

УДК 57.023

## ДИПЕПТИДЫ БЕТА-L-АСПАРТИЛ-СЕРИН И БЕТА-L-АСПАРТИЛ-ПРОЛИН В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ПАМЯТИ У МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ

© 2019 г. Н. И. Чалисова<sup>1</sup>, Т. Г. Зачевило<sup>1,\*</sup>, Н. Г. Камышев<sup>1</sup>, Н. Г. Лопатина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: polosataya2@mail.ru

Поступила в редакцию 20.08.2018 г.

После доработки 13.09.2018 г.

Принята к публикации 04.02.2019 г.

Проведен сравнительный анализ влияния структурных изомеров альфа- и бета-дипептидов аспартил-серин и аспартил-пролин на способность медоносной пчелы сохранять в кратковременной/долговременной памяти выработанный условный пищевой рефлекс на ольфакторный сигнал. Стимулирующее/ингибирующее процессы памяти действие альфа-дипептидов ограничивается концентрациями  $10^{-6}$ – $10^{-8}$  М. Бета-дипептиды оказывают стимулирующее/ингибирующее действие на память не только в диапазоне  $10^{-6}$ – $10^{-8}$  М, но и в ультрамалых концентрациях (пико- и фемтомолярных). В концентрациях  $10^{-9}$ – $10^{-11}$  М бета-дипептиды не оказывают влияния на изучаемые признаки (“зона молчания”). Таким образом, выявлены кардинальные различия в действии альфа- и бета-форм дипептидов.

**Ключевые слова:** альфа- и бета-дипептиды, память, медоносная пчела

**DOI:** 10.1134/S0044452919020037

### ВВЕДЕНИЕ

Пептидергическая система регуляции физиологических процессов в организме – древнейшая система, появившаяся в эволюции, вероятно, еще до появления нервной системы [1–4]. Пептиды, синтез которых осуществляется в нейросекреторных клетках мозга – нейропептиды – это большая и разнородная группа сигнальных молекул, функционирующая у многоклеточных животных в качестве ко-нейротрансмиттеров, нейромодуляторов, гормонов и факторов роста [5, 6, см. обзор 7]. Нейропептиды участвуют в регуляции всей совокупности физиологических процессов (роста, развития, пищеварения, выделения, репродукции и др.), а также ассоциированных с ними форм поведения: пищедобывания, ухаживания, приобретения индивидуального опыта и сохранения его в памяти и т.д. Нейропептидный статус регулирует поведение, модулируя функциональное состояние нервных сетей, путем изменения их композиции, активности и динамики [7].

*Список сокращений:* КП – кратковременная память; ДП – долговременная память; Д-1 – альфа-L-аспартил-L-пролин; Д-7 – альфа-L-аспартил-L-серин; АД-1 – бета-L-аспартил-пролин; АД-7 – бета-L-аспартил-серин; sNPF – small neuropeptide F, малый нейропептид F; PBAN – pheromone biosynthesis activation neuropeptide, нейропептид, активирующий биосинтез феромонов; FMRF-amide – фенилаланил-метионил-аргинил-фенилаланин-амид

Важную роль в регуляции жизнедеятельности организма выполняют короткие пептиды, в частности три- и дипептиды [8–17]. В работах [14, 15] подчеркивается роль дипептидов различных тканей организма в протекции старческих изменений в ЦНС человека.

Пептидергическая система регуляции физиологических функций интенсивно изучается и у насекомых [7, 9]. В мозге насекомых идентифицирован большой набор нейропептидов (около 100) и обнаружено определенное сходство между составом и функциональными характеристиками нейропептидов, кодируемых генами-ортологами в двух таксонах насекомых и млекопитающих [9, 18, 19]. Выявлены уникальные нейропептиды членистоногих [20]. Показано, что функциональная нагрузка одного и того же нейропептида может отличаться у разных видов насекомых [7]. Из-за малого числа изученных видов насекомых пока трудно установить, насколько велики видовые сходства и различия. Большинство нейропептидов полифункциональны [7, 21]. К таковым относятся, в частности, нейропептиды, модулирующие процессы обучения и памяти. У медоносной пчелы к ним относятся нейропептиды – sNPF, PBAN, tachikinin, FMRF-amide – действующие на процессы обучения опосредованно путем модуляции пищевой мотивации [7].

Роль коротких пептидов в регуляции физиологических функций насекомых, в частности, когни-

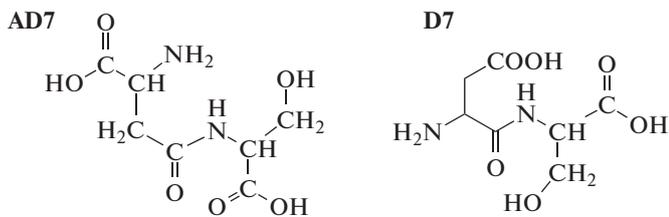


Рис. 1. Структурные формулы дипептидов Д-7 и АД-7.

тивной деятельной медоносной пчелы, изучена лишь в единичных работах. Так, в работе [10] сообщается о роли дипептид-обогащенной диеты в поддержании баланса аминокислот в организме дрозофилы. Нами были проведены исследования по изучению роли коротких пептидов в регуляции ассоциативного обучения у медоносной пчелы — три-(Т-33, пинеалон, лизил-глутамил-аргинин; Т-38, везуген, лизил-глутамил-аспартат) и дипептидов Д-формы (L-аспартил-L-серин, L-аспартил-L-пролин), синтезированных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, и 20-ти кодируемых аминокислот. Проведенные исследования выявили модулирующую роль трипептидов Т38 и Т33, а также стимулирующие/ингибирующие эффекты указанных дипептидов и аминокислот на формирование памяти [22–25].

В задачу настоящей работы входило изучение влияния бета-дипептидов (АД-форма) — АД-7 (бета-L-аспартил-серин) и АД-1 (бета-L-аспартил-пролин) — на процессы формирования кратковременной и долговременной памяти у медоносной пчелы. Бета-дипептиды — структурные изомеры ранее исследованных нами альфа-дипептидов (Д-форма). Интерес к АД-формам дипептидов связан с нейроактивными эффектами в ультрамалых дозах, обнаруженными на культуре нервных тканей грызунов [26].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

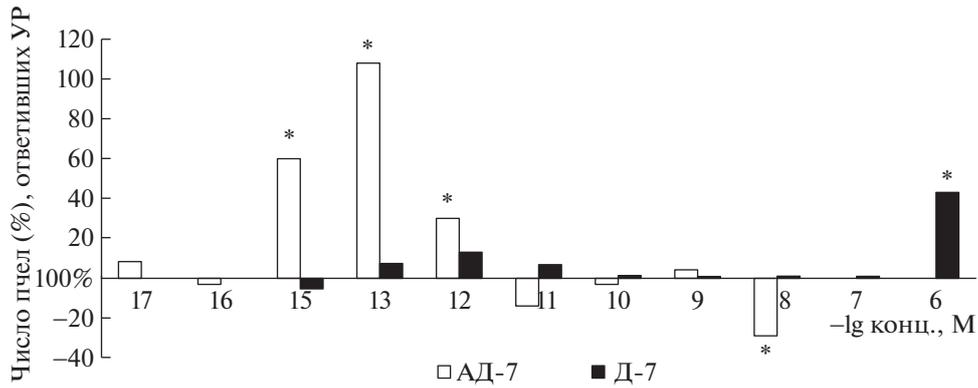
В поведенческих опытах объектом исследования служила медоносная пчела краинской расы *Apis mellifera carnica* Pollm., рабочие особи в возрасте 7–30 дней. Использовали метод образования пищевого условного рефлекса вытягивания хоботка на обонятельный раздражитель (PER — Proboscis Extension Response conditioning) [27]. В наших исследованиях у фиксированных за крылья пчел вырабатывали условный рефлекс вытягивания хоботка путем однократного сочетания запаха гвоздики и пищевого подкрепления — 50% раствора сахарозы. Через 1 мин (кратковременная память, КП) и 180 мин (долговременная память, ДП) по окончании процедуры обучения у пчел проверяли наличие условной реакции на запах. До обучения у пчел оценивали сенсорную возбудимость — наличие

спонтанной реакции вытягивания хоботка на еще неподкрепленный запах (при наличии таковой пчел выбраковывали) и пищевую возбудимость — вытягивание хоботка в ответ на соприкосновение раствора сахарозы с антеннами (вкусовая рецепция) (в отсутствие такового пчел выбраковывали). За 3 часа до процедуры обучения пчел изолировали, лишая их пищи и контакта с семьей, для повышения пищевой мотивации. За 30 мин до обучения охлажденным до обездвиживания пчелам дорзально в торакс инъецировали 2 мкл раствора какого-либо из пептидов бета-L-аспартил-серина (АД-7) и бета-L-аспартил-пролина (АД-1) в ряду концентраций  $10^{-17}$  М– $10^{-3}$  М (опыт) или 2 мкл физиологического раствора (контроль). Исходя из наших многолетних наблюдений, в контрольных испытаниях в среднем 60–70% пчел вытягивают хоботок при соприкосновении вкусовых рецепторов антенн с раствором сахарозы (безусловно-рефлекторная реакция); выработанную условную реакцию на обонятельный сигнал при однократном пищевом подкреплении сохраняют в КП/ДП 65–70% пчел. В каждой серии экспериментов использовали не менее 60 пчел. Число пчел, ответивших условной реакцией, оценивали в % по отношению к контрольному уровню (принятому за 100%).

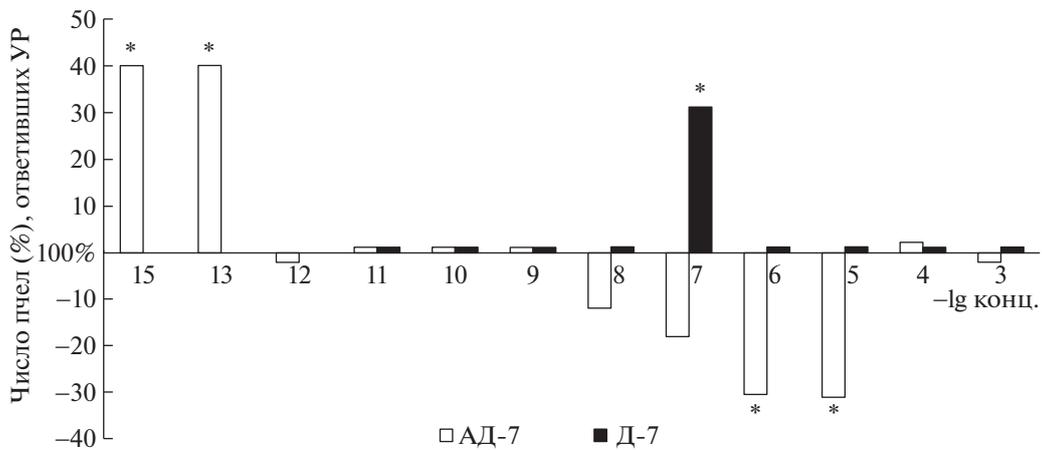
Для статистического анализа достоверности различий характеристик памяти у пчел применяли двухвыборочный критерий Вилкоксона ранговых сумм. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

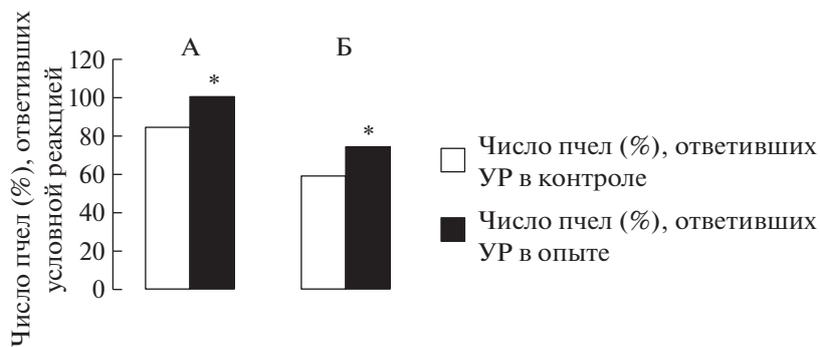
Полученные данные по изучению влияния дипептидов АД-7 и Д-7 (рис. 1) представлены на графиках (рис. 2 и 3). Как можно видеть из рис. 2, АД-7 дипептид оказывает фазное, разделенное зоной молчания и разнонаправленное действие на способность пчел сохранять в КП и ДП выработанную условную реакцию. В диапазоне концентраций  $10^{-6}$ – $10^{-8}$  М АД-7 ингибирует и ДП и КП соответственно, в ультрамалых дозах —  $10^{-12}$ – $10^{-15}$  М — стимулирует обе формы памяти. В противоположность этому нейроактивное действие Д-7 дипептида ограничено диапазоном концентрации  $10^{-6}$ – $10^{-8}$  М. Важно подчеркнуть, что стимулирующее действие АД-7 в концентрации  $10^{-12}$  М проявлялось независимо от исходного уровня условно-рефлекторной деятельности, который мог варьировать в разных сериях экспериментов по независимым от экспериментатора обстоятельствам (рис. 4). Следует также отметить, что АД-7 в ультрамалых дозах, не влияя на сенсорную возбудимость, способен оптимизировать пищевую возбудимость, снижая в 1.3–1.4 раза таковую ( $p \leq 0.01$ ), если она превосходила среднюю популяционную норму. Ранее нами



**Рис. 2.** Влияние дипептидов АД-7 и Д-7 на формирование кратковременной памяти медоносной пчелы. \* – здесь и далее  $p \leq 0.05$ .



**Рис. 3.** Влияние дипептидов АД-7 и Д-7 на формирование долговременной памяти медоносной пчелы.



**Рис. 4.** Влияние дипептида АД-7 ( $10^{-12}$  М) на формирование кратковременной памяти медоносной пчелы с исходно высокой (А) и низкой (Б) пищевой мотивацией.

была выявлена модулирующая роль пептидов на процессы памяти [24].

АД форма второго дипептида АД-1 (рис. 5) также в противоположность Д-1 оказывает фазное, разделенное зоной молчания и разнонаправлен-

ное, подобное действию АД-7 влияние на ДП – угнетающее при концентрации  $10^{-7}$  М и стимулирующее при  $10^{-12}$  М. Однако действие АД-1 на КП, носящее также фазный характер, отличается от

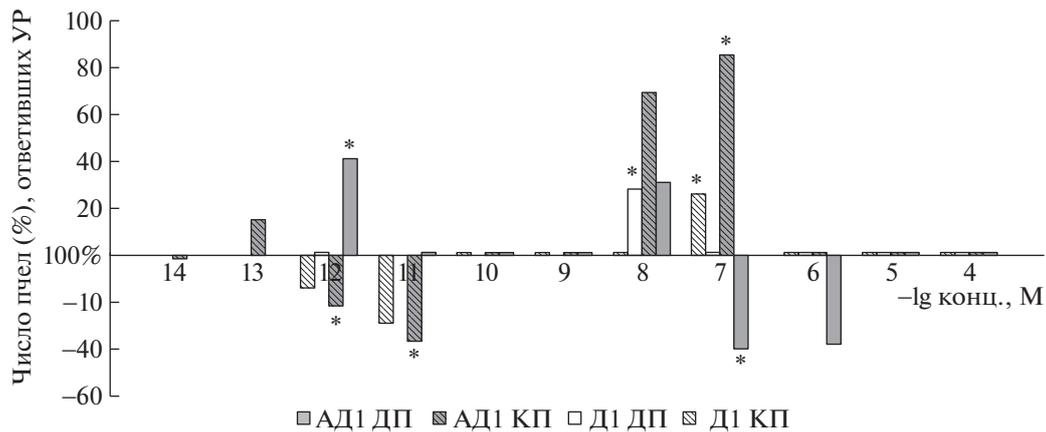


Рис. 5. Влияние дипептидов АД-1 и Д-1 на формирование кратковременной и долговременной памяти медоносной пчелы.

действия АД-7 – в условиях концентрации  $10^{-7}$  М – стимулирует КП, в условиях концентраций  $10^{-11}$ – $10^{-12}$  М, напротив, ингибирует таковую. Обе формы дипептида аспартил-пролина не влияли ни на сенсорную, ни на пищевую возбудимость.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сигнальной роли коротких пептидов – дипептидов в процессах ассоциативного обучения. По мнению [11], короткие пептиды эволюционно представляют собой систему сигнальных молекул, эпигенетически регулирующих дифференцировку клеток и экспрессию генов, необходимых, в частности, для формирования следов памяти. Источником дипептидов в организме пчелы, как можно предположить, могут служить преобразованные посттрансляционным протеолизом нейропептиды [28, 9, 12, 29]. Подобные соображения уже высказывались нами ранее [24], насколько они верны, должны показать последующие исследования. Источником дипептидов в нашем случае могут служить обнаруженные в головном мозге пчелы – FMRF-amide (234 аминокислоты), содержащие сочетание аспартил-серин, sNPF (107 аминокислот), RBAN (195 аминокислот), содержащие сочетание аминокислот аспартил-пролин. Подобные сочетания содержатся и в других нейропептидах, синтезируемых в организме пчелы, таких как бета-кальцитонин (32 аминокислоты), прогормоны 2, 4 (251 аминокислота). Сочетания этих аминокислот наиболее часто встречаются в составе различных активных полипептидов [30].

Сопоставление результатов исследований нейроактивности АД-дипептидов, проведенных нами на насекомых (медоносная пчела) [25] и Чалисовой и соавт. [26] на млекопитающих (крыса), позволило выявить значительное сходство в регулирующем влиянии этих соединений как на функциональную активность высших отделов мозга насекомых, ответственных за когнитивную деятельность, так и

на пролиферативную активность нервной ткани у млекопитающих. Последнее подтверждает высказанное ранее В. Х. Хавинсоном [24] и другими исследователями [7] положение о пептидэргической регуляции функции нейронов у животных, стоящих на разных ступенях филогенетического развития, как о древнейшем механизме нейропластичности.

Проведенные исследования выявили кардинальные различия в действии двух форм дипептидов – Д и АД – структурных изомеров. Сведения о различиях в биологических эффектах дипептидов-изомеров содержатся в работе [15]. В противоположность Д-формам АД-дипептиды оказались эффективными и в диапазоне ультрамалых концентраций. При этом необходимо подчеркнуть, что дипептид АД-7 в ультрамалых дозах ( $10^{-12}$  М), возможно, оказывает специфическое стимулирующее влияние на физиологические процессы в ЦНС пчелы, не опосредуемое ни исходным уровнем нейроактивности соответствующих структур мозга, ни уровнем пищевой мотивации.

В последнее десятилетие уделялось значительное внимание выявлению особенностей действия биологически-активных веществ в ультрамалых концентрациях: пико- ( $10^{-12}$  М), фемто- ( $10^{-15}$  М) молярных и еще более низких ( $10^{-16}$  М) [31–33]. Эффективность ультрамалых доз биологически активных веществ продемонстрирована в опытах на многих биологических моделях (изолированные ферменты, клетки, ткани, лабораторные животные) и в клинических исследованиях [34]. Из наиболее важных и в научном, и в практическом отношении следует выделить снижение, если речь идет о лекарственных веществах, их токсичности. Последнее особенно важно для онкологов, имеющих дело с высокотоксичными препаратами, и психиатров, корректирующих дефекты сложнейшей психической деятельности человека. Выявление

форм дипептидов, регулирующих когнитивную деятельность в ультрамалых дозах, создает базу для разработки на их основе новых ноотропных препаратов с уменьшенными побочными эффектами.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов изучения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fairclough S.R., Chen Z., Kramer E., Zeng Q., Young S., Robertson H.M., Begovic E., Richter D.J., Russ C., Westbrook M.J., Manning G., Lang B.F., Haas B., Nusbaum C., King N. Premetazoan genome evolution and the regulation of cell differentiation in the choanoflagellate *Salpingoeca rosetta* // Genome Biol. 2013. V. 14. № 2. R15. doi: 10.1186/gb-2013-14-2-r15
2. Хавинсон В.Х. Универсальный эволюционный механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе Усп. геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 79. Прилож. Матер. конф. "Инновационные технологии в геронтологической и гериатрической медицине". СПб, 2017.
3. Khavinson V. General mechanism for peptide regulation of gene expression, protein synthesis and human vital resource. // Int. symp. "Experts' opinion on current approaches in anti-ageing medicine and gerontology". Geneva. 2017. Book of abstr. P. 50–54.
4. Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Универсальный механизм эпигенетической пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе. // Тез. VI Межд. симп. "Взаимод. нервн. и имм. систем в норме и патол.". СПб. 2017. С. 176.
5. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Дудков А.В., Полякова В.О., Кветной И.М. Пептидергическая регуляция экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные и противовоспалительные белки // Бюлл. эксп. биол. мед. 2011. Т. 152. № 11. С. 548–551.
6. Ludwig M., Apps D., Menzies J., Patel J.C., Rice M.E. Dendritic Release of Neurotransmitters // Compr. Physiol. 2016. V. 7. № 1. P. 235–252. doi: 10.1002/cphy.c160007
7. Schoofs L., De Loof A., Van Hiel M.B. Neuropeptides as Regulators of Behavior in Insects // Annu. Rev. Entomol. 2017. V. 62. P. 35–52. doi: 10.1146/annurev-ento-031616-035500
8. Nachman R.J., Holman G.M., Hayes T.K., Beier R.C. Acyl, pseudotetra-, tri- and dipeptide active-core analogs of insect neuropeptides // Int. J. Pept. Protein. Res. 1993. V. 42. № 4. P. 372–377.
9. Bendena W.G. Neuropeptide physiology in insects // Adv. Exp. Med. Biol. 2010. V. 692. P. 166–191.
10. Shiotani S., Yanai N., Suzuki T., Tujioka S., Sakano Y., Yamakawa-Kobayashi K., Kayashima Y. Effect of a dipeptide-enriched diet in an adult *Drosophila melanogaster* laboratory strain // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2013. V. 77. № 4. P. 836–838.
11. 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 // Усп. совр. биол. 2013. Т. 133. № 3. С. 310–316.
12. Nusbaum M.P., Blitz D.M., Marder E. Functional consequences of neuropeptide and small-molecule co-transmission. Nat. Rev. Neurosci. 2017. V. 18. № 7. P. 389–403. doi: 10.1038/nrn.2017.56
13. Островская Р.У., Язубова С.С., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Низкомолекулярный миметик NGF корригирует когнитивный дефицит и депрессивные проявления при экспериментальном диабете // Acta naturae. 2017. Т. 9. № 2 (33). С. 100–108.
14. Khosravi M., Rahimi R., Pourahmad J., Zarei M.H., Rabani M. Comparison of Kinetic Study and Protective Effects of Biological Dipeptide and Two Porphyrin Derivatives on Metal Cytotoxicity Toward Human Lymphocytes // Iran J. Pharm. Res. 2017. V. 16. № 3. P. 1059–1070.
15. Moura C.S., Lollo P.C.B., Morato P.N., Risso E.M., Amaya-Farfan J. Bioactivity of food peptides: biological response of rats to bovine milk whey peptides following acute exercise // Food Nutr. Res. 2017. V. 61. № 1. P. 1290740. doi: 10.1080/16546628.2017.1290740
16. Khavinson V., Linkova N., Kukanova E., Bolshakova A., Gainullina A., Tendler S., Morozova E., Tarnovskaya S., Vinski D., Bakulev V., Kasyanenko N. Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease. // J. Neurol. and Neurosci. 2017. V. 8. № 1. P. 1–11.
17. Федореева Л.И., Диловарова Т.А., Ашапкин В.В., Мартиросян Ю.Ц., Хавинсон В.Х., Харченко П.Н., Ванюшин Б.Ф. Короткие экзогенные пептиды регулируют экспрессию генов семейств CLE, KNOX1 и GRF у *Nicotiana tabacum*. // Биохимия. 2017. Т. 82. № 4. С. 700–709.
18. Cazzamali G., Saxild N., Grimmelikhuijzen C. Molecular cloning and functional expression of a *Drosophila* corazonin receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. V. 298. № 1. P. 31–36.
19. Fricker L.D. Neuropeptide-processing enzymes: Applications for drug discovery // AAPS J. 2005. V. 7. № 2. P. E449–E455. doi: 10.1208/aapsj070244
20. Nässel D.R., Winther A.M. *Drosophila* neuropeptides in regulation of physiology and behavior // Prog. Neurobiol. 2010. V. 92. № 1. P. 42–104. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.04.010
21. Avargues-Weber A., Dyer A.G., Ferrah N., Giurfa M. The forest or the trees: preference for global over local image processing is reversed by prior experience in honeybees // Proceed. Royal Soc. London B: Biol. Sci. V. 282. № 1799. P. 20142384. doi: 10.1098/rspb.2014.2384

22. Чалисова Н.И., Камышев Н.Г., Лопатина Н.Г., Концевая Е.А., Уртыева С.А., Уртыева Т.А. Влияние кодируемых аминокислот на ассоциативное обучение медоносной пчелы *Apis mellifera* // Ж. эволюц. биохим. и физиол. 2011. Т. 47. № 6. С. 516–518.
23. Чалисова Н.И., Лопатина Н.Г., Камышев Н.Г., Линькова Н.С., Концевая Е.А., Дудков А.В., Козина Л.С., Хавинсон В.Х., Титков Ю.С. Влияние трипептида Lys–Glu–Asp на физиологическую активность клеток нейроиммуноэндокринной системы // Клеточн. технол. в биол. и мед. 2012. № 2. С. 98–101.
24. Хавинсон В.Х., Лопатина Н.Г., Чалисова Н.И., Зачепило Т.Г., Линькова Н.С., Халимов Р.И., Камышев Н.Г. Трипептид моделирует условно-рефлекторную деятельность медоносной пчелы *Apis mellifera* L. // Фунд. исслед. 2015. № 2. Ч. 3. С. 492–496.
25. Чалисова Н.И., Зачепило Т.Г., Камышев Н.Г., Лопатина Н.Г. Регулирующее влияние дипептидов на клеточную пролиферацию в культуре нервной ткани у млекопитающих и на ассоциативное обучение у насекомых // Ж. эвол. биохим. и физиол. 2015. Т. 51. № 6. С. 440–443.
26. Чалисова Н.И., Лопатина Н.Г., Камышев Н.Г., Зачепило Т.Г., Козина Л.С., Заломеева Е.С. Влияние ультрамалых доз биорегуляторных пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре нервной ткани млекопитающих и на высшую нервную деятельность насекомых // Усп. геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 82. Прилож. Матер. конф. “Инновацион. технол. в геронтол. и гериатрии”. СПб, 2017.
27. Menzel R., Hammer M., Müller U., Rosenboom H. Behavioral, neural and cellular components underlying olfactory learning in the honeybee // J. Physiol. Paris. 1996. V. 90. № 5–6. P. 395–398.
28. Predel R., Neupert S. Social behavior and the evolution of neuropeptide genes: lessons from the honeybee genome // Bioessays. 2007. V. 29. № 5. P. 416–421.
29. Russo A.F. Overview of Neuropeptides: Awakening the Senses? // Headache. 2017. V. 57. Suppl 2. P. 37–46. doi: 10.1111/head.13084
30. Шатаева Л.К., Хавинсон В.Х., Ряднова Н.Ю. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы). СПб, 2003.
31. Min-Chul S., Masahito W., Du-Jie X., Toshitaka Y., Satomi I. Inhibition of Membrane Na<sup>+</sup> Channels by A Type Botulinum Toxin at Femtomolar Concentrations in Central and Peripheral Neurons // J. Pharmacol. Sci. 2012. V. 118. P. 33–42.
32. Smith C.C., Martin S.C., Sugunan K., Russek S.J., Gibbs T.T., Farb D.H. A role for picomolar concentrations of pregnenolone sulfate in synaptic activity-dependent Ca<sup>2+</sup> signaling and CREB activation // Mol. Pharmacol. 2014. V. 86. № 4. P. 390–398. doi: 10.1124/mol.114.094128
33. Rubaity H.N., Ludlow M.J., Henrot M., Gaunt H.J., Miteva K., Cheung S.Y., Tanahashi Y., Hamzah N., Musialowski K.E., Blythe N.M., Appleby H.L., Bailey M.A., McKeown L., Taylor R., Foster R., Waldmann H., Nussbaumer P., Christmann M., Bon R.S., Muraki K., Beech D.J. Picomolar, selective, and subtype-specific small-molecule inhibition of TRPC1/4/5 channels // J. Biol. Chem. 2017. V. 292. № 20. P. 8158–8173. doi 10.1074/jbc.M116.773556
34. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Хим. физика. 2003. Т. 22. № 2. С. 21–40.

## Dipeptides Beta-L-Aspartyl-Serine and Beta-L-Aspartyl-Proline in Memory Regulation in the Honeybee

N. I. Chalisova<sup>a</sup>, T. G. Zachepilo<sup>a, #</sup>, N. G. Kamyshev<sup>a</sup>, and N. G. Lopatina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>#</sup>e-mail: polosataya2@mail.ru

We report a comparative analysis of the effect of alpha- and beta-isomers of the dipeptides aspartyl-serine and aspartyl-proline on the ability of honeybees to retain the conditioned food reflex to olfactory cues in their short-term/long-term memory. Stimulatory/inhibitory effects of the alpha-dipeptides on memory processes are confined to the concentration range of 10<sup>-6</sup>–10<sup>-8</sup> M. In contrast, beta-dipeptides exert stimulatory/inhibitory effects on memory not only within the same range but also at ultra-low (pico- and femtomolar) concentrations. At concentrations of 10<sup>-9</sup>–10<sup>-11</sup> M, beta-dipeptides have no effect on the characteristics under study (“silence zone”). Thus, we revealed fundamental differences in the effects of alpha- and beta-dipeptide isomers on memory regulation.

*Keywords:* alpha and beta dipeptides, memory, honeybee