

УДК 543.645.6

Создание устойчивой к протеолизу пептидной последовательности пищевого рекомбинантного белка GDF-11 и синтез плазмиды для его экспрессии в *E. coli*

Ш. С. Валиева, С. Л. Тихонов*, Н. В. Тихонова, М. С. Тимофеева, С. В. Шихалев

*Уральский государственный аграрный университет, г. Екатеринбург, Россия;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4863-9834>

Информация о статье Реферат

Поступила
в редакцию
11.11.2024;

принята
к публикации
02.12.2024

Ключевые слова:

белок,
пептидная
последовательность,
гепатотоксичность,
цитотоксичность,
аллергенность,
протеолиз

Белок GDF-11 оказывает положительное воздействие на животных и человека при воспалительных и инфекционных процессах, регенерации и омоложении, его высокая экспрессия наблюдается во многих органах и тканях. Отмечена актуальность проблемы перорального применения многих белков и пептидов, в том числе белка GDF-11, в качестве лекарственных препаратов и в составе продуктов специализированного и функционального назначения. Целью исследований является разработка устойчивой к протеолизу пептидной последовательности белка GDF-11 с виртуальным скринингом ее токсичности, аллергенности, уникальности с последующим синтезом соответствующей плазмиды для экспрессии белка в *E. coli*. В качестве объектов исследования использовали белок GDF-11, плазмиды pET-25b(+) для экспрессии в *E. coli* с пептидной последовательностью CTVDCCFFECFAFGCWDC. Из олигонуклеотидов методом циклической сборки провели синтез гена белка GDF-11 с последовательностью CTVDCCFFECFAFGCWDC. Полученную последовательность плазмиды, кодирующую новый белок GDF-11, обработали эндонуклеазами рестрикции BamHI и XhoI и клонировали в вектор pET-25b(+) для экспрессии *E. coli*. Клоны отсекали методом Сэнгера. Методом MALDI-TOF MS Ultraflex исследовали распределение и идентификацию праймеров в полученной последовательности. Разработана новая уникальная пептидная последовательность CTVDCCFFECFAFGCWDC с циклизацией по связям C1-C4, C1-C2, C1-C3 белка GDF-11, позволяющая повысить его устойчивость к протеолизу и, соответственно, открывающая возможность перорального применения в составе продуктов питания профилактического назначения. На основании виртуального скрининга установлено, что новая пептидная цепочка CTVDCCFFECFAFGCWDC белка GDF-11 не токсична в отношении сердечно-сосудистой и нервной систем, не гепатотоксична, не обладает цитотоксичностью, аллергенностью и характеризуется высоким плазменным клиренсом и средним периодом полувыведения.

Для цитирования

Валиева Ш. С. и др. Создание устойчивой к протеолизу пептидной последовательности пищевого рекомбинантного белка GDF-11 и синтез плазмиды для его экспрессии в *E. coli*. Вестник МГТУ. 2025. Т. 28, № 2. С. 143–150. DOI: <https://doi.org/10.21443/1560-9278-2025-28-2-143-150>.

Construction of a proteolysis-resistant peptide sequence of the food recombinant protein GDF-11 and plasmid synthesis for its expression in *E. coli*

Sholpan S. Valieva, Sergey L. Tikhonov*, Natalia V. Tikhonova,
Maria S. Timofeeva, Sergey V. Shikhalev

*Ural State Agrarian University, Yekaterinburg, Russia;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4863-9834>

Article info

Received
11.11.2024;

accepted
02.12.2024

Key words:

protein,
peptide sequence,
hepatotoxicity,
cytotoxicity,
allergenicity,
proteolysis

Abstract

The GDF-11 protein has a positive effect on animals and humans in inflammatory and infectious processes, regeneration and rejuvenation, its high expression is observed in many organs and tissues. The relevance of the problem of oral use of many proteins and peptides, including the GDF-11 protein, as drugs and in specialized and functional products is noted. The aim of the research is to develop a proteolysis-resistant peptide sequence of the GDF-11 protein with virtual screening of its toxicity, allergenicity, uniqueness with subsequent synthesis of the corresponding plasmid for protein expression in *E. coli*. The GDF-11 protein, pET-25b(+) plasmids for expression in *E. coli* with the peptide sequence CTVDCCFFECFAFGCWDC have been used as objects of study. The GDF-11 protein gene with the sequence CTVDCCFFECFAFGCWDC has been synthesized from oligonucleotides using the cyclic assembly method. The obtained plasmid sequence encoding the new GDF-11 protein has been treated with restriction endonucleases BamHI and XhoI and cloned into the pET-25b(+) vector for *E. coli* expression. The clones have been sequenced by the Sanger method. The distribution and identification of primers in the obtained sequence have been studied by the MALDI-TOF MS Ultraflex method. A new unique peptide sequence CTVDCCFFECFAFGCWDC with cyclization at the C1-C4, C1-C2, C1-C3 bonds of the GDF-11 protein is developed, which allows increasing its resistance to proteolysis and, accordingly, opens up the possibility of oral use in prophylactic food products. Based on virtual screening, it is established that the new peptide chain CTVDCCFFECFAFGCWDC of the GDF-11 protein is not toxic to the cardiovascular and nervous systems, is not hepatotoxic, does not have cytotoxicity, does not have allergenicity and is characterized by high plasma clearance and an average half-life.

For citation

Valieva, Sh. S. et al. 2025. Construction of a proteolysis-resistant peptide sequence of the food recombinant protein GDF-11 and plasmid synthesis for its expression in *E. coli*. *Vestnik of MSTU*, 28(2), pp. 143–150. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21443/1560-9278-2025-28-2-143-150>.

Введение

Одним из представителей суперсемейства белков TGF- β является белок GDF-11, известный как фактор роста и дифференцировки – костный морфогенетический белок (BMP-11). Этот белок был открыт в 1999 г. Накасимой и др. (Nakashima et al., 1999). В исследованиях, проведенных Макферроном и др. (McPherron et al., 1999), установлен ген, кодирующий белок. Открытый ген находится в 12 хромосоме (12q13.2). Структура белка GDF-11 включает 136 аминокислот в мономерной форме (Poggioli et al., 2016).

В результате гидролиза молекулы предшественника белка фурином (Suh et al., 2020) образуется зрелая форма белка с нековалентными N-концевыми про- и C-концевыми доменами. За счет дисульфидных и межцепочных мостиков белок GDF-11 является гомодимером с молекулярной массой 32,6 кДа и третичной структурой, которая включает β -лист, цистеиновый узел и α -спираль (Pepinsky et al., 2017; Padyana et al., 2016).

Экспрессируется GDF-11 во многих органах и тканях, в частности, в головном и спинном мозге, кишечнике, селезенке, сердце, крови, скелетной мускулатуре и др. Уровень экспрессии различается в зависимости от типа и происхождения клеток (Jamaiyar et al., 2017). Анализ, проведенный Коузом и др. (Cox et al., 2019), показал высокую экспрессию GDF-11 в костях черепа эмбрионов мышей. Согласно данным, представленным на платформе PeptideAtlas¹, высокая экспрессия белка отмечена у взрослого человека в коре головного мозга, надпочечниках и мягких тканях.

Впервые роль GDF-11 как фактора передачи сигналов в клетке при воспалительном процессе, его значение в регенерации и омоложении организма отметили в 1999 г. (Moses et al., 2016). Вместе с тем механизм действия GDF-11 при воспалении в ответной реакции организма на инфекционный процесс, действие токсинов и факторов, повреждающих клетки, полностью не раскрыт. Однако известно, что GDF-11 ослабляет образование воспалительной микросреды путем регуляции высвобождения интерлейкинов, в частности, IL-6, IL-1 β , а также снижения накопления активных форм кислорода – H₂O₂, NO (Janakiram et al., 2014; Chen et al., 2018).

В эксперименте на лабораторных животных (Wang et al., 2018) установлено, что введение белка в дозе 0,6 мг/кг каждые 2 дня в брюшную полость мышей с экспериментальным колитом снижало потерю веса и клинические симптомы. На гистопрепаратах толстой кишки показано, что GDF-11 ослабляет гистопатологические изменения, в частности, разрушение крипт, потерю бокаловидных клеток, инфильтрацию моноцитов, повреждение слизистой оболочки и некроз, как в контрольной группе мышей без инъекции GDF-11.

Следует отметить, что актуальным остается проблема перорального применения многих белков и пептидов, в том числе белка GDF-11, в качестве лекарственных препаратов и в составе продуктов специализированного и функционального назначения, так как вещества белковой природы, поступая в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), подвергаются протеолитическому гидролизу и их биологическая активность снижается или полностью теряется (Wang et al., 2022).

Повысить устойчивость белков к протеолизу и, соответственно, обеспечить необходимую биодоступность возможно за счет сшивок структуры белка, а именно путем образования дисульфидных мостиков или увеличения их количества (Qin et al., 2023).

Целью исследований является разработка устойчивой к протеолизу пептидной последовательности белка GDF-11 с виртуальным скринингом ее токсичности, аллергенности, уникальности с последующим синтезом соответствующей плазмиды для экспрессии белка в *E. coli*.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали белок GDF-11, плазмиды pET-25b(+) для экспрессии в *E. coli* с пептидной последовательностью CTVDCCFFECFAFGCWDC. Антигенность (аллергенность) пептида оценивали по программе². Виртуальный скрининг токсичности сшитой пептидной последовательности проводили с помощью платформы Admet ab 3³. Уникальность пептидной последовательности определяли на платформе PeptideAtlas⁴.

Из олигонуклеотидов методом циклической сборки провели синтез гена белка GDF-11 с последовательностью CTVDCCFFECFAFGCWDC. Предварительно были синтезированы комплементарные цепи гена олигонуклеотиды, перекрывающиеся участками от 20–30 пар оснований. Для заполнения промежутков между олигонуклеотидами были построены цепи с использованием ДНК-полимеразы. На последнем этапе сконструированный ген амплифицировался путем стандартной ПЦР. Полученную последовательность плазмиды, кодирующую новый белок GDF-11, обработали эндонуклеазами рестрикции

¹ <https://db.systemsbiology.net/sbeams/cgi/PeptideAtlas/Search>.

² <http://imed.med.ucm.es/Tools/antigenic.pl> ; ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>).

³ <https://admetlab3.scbdd.com/documentation/#/>.

⁴ <https://db.systemsbiology.net/sbeams/cgi/PeptideAtlas/Search>.

BamHI и XhoI и клонировали в вектор pET-25b(+) для экспрессии *E. coli*. Клоны были отсекарованы методом Сэнгера.

Методом MALDI-TOF MS Ultraflex (Bruker, Германия) исследовали распределение и идентификацию пептидов в полученной последовательности (Webster et al., 2012).

Результаты исследований

Белок GDF-11 характеризуется вогнутой с одной стороны и выгнутой с другой стороны формой (пропеллеобразная), что позволяет ему связываться с рецепторами клеток-мишеней (Walker et al., 2016). Хотя в целом исследуемый белок GDF-11 имеет третичную структуру и дисульфидные связи, повышающие его стабильность к протеолизу, но в его состав входят мономеры, которые не сшиты, т. е. не имеют дисульфидных связей, в частности, TVDFFEAFGWD. Для усиления его структуры нами проведено исследование по сшиванию мономера TVDFFEAFGWD и получения следующей пептидной цепочки: CTVDCFFECAFGCWDC с циклилизацией по связям C1-C4, C1-C2, C1-C3. Спроектированная последовательность имеет структурную формулу, представленную на рис. 1.

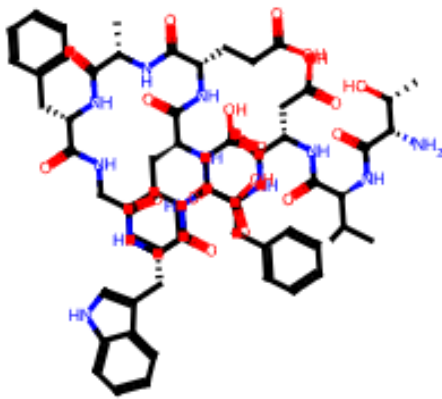


Рис. 1. Структурная формула последовательности CTVDCFFECAFGCWDC
Fig. 1. Structural formula of the sequence CTVDCFFECAFGCWDC

Но прежде чем создать белок GDF-11 с новой сшитой последовательностью аминокислот, проведена оценка ее токсичности и антигенности.

Результаты исследований токсичности последовательности CTVDCFFECAFGCWDC представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты прогнозирования токсичности последовательности CTVDCFFECAFGCWDC на платформе ADMET1 ab 3
Table 1. Results of toxicity prediction of the sequence CTVDCFFECAFGCWDC on the ADMET1 ab 3 platform

Показатель токсичности	Прогноз	Обсуждение
hERG-блокаторы, ед.	0	При значении показателя от 0 до 0,3 ед. пептид не является hERG-блокатором
DILI, ед.	0,035	При значении показателя от 0 до 0,3 ед. пептид не гепатотоксичен
Острая токсичность для перорального применения у крыс, ед.	0,056	При значении показателя от 0 до 0,3 ед. пептид не обладает острой токсичностью (> 500 мг/кг) при пероральном применении
Медикаментозная нейротоксичность, ед.	0,098	При значении показателя от 0 до 0,3 ед. пептид не нейротоксичен
Цитотоксичность Hek293, ед.	0	При значении показателя от 0 до 0,3 ед. пептид не цитотоксичен в отношении клеток Hek293
CL _{плазма} , мл/мин/кг	0,448	При значении показателя от 0 до 5 мл/мин/кг пептид имеет высокий плазменный клиренс
T1/2, ч	4,206	При значении показателя от 4 до 8 ч пептид имеет средний период полувыведения

Важным исследованием в определении токсичности новых биологически активных веществ является прогнозирование возможности блокировать канал hERG, представляющий собой зависящий от напряжения K⁺ (K_v) канал, регулирующий сокращение миокарда. Канал hERG играет важную роль в реполяризации

потенциала сердечного действия. В сердце каналы hERG открываются во время фазы деполяризации потенциала сердечного действия с последующей быстрой инактивацией. По мере реполяризации мембраны каналы hERG быстро восстанавливаются из инактивированного состояния и поддерживают интервал QT, который представляет собой интервал между началом сокращения желудочка и его полным расслаблением. Блокада канала hERG увеличивает продолжительность сокращения желудочков и задерживает реполяризацию, что приводит к удлинению интервала QT и повышенному риску возникновения смертельной аритмии (Vandenberg *et al.*, 2012). Установлено, что пептидная последовательность CTVDCCFFECFAFGCWDC не блокирует канал hERG.

Некоторые препараты вызывают поражение печени, в 32 % случаев это является причиной отзыва лекарств с рынка (Watkins *et al.*, 2011). Такие препараты называют DILI положительными. Гепатотоксичность, как правило, не выявляется до начала клинических испытаний, что создает повышенный риск для добровольцев – участников клинических испытаний. Установлено, что пептидная последовательность CTVDCCFFECFAFGCWDC является DILI отрицательной и не вызывает поражение печени.

При прогнозировании острой токсичности на крысах при пероральном применении установлено, что последовательность CTVDCCFFECFAFGCWDC не токсична.

Различные исследования показали, что некоторые лекарственные препараты вызывают нейротоксические эффекты и уменьшают объем серого вещества головного мозга (Vita *et al.*, 2015). В результате прогнозирования нейротоксичности последовательности CTVDCCFFECFAFGCWDC установлено, что она не вызывает отклонения в деятельности центральной и периферической нервных систем.

Исследуемая аминокислотная последовательность не токсична в отношении клеток эмбрионов почек человека.

Следует отметить, что последовательность аминокислот CTVDCCFFECFAFGCWDC характеризуется высоким плазменным клиренсом ($CL_{\text{плазма}}$), что важно для сохранения стабильности белка GDF-11 в организме при пероральном применении.

Одним из значимых показателей белков считается период полувыведения ($T_{1/2}$), в основном у пептидов он составляет менее 1 ч. У исследуемой пептидной последовательности $T_{1/2}$ равен 4,206 ч, что характеризует ее как пептид со средним периодом полувыведения.

Таким образом, спроектированная пептидная последовательность CTVDCCFFECFAFGCWDC не обладает токсичностью в отношении сердца, печени, нервной системы, клеток эмбрионов и характеризуется высокой стабильностью в организме человека, что позволяет ее вводить в белок GDF-11 для обеспечения его устойчивости к протеолизу.

Не менее важно, что новое вещество наряду с отсутствием токсичности не должно быть антигенным /аллергенным. Результаты прогнозирования антигенных свойств последовательности CTVDCCFFECFAFGCWDC представлены на рис. 2.

ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ АНТИГЕННЫЕ ПЕПТИДЫ

Results

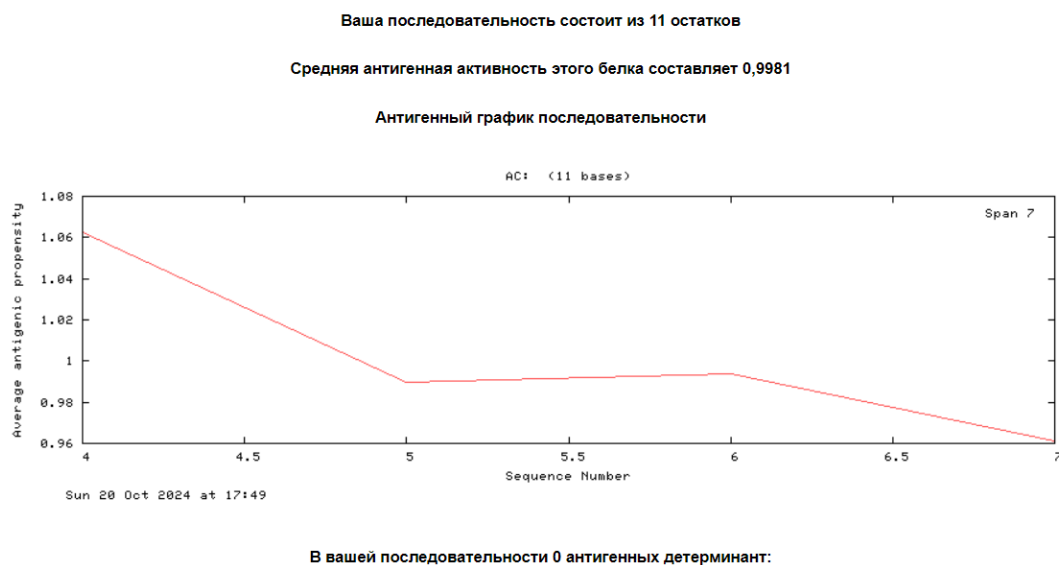


Рис. 2. Прогнозирование антигенных свойств последовательности CTVDCCFFECFAFGCWDC

Fig. 2. Prediction of antigenic properties of the sequence CTVDCCFFECFAFGCWDC

Пептидная последовательность CTVDCFFECAFGCWDC не содержит антигенных детерминант и, соответственно, введение ее в белок GDF-11 не делает его аллергенным.

На рис. 3 представлены результаты идентификации пептидной последовательности CTVDCFFECAFGCWDC на платформе PeptideAtlas.

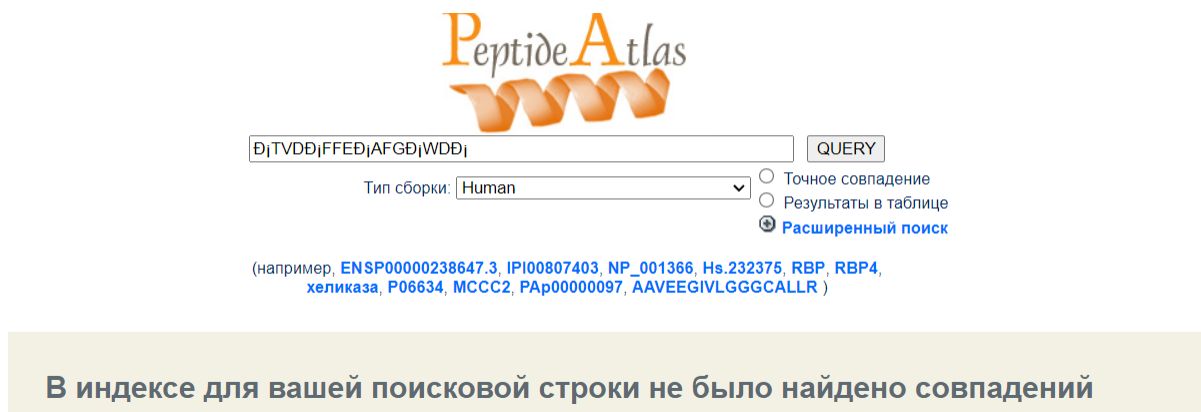


Рис. 3. Результаты идентификации пептидной последовательности CTVDCFFECAFGCWDC на платформе PeptideAtlas
Fig. 3. Results of identification of the peptide sequence CTVDCFFECAFGCWDC on the PeptideAtlas platform

Согласно результатам поиска на платформе PeptideAtlas спроектированная пептидная последовательность CTVDCFFECAFGCWDC уникальна.

Для синтеза белка GDF-11 с новой пептидной последовательностью синтезирован вектор рЕТ-25b(+)_GDF-11. Праймер для синтеза генов белка GDF-11 с заданной пептидной последовательностью представлен в табл. 2.

Таблица 2. Праймер для синтеза генов белка GDF-11 с заданной пептидной последовательностью
Table 2. Primer for the synthesis of GDF-11 protein genes with a given peptide sequence

Название праймера	Последовательность праймера, 5'–3'
GDF T7 F	GCTCTGGCCAGTGCAGTACATGTTTATGCAGAAATATCCGCACACCCATTTAG

На рис. 4 представлена хроматограмма праймера GDF T7 F.

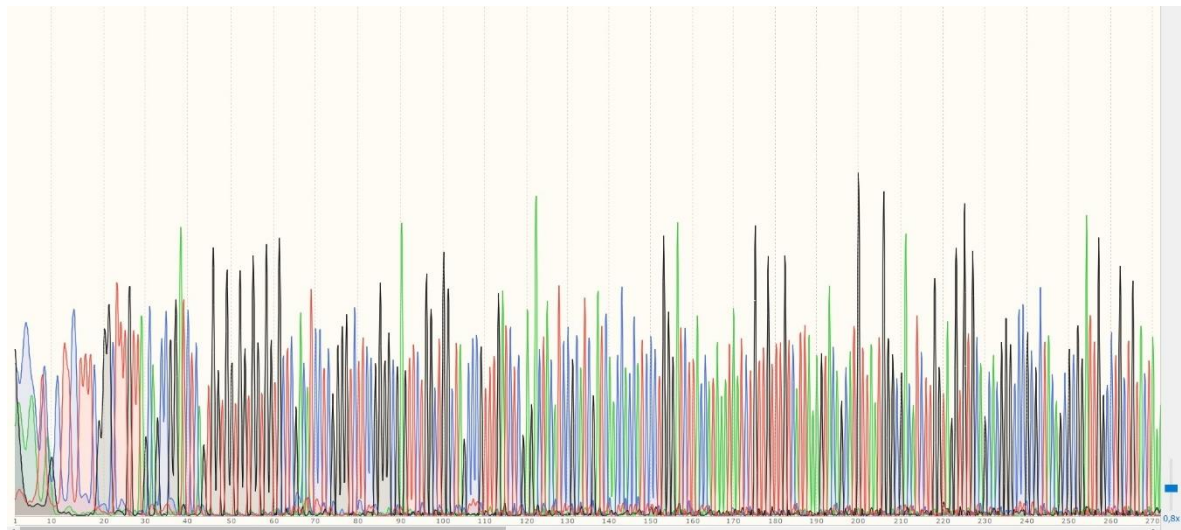


Рис. 4. Хроматограмма праймера GDF T7 F
Fig. 4. Chromatogram of primer GDF T7 F

Хроматограмма праймера GDF T7 F включает следующую последовательность аминокислот: AGCAAGTCAGCTTCTTTCCGGGCTTTGTTAGCAGCCGGATCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTCTCGA CATCCTCGGGGTCTTCCGGGGCGAGTTCTGGCTGGCTAGCCCGTTTGATCTCGAGACTACATCCGCA TCGATCAACCACCATCCCTGGGATCTTACCATAAATAATCTGTTGTTTGTCAATAAAGTACAGCATG TTAATGGGCGACATCTTGGTAGGTGTGCAGCACGGGGCCCGCGCTACAGCGCGGATTGGCCTGCTGT CTAATGGGTGTGCGGATATTTCTGCATAAACATGTACTCGCACTGGCCAGAGCAATAGTTTGCTTT GTAACGGCGCGGAGCAATGATCCAATCCCAGCCGAACGCTTCGAAATCGACCGTCAGCGGATAAC GACAACAGCGGCTTTCTGAGGAATGTTTCATCGCAGTCAAGACCCAAGTTTGGATCCGAATTAATTC CGATATCCATGGCCATCGCCGGCTGGGCAGCGAGGAGCAGCAGACCAGCAGCAGCGGTTCGGCAGC AGGTATTTTCATATGTATATCTCCTTCTTAAAGTTAAACAAAATTATTTCTAGAGGGGAATTGTTATC CGCTCACAATTCCTCTATAGTGAGTCCGTATTACAA.

Заключение

Создана новая уникальная пептидная последовательность CTVDCFFECAGFCWDC с циклилизацией по связям C1-C4, C1-C2, C1-C3 белка GDF-11, что позволит повысить его устойчивость к протеолизу и, соответственно, даст возможность перорального применения в составе продуктов питания профилактического назначения. На основании виртуального скрининга установлено, что новая пептидная цепочка CTVDCFFECAGFCWDC белка GDF-11 не токсична в отношении сердечно-сосудистой и нервной систем, не гепатотоксична, не обладает цитотоксичностью, аллергенностью и характеризуется высоким плазменным клиренсом и средним периодом полувыведения. Полученные данные позволяют ее использовать для рекомбинации белка GDF-11. Вместе с тем согласно Федеральному закону от 3 июля 2016 г.⁵ № 358-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части совершенствования государственного регулирования в области генно-инженерной деятельности" производство генно-модифицированных объектов для пищевых целей запрещено, но научные исследования, направленные на создания новых биологически активных рекомбинантных белков, приветствуются в молекулярной биотехнологии.

Полученные данные позволяют расширить новое направление в молекулярной биотехнологии по созданию принципиально новых пищевых ингредиентов с заданной активностью к клеткам-мишеням.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J. et al. 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9, pp. 7204–7218. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- Cox, T. C., Lidral, A. C., McCoy, J. C., Liu, H. et al. 2019. Mutations in GDF11 and the extracellular antagonist, Follistatin, as a likely cause of Mendelian forms of orofacial clefting in humans. *Human Mutation*, 40, pp. 1813–1825. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23793>.
- Jamaiyar, A., Wan, W., Janota, D. M., Enrick, M. K. et al. 2017. The versatility and paradox of GDF 11. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, pp. 28–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.032>.
- Janakiram, N. B., Rao, C. V. 2014. The role of inflammation in colon cancer. In *Inflammation and Cancer*. Eds.: Aggarwal B. B., Sung B., Gupta S. C. Springer, Basel, 2014. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_2. (Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 816).
- McPherron, A. C., Lawler, A. M., Lee, S.-J. 1999. Regulation of anterior/posterior patterning of the axial skeleton by growth/differentiation factor 11. *Nature Genetics*, 22, pp. 260–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/10320>.
- Moses, H. L., Roberts, A. B., Derynck, R. 2016. The discovery and early days of TGF- β : A historical perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(7). Article number: a021865. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021865>.
- Nakashima, M., Toyono, T., Akamine, A., Joyner, A. 1999. Expression of growth/differentiation factor 11, a new member of the BMP/TGF β superfamily during mouse embryogenesis. *Mechanisms of Development*, 80(2), pp. 185–189. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(98\)00205-6](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(98)00205-6).
- Padyana, A. K., Vaidialingam, B., Hayes, D. B., Gupta, P. et al. 2016. Crystal structure of human GDF11. *Acta Crystallographica. Section F. Structural Biology Communications*, 72, Pt. 3, pp. 160–164. DOI: <https://doi.org/10.1107/s2053230x16001588>.

⁵ О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части совершенствования государственного регулирования в области генно-инженерной деятельности : Федеральный закон от 3 июля 2016 г. № 358-ФЗ. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41085>.

- Pepinsky, B., Gong, B.-J., Gao, Y., Lehmann, A. et al. 2017. A prodomain fragment from the proteolytic activation of growth differentiation factor 11 remains associated with the mature growth factor and keeps it soluble. *Biochemistry*, 56(33), pp. 4405–4418. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00302>.
- Poggioli, T., Vujic, A., Yang, P., Macias-Trevino, C. et al. 2016. Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age. *Circulation Research*, 118(1), pp. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307521>.
- Qin, L., Cui, Z., Wu, Y., Wang, H. et al. 2023. Challenges and strategies to enhance the systemic absorption of inhaled peptides and proteins. *Pharmaceutical Research*, 40, pp. 1037–1055. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03435-3>.
- Suh, J., Lee, Y.-S. 2020. Similar sequences but dissimilar biological functions of GDF11 and myostatin. *Experimental & Molecular Medicine*, 52, pp. 1673–1693. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00516-4>.
- Vandenberg, J. I., Perry, M. D., Perrin, M. J., Mann, S. A. et al. 2012. hERG K⁺ Channels: Structure, function, and clinical significance. *Physiological Reviews*, 92(3), pp. 1393–1478. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2011>.
- Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Barlati, S. et al. 2015. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in Schizophrenia: Does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biological Psychiatry*, 78(6), pp. 403–412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.008>.
- Walker, R. G., Poggioli, T., Katsimpardi, L., Buchanan, S. M. et al. 2016. Biochemistry and biology of GDF11 and myostatin: Similarities, differences, and questions for future investigation. *Circulation Research*, 118(7), pp. 1125–1142. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308391>.
- Wang, L., Wang, N., Zhang, W., Cheng, X. et al. 2022. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7. Article number: 48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>.
- Wang, L., Wang, Y., Wang, Z., Qi, Y. et al. 2018. Growth differentiation factor 11 ameliorates experimental colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 315(6), pp. G909–G920. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00159.2018>.
- Watkins, P. B. 2011. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(6), pp. 788–790. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.63>.
- Webster, J., Oxley, D. 2012. Protein identification by MALDI-TOF mass spectrometry. In *Chemical Genomics and Proteomics*. Eds.: E. Zanders. Humana Press, 2012. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-349-3_15. (Methods in Molecular Biology, vol. 800).

Информация об авторах

Валиева Шолпан Сергеевна – ул. Ю. А. Гагарина, 13, г. Троицк, Челябинская обл., Россия, 457103;
Южно-Уральский государственный аграрный университет, аспирант;
e-mail: sholpan.v85@gmail.com

Sholpan S. Valieva – 13 Yu. A. Gagarin Str., Troitsk, Chelyabinsk region, Russia, 457103;
South Ural State Agrarian University, PhD Student;
e-mail: sholpan.v85@gmail.com

Тихонов Сергей Леонидович – ул. Карла Либкнехта, 42, г. Екатеринбург, Россия, 620075;
Уральский государственный аграрный университет, д-р техн. наук, профессор;
Уральский государственный лесотехнический университет;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4863-9834>

Sergey L. Tikhonov – 42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, Russia, 620075;
Ural State Agrarian University, Dr Sci. (Engineering), Professor;
Ural State Forest Engineering University;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4863-9834>

Тихонова Наталья Валерьевна – ул. Карла Либкнехта, 42, г. Екатеринбург, Россия, 620075;
Уральский государственный аграрный университет, д-р техн. наук, профессор;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5841-1791>

Natalya V. Tikhonova – 42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, Russia, 620075;
Ural State Agrarian University, Dr Sci. (Engineering), Professor;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5841-1791>

Тимофеева Мария Сергеевна – ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, Россия, 620028;
Уральский государственный медицинский университет, студент;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1427>

Maria S. Timofeeva – 3 Repina Str., Yekaterinburg, Russia, 620028;
Ural State Medical University, Student;
e-mail: tihonov75@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1427>

Шихалев Сергей Валерьевич – ул. Карла Либкнехта, 42, г. Екатеринбург, Россия, 620075;
Уральский государственный аграрный университет, канд. техн. наук, доцент;
e-mail: sershih@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9236-7154>

Sergey V. Shikhalev – 42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, Russia, 620075;
Ural State Agrarian University, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor;
e-mail: sershih@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9236-7154>