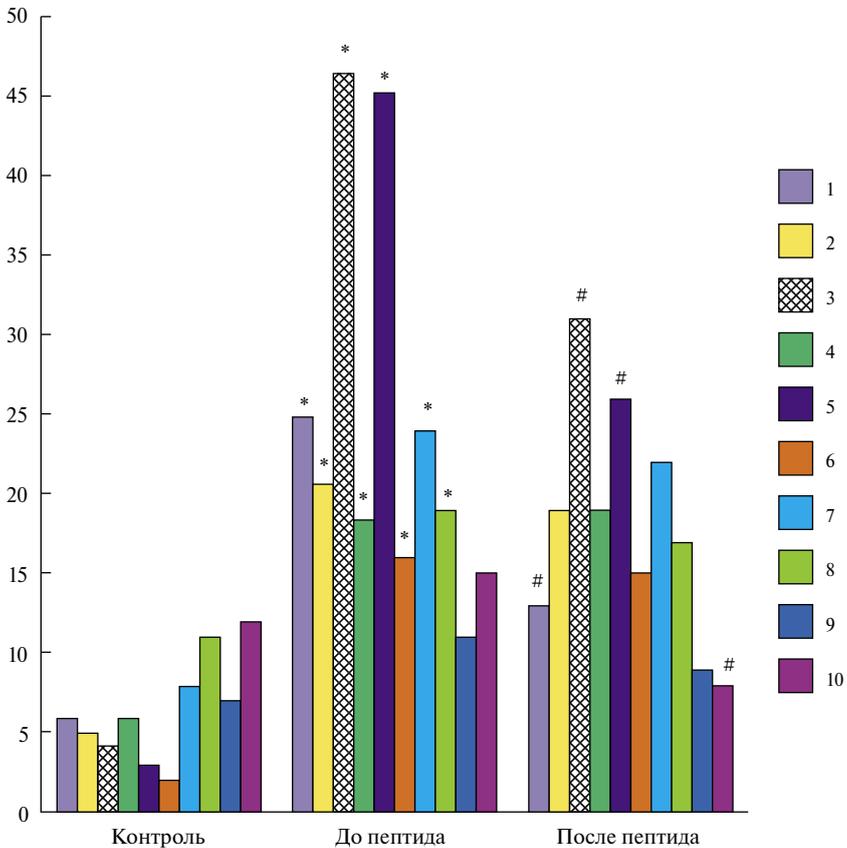
**Рис. 5.11.** Краткосрочная и долгосрочная память самцов линии дикого типа Canton-S и мутанта Agnts3 без воздействий и при действии теплового шока: А – краткосрочная память; Б – долгосрочная память. По оси абсцисс: время после завершения тренировок; по оси ординат: ИО – индекс обучения, у.е.; \* – ИО после воздействия ТШ достоверно отличается от интактного контроля; # – ИО в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки; & – ИО достоверно ниже, чем у линии дикого типа CS в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации,  $p < 0,05$ )



**Рис. 5.11.** Окончание

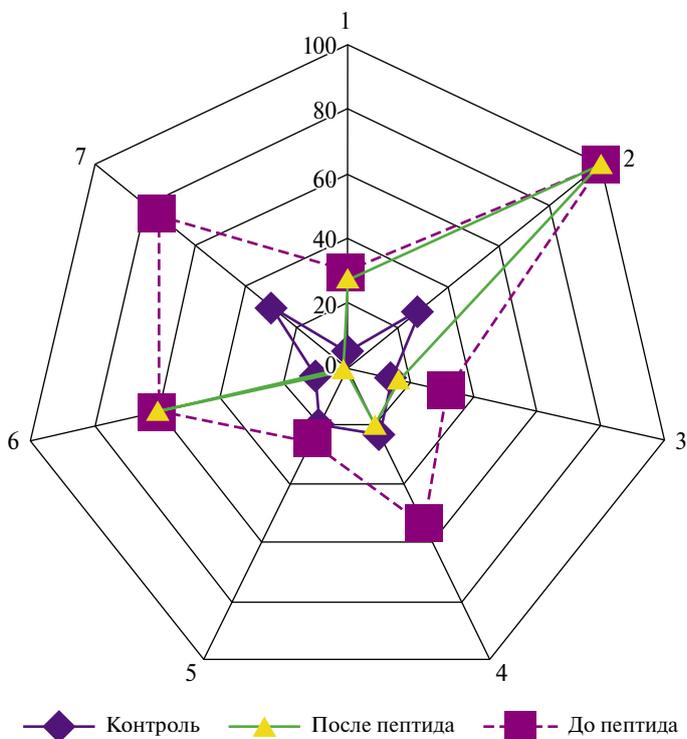


**Рис. 6.1.** Профессор В.Х. Хавинсон и олимпийская сборная РФ по художественной гимнастике. Слева направо: А. Шумилова (тренер), Д. Кондакова, А. Зарипова (тренер), Я. Луконина, проф. В. Хавинсон, Е. Канаева, В. Штельбаумс (тренер), И. Винер-Усманова (засл. тренер РФ), О. Буянова (тренер), Д. Дмитриева



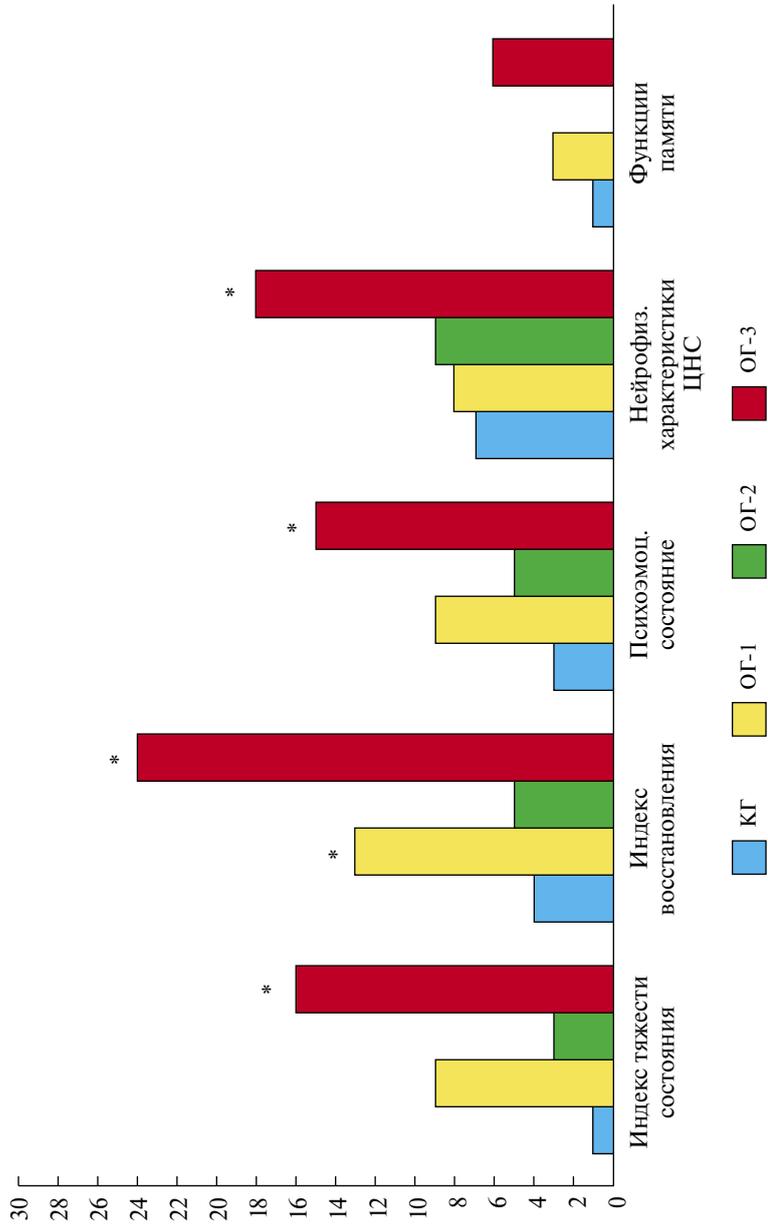
**Рис. 6.5.** График уровня здоровья некоторых систем организма молодых высокотренированных борцов и проявление нарушений поведения пограничного уровня в подгруппе 1г.

*Обозначения.* Синдромы: 1 – астенический; 2 – невротический; 3 – истероподобный; 4 – психоастенический; 5 – психохарактерологический; 6 – церебростенический; 7 – состояние ССС; 8 – состояние системы кроветворения; 9 – иммунитет; 10 – синдром ВСД (по оси у – средний балл); \* – достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля (студенты с высоким уровнем личностной тревожности факультета физической культуры и спорта, не занимающиеся борьбой); # – достоверность отличий по сравнению с показателями до использования пептида

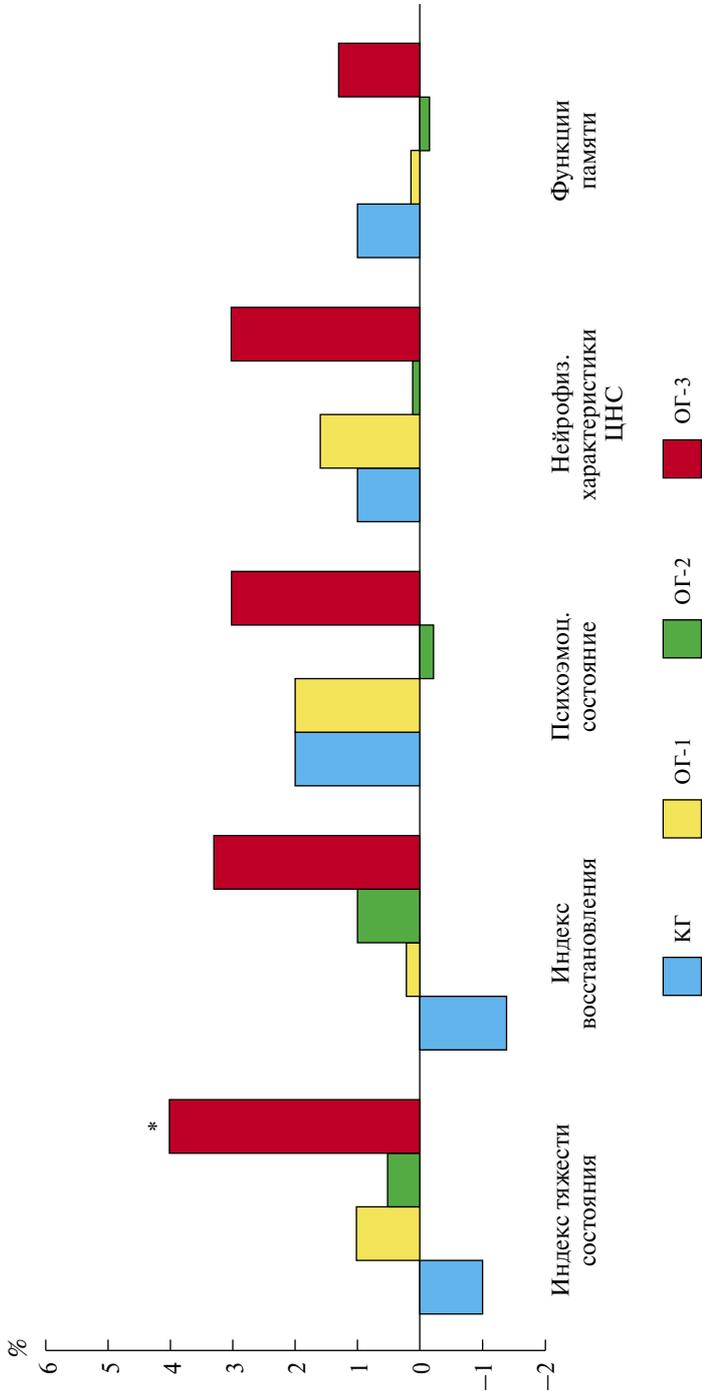


**Рис. 6.6.** Частота встречаемости (в %) некоторых симптомов дезадаптации у обследованных высокотревожных студентов в контрольной группе, 1г подгруппе (до использования пептида) и после использования пинеалона.

*Обозначения:* 1 – боли в позвоночнике; 2 – переломы, ушибы, растяжения; 3 – неустойчивость, шаткость походки, нарушение координации движения; 4 – головные боли, головокружение; 5 – быстрая физическая и психическая истощаемость; 6 – травмы головы; 7 – трудности с восприятием и переработкой информации



**Рис. 6.7.** Сравнение клинико-физиологических и психофизиологических показателей у мужчин пожилого возраста в разных группах после коррекции (на 40–42 день от начала применения пептидных биорегуляторов); % достоверных изменений в сравнении с показателем до коррекции ( $p < 0,05$  — отмечено звездочкой, 0 — показатель коррекции)



**Рис. 6.8.** Изменение клинико-физиологических и психофизиологических показателей у мужчин пожилого возраста в разных группах после коррекции (через 6 месяцев после окончания курса применения пептидных биорегуляторов). Пояснения см. на рис. 6.7