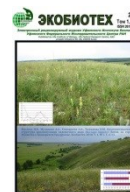




ЭКОБИОТЕХ

ISSN 2618-964X

http://ecobiotech-journal.ru



Обзор

ОСОБЕННОСТИ БИОСИНТЕЗА НЕЙРОПЕПТИДОВ НАСЕКОМЫХ

Ильясов Р.А.^{1,2}, Хан Г.Ю.², Сонг Д.Х.²,
Лим С.Х.², Квон Х.В.²

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия E-mail: apismell@hotmail.com

²Отдел наук о жизни Колледжа естественных наук и биоинженерии Инчонского национального университета, Инчон, Южная Корея E-mail: hwkwon@inu.ac.kr

В статье рассмотрены современные данные о классификации, строении, функциях и распространении нейропептидов у насекомых. Также в статье описываются особенности биосинтеза, процессинга и экспрессии нейропептидов насекомых. Вся доступная современная информация о нейропептидах насекомых и их GPCR (G protein-coupled receptors) рецепторах депонирована в специализированную базу данных нейропептидов насекомых DINeR (Database for Insect Neuropeptide Research). Возможно, что достижения в исследованиях нейропептидов могут быть использованы для создания высокоактивных и экологически безопасных лекарств для полезных насекомых и средств борьбы с насекомыми-вредителями и переносчиками болезней.

Ключевые слова: насекомые, нейропептиды, G протеин-сопряженные рецепторы, GPCR, классификация нейропептидов, процессинг нейропептидов

FEATURES OF THE INSECTS NEUROPEPTIDES BIOSYNTHESIS

Ilyasov R.A.^{1,2}, Han G.Y., Song J.H.²,
Lim S.H.², Kwon H.W.²

¹Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia E-mail: apismell@hotmail.com

²Division of Life Sciences, Major of Biological Sciences, Incheon National University, Incheon, South Korea E-mail: hwkwon@inu.ac.kr

In this paper, current data on the classification, structure, functions, and distribution of neuropeptides in insects have reviewed. Also, the article describes the features of biosynthesis, processing and expression of insect neuropeptides. All available up-to-date information on insect neuropeptides and their G protein-coupled receptors (GPCR) deposited into the specialized database of insect neuropeptides DINeR (Database for Insect Neuropeptide Research). Perhaps the advances in of neuropeptide researches can be used to create highly active and ecologically safe drugs for beneficial insects and means of struggle against pest and disease vectors.

Keywords: insects, neuropeptides, G protein-coupled receptors, GPCR, classification of neuropeptides, processing of neuropeptides

Поступила в редакцию: 18.03.2018

DOI: 10.31163/2618-964X-2018-1-1-52-61

ВВЕДЕНИЕ

Нейропептиды - активные пептиды, экспрессирующиеся в центральной или периферической нервной системе и регулирующие физиологические функции организма (Coast, Schooley, 2011). Нейропептиды широко распространены среди представителей царства животных Animalia, обладающих нервной системой. Нейропептиды играют важную роль в регуляции большинства жизненных функций насекомых, таких как физиология, рост, размножение, гомеостаз, поведение (Nässel 2002; Taghert, Veenstra 2003; Hauser et al., 2006; Johnson, 2006; Marciniak et al., 2010, 2011).

Предполагается, что первые нейропептиды возникли около 600 млн. лет назад у самых древних животных с нервной системой – Cnidaria, Ctenophora и Placozoa. Однако известно, что более древние общие предки Metazoa, Choanoflagellata и Filasterea уже обладали множеством семейств генов пептидов, похожих на нейропептиды,

контролирующих поддержание многоклеточности. Хотя нейропептиды и рецепторы GPCR представителей типов Cnidaria, Stenophora и Placozoa не обнаруживают гомологий с известным нейропептидами других животных, они содержат консервативные среди животных ферменты процессинга: фурины, пропротеиновые конвертазы, пептидилглицин-альфа-гидроксилирующую монооксигеназу и карбоксипептидазу D (Peterson et al., 2005; Jorgensen, 2014; Moroz et al., 2014; Smith et al., 2014; Whalan, Webster, 2014; Jekely et al., 2015; Takahashi, Takeda, 2015; Schoofs et al., 2016).

Несмотря на то, что нейропептиды позвоночных и членистоногих имеют единое происхождение, адаптивные эволюционные преобразования привели к возникновению существенных различий. Так, одни нейропептиды насекомых, такие как sNPF (short neuropeptide F), ТК (tachykinin) и SK (sulfakinin), обладают высоким сходством с нейропептидами позвоночных, тогда как другие нейропептиды насекомых, такие как PROC (proctolin) и ETH (ecdysis triggering hormone), уникальны для членистоногих (Nassel, Winther, 2010).

Первым идентифицированным нейропептидом насекомых был миоактивный пептид PROC, выделенный из американского таракана *Periplaneta americana* (Starratt, Brown, 1975). Консервативная последовательность этого нейропептида встречается у большинства насекомых (Spittaels et al., 1995). Вторым идентифицированным нейропептидом насекомых был АКН (adipokinetic hormone), впервые выделенный из мигрирующей саранчи *Locusta migratoria* (Stone et al., 1976). Другой миоактивный нейропептид - ССАР (crustacean cardioactive peptide) был впервые выделен из краба *Carcinus maenas*, который также консервативен среди большинства видов насекомых (Stangier et al., 1987). Следует отметить, что консервативность аминокислотной последовательности нейропептидов насекомых является скорее исключением, чем правилом, поскольку большинство нейропептидов насекомых содержит множество изоформ (Schoofs et al., 2016). Так, нейропептид АКН, выделенный из саранчи *L. migratoria* (Stone et al., 1976), является ортологом нейропептида RPCН (red pigment-concentrating hormone), выделенного из креветки *Pandalus borealis*. Нейропептид RPCН высококонсервативен среди представителей надкласса ракообразных Crustacea (Fernlund, Josefsson, 1972), тогда как нейропептид АКН полиморфен среди представителей надкласса насекомых Insecta и содержит около 40 изоформ (Gäde, Marco, 2006).

На основе анализа геномов видов *Drosophila melanogaster*, *Anopheles gambiae*, *Aedes aegypti*, *Bombyx mori* и *Apis mellifera* было показано, что насекомые содержат в среднем около 40 генов нейропептидов и рецепторов нейропептидов GPCRs. Поскольку в результате процессинга препропептидов некоторых нейропептидов формируется более одного продукта, то у насекомых число функциональных нейропептидов будет превышать число кодирующих генов (Hewes, Taghert, 2001; Meeusen et al., 2003; Hauser et al., 2006; Hummon et al., 2006). Число идентифицированных нейропептидов с каждым годом увеличивается. Так, в 1980-х годах было известно только 20 нейропептидов насекомых, большинство из которых были изоформами нейропептида АКН, а сейчас известно уже несколько сотен нейропептидов насекомых (Schoofs et al., 2016). Также имеются виды насекомых, у которых идентифицирована большая часть нейропептидов. Например, у жука *Tribolium castaneum* обнаружено около 56 нейропептидов и их изоформ (Li et al., 2008).

Первоначальные исследования нейропептидов насекомых и их GPCR рецепторов проводились на плодовой мушке *D. melanogaster* путем целенаправленной интерференции

dsRNA (double-stranded RNA) генов препропептидов и GPCR рецепторов, а также путем специфической экспрессии генов апоптоза (McNabb et al., 1997; Renn et al., 1999; Wu et al., 2003; Wu et al., 2005; Johnson, 2006). Сравнительные исследования *in vitro* структуры нейропептидных GPCR рецепторов у разных видов насекомых также способствовали пониманию механизмов передачи сигналов нейропептидов. В дальнейшем применение количественной масс-спектрометрии показало большую эффективность при изучении нейропептидов и их GPCR рецепторов. Так, на основе количественной масс-спектрометрии было показано, что экспрессия нейропептидов у медоносной пчелы *A. mellifera* изменяется в процессе развития и кастовой дифференциации (Brockmann et al., 2009).

Точное число нейропептидов насекомых может быть определено только на основе анализа пептидома методами масс-спектрометрии, поскольку процессинг препропептидов происходит не по всем имеющимся сайтам расщепления. Так, точное количество нейропептидов плодовой мушки *D. melanogaster* и медоносной пчелы *A. mellifera* было определено на основе анализа пептидома (Baggerman et al., 2002; Predel et al., 2004; Baggerman et al., 2005; Hummon et al., 2006). Недавно был разработан высокоэффективный метод анализ пептидома отдельных типов нейронов насекомых, который основан на генетической маркировке определенных групп нервных клеток флюоресцентным белком GFP с использованием экспрессирующей системы Gal4-UAS. На основе данного метода стало возможно выявить нейроны, экспрессирующие определенные нейропептиды и провести анализ их пептидома методом количественной масс-спектрометрии. Благодаря данной разработке стало возможным выявить распределение нейропептидов по нейронам и определить состав нейропептидов в разных типах нейронов насекомых (Yew et al., 2009).

Нейропептиды насекомых являются уникальными пептидами, которые могут управлять практически всеми жизненно важными функциями насекомых. К сожалению, на данный момент многие исследователи насекомых еще недостаточно хорошо понимают весь потенциал нейропептидов. Нейропептиды могут стать как инструментом управления жизнедеятельности полезных насекомых, так и средством борьбы и контроля численности вредных насекомых. В статье мы проанализировали литературные данные о классификации, функции, экспрессии, процессинге и эволюции нейропептидов насекомых.

БИОСИНТЕЗ НЕЙРОПЕПТИДОВ НАСЕКОМЫХ

Нейропептиды насекомых обычно содержат от 5 до 80 аминокислотных остатков. Известно, что некоторые более крупные нейропептиды действуют как гормоны. Так, нейропептиды РТТН (prothoracicotropic hormone) и BURS (bursicon) действуют как гормоны и играют важную роль в регуляции развития насекомых (Johnson, 2006). Строение и функция нейропептидов насекомых чрезвычайно разнообразны (Johnson, 2006; Nässel, 2006). Многие нейропептиды насекомых могут быть амидированными на С конце, а также содержать цистеиновые дисульфидные мостики, которые придают им устойчивость к действию пептидаз и обеспечивают их биологическую активность (Taghert, Veenstra, 2003).

Различные виды насекомых содержат разное число функциональных нейропептидов. Так, *D. melanogaster* содержит 35 генов нейропептидов, и 48 генов рецепторов GPCR, 25 из которых имеют идентифицированные лиганды (Hauser et al., 2006; Johnson, 2006), а медоносная пчела *A. mellifera* содержит 36 генов нейропептидов и 37 генов рецепторов GPCR (Johnson, 2006; Hewes, Taghert, 2001; Hummon et al., 2006). Однако, точное число

функциональных нейропептидов не известно, поскольку процессинг может происходить разными путями.

Кроме того, еще до конца не известны лиганды для всех нейропептидных рецепторов GPCR насекомых. Также у насекомых имеются нейропептиды, для которых еще не обнаружены рецепторы GPCR. Кроме того, некоторые нейропептиды взаимодействуют с чужеродными рецепторами. Так нейропептид ILP (Insulin-like peptide) у насекомых взаимодействует с рецепторами фермента тирозинкиназы (Hewes, Taghert, 2001; Garofalo, 2002; Taghert, Veenstra, 2003). У некоторых нейропептидов насекомых до сих пор не обнаружены гены GPCR рецепторов, например, FMRFa (FMRFamide) (Hewes, Taghert, 2001).

Нейропептиды насекомых образуются в результате процессинга более крупных белков предшественников – препропептидов (рис. 1). Основными ферментами, участвующими в процессинге нейропептидов, являются карбоксипептидазы. Некоторые нейропептиды насекомых представлены в единственной форме, но часто нейропептиды представлены несколькими различающимися формами - изопептидами. Так, нейропептид FMRFa у американского таракана *P. americana* представлен 23 изопептидами, которые образуются в результате дифференцированного процессинга единственного препропептида (Predel et al., 2004).

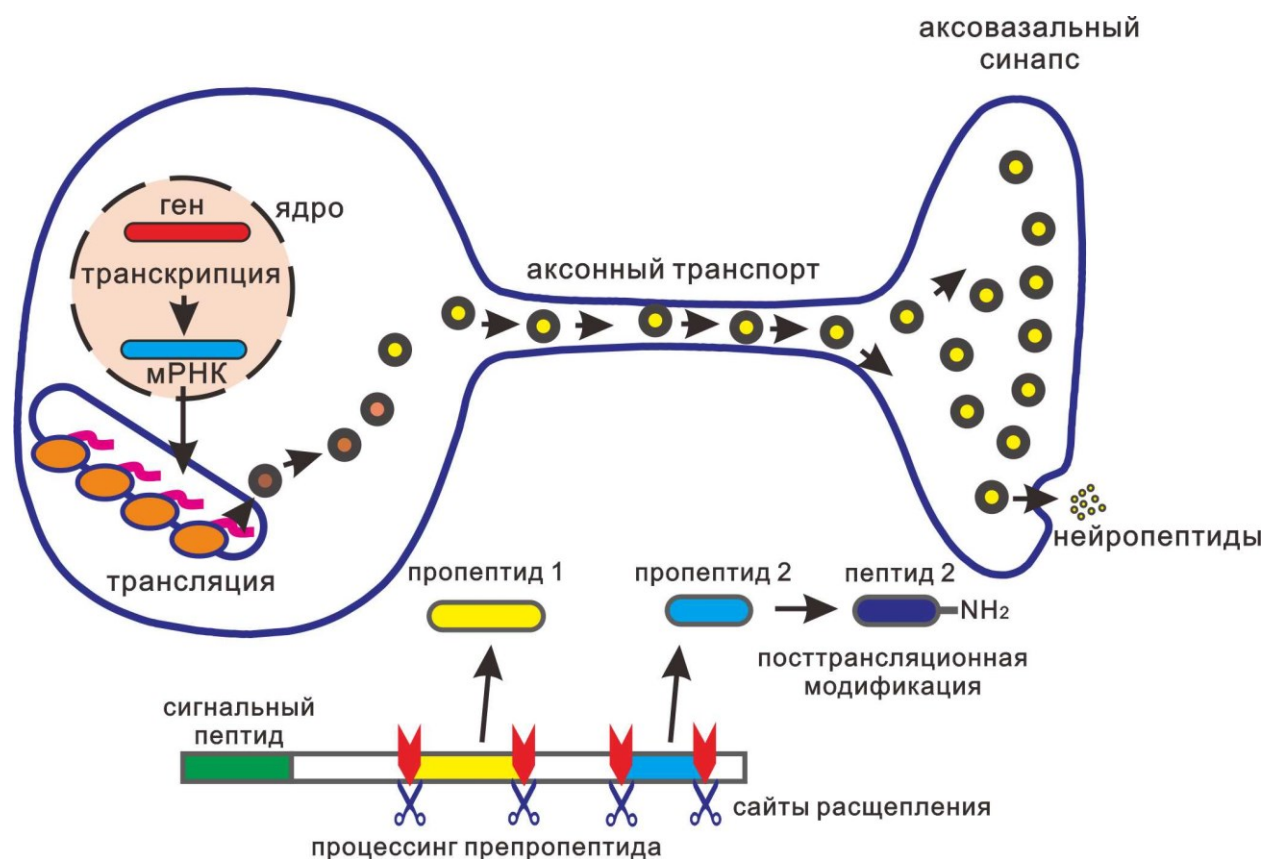


Рисунок 1. Особенности биосинтеза и процессинга нейропептидов насекомых.

Возможно, что при биохимическом анализе не все нейропептиды могут быть идентифицированы. Так, у медоносной пчелы *A. mellifera* с помощью методов масс-спектрометрии было идентифицировано около 100 нейропептидов, кодируемых 36 генами (Hummon et al., 2006), а у американского таракана *P. americana* биохимическими методами было идентифицировано около 80 нейропептидов (Predel et al., 2004; Predel et al., 2005).

Определение точного числа нейропептидов на основе изучения числа рецепторов GPCR также не всегда возможно, поскольку некоторые нейропептиды могут взаимодействовать с разными рецепторами GPCR (Hauser et al., 2006; Johnson, 2006).

Часто нейропептиды насекомых могут действовать как циркулирующие гормоны, синаптические модуляторы и нейротрансмиттеры (Davis et al., 1996; Nässel, 2002; Nässel DR, Homberg, 2006). Нейропептиды в центральной нервной системе насекомых могут продуцироваться нейросекреторными клетками, интернейронами, сенсорными нейронами и мотонейронами (Nässel, 2002; Nässel, Homberg, 2006). Нейроны насекомых, секретирующие нейропептиды, содержат хорошо развитый комплекс Гольджи, а аксоны заканчиваются своеобразными аксовазальными синапсами (рис. 1). Нейропептиды также могут быть экспрессированы в эндокринных клетках кишечного тракта насекомых (Ewer, Reynolds, 2002; Nässel, 2002). Основными местами экспрессии нейропептидов у насекомых являются: нейроэндокринный комплекс *corpus cardiacum/corpus allatum* (CC/CA), нейрогемальные и перивисцеральные органы, окончания аксонов на передней аорте, периферические нервы и мышцы тела и кишечника (Predel et al., 2004).

Число нейронов, экспрессирующих разные нейропептиды может быть различным у разных видов насекомых. Так, нейропептиды ЕН (eclosion hormone) и SIFa (SIFamide; AYRKPPFNGSIFamide) синтезируются, соответственно, двумя и четырьмя нейронами у *D. melanogaster*, а нейропептиды ТКРР (tachykinin related peptide) и АТ (allatotropin) – несколькими сотнями нейронов у мигрирующей саранчи *Locusta migratoria* (McNabb et al., 1997; Nässel, Homberg, 2006; Terhzaz et al., 2007).

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ НАСЕКОМЫХ

Традиционно нейропептиды насекомых, сходно с нейропептидами позвоночных, были сгруппированы в семейства на основе функциональных и структурных гомологий разных видов. По современной классификации выделяют 45 семейств нейропептидов насекомых: АКН (adipokinetic hormone), АСР (adipokinetic hormone/corazonin related peptide), АСТ (allatostatin), АТ (allatotropin), АДФ (anti-diuretic factor), АВЛР (arginine-vasopressin-like peptide), БУРС (bursicon), СЛДН (calcitonin-like diuretic hormone), САРА (capability), САРА2b (cardioacceleratory peptide 2b), ССНА (CCHamide), ССНА (CNMamide), ССНА (corazonin), ССНА (crustacean cardio-active peptide), ДН (diuretic hormone), ЭТН (ecdysis-triggering hormone), ЕН (eclosion hormone), ЕЛЕ (elevenin), FMRFa (FMRFamide), GPA2 (glycoprotein hormone α -subunit), GPB5 (glycoprotein hormone β -subunit), ИЛР (insulin-like peptide), ИТР (ion transport peptide), ЛСТ (limostatin), МС (myosuppressin), НТЛ (natalisin), НР (neuroparsin), НРФ (neuropeptide F), НРЛР (neuropeptide-like precursor), ОК (orcokinin), ПБУРС (partner of bursicon), ПБАН (pheromone biosynthesis activating neuropeptide), ПДФ (pigment-dispersing factor), ПЕТН (pre-ecdysis triggering hormone), ПРОС (proctolin), ПТТН (prothoracicotropic hormone), ПРК (pyrokinin), ПРК/ПБАН (pyrokinin/pheromone biosynthesis activating neuropeptide), РYa (RYamide), СП (sex peptide), sNPF (short neuropeptide F), SIFa (SIFamide), SK (sulfakinin), ТРР (tachykinin-related peptide), ТРИС (trissin).

Перспективным направлением современных научных исследований является сравнительный анализ препропептидов и функциональных нейропептидов у разных видов насекомых с целью обнаружения ортологов. Изучение ортологов позволит предсказать число

и структуру нейропептидов у ранее неизученных видов насекомых. Известно, что ортологи генов нейропептидов представлены не у всех видов насекомых. Так, у *D. melanogaster* не обнаружены ортологи генов нейропептидов АТ (allatotropin), ОК (orcokinin), PBAN (pheromone biosynthesis-activating neuropeptide), которые имеются у других видов насекомых. У медоносной пчелы *A. mellifera* не обнаружены ортологи генов нейропептидов АСР (adipokinetic hormone/corazonin-related peptide), AVLР (arginine-vasopressin-like peptide), ДН (diuretic hormone), GР (glycoprotein hormone), IMF (IMFamide), NPF (neuropeptide F), NPLP (neuropeptide-like precursor), PROC, РТТН (prothoracicotropic hormone), TR (trissin), которые имеются у других видов насекомых (Hummon et al., 2006; Xu et al., 2016). Возможно, что ортологи генов нейропептидов отсутствующие у некоторых видов насекомых еще не обнаружены на данный момент.

При классификации нейропептидов обычно используется биномиальная номенклатура, где первая часть указывает на видовую принадлежность, а вторая часть - на принадлежность к семейству нейропептидов (Raina, Gäde, 1988; Coast, Schooley, 2011). При формировании видовой части названия первоначально использовали трехбуквенный код, где первые две буквы были началом родового названия, а третья - первой буквой видового названия. Но такая номенклатура была несовершенной, поскольку приводила к некоторым ошибкам одно название могло соответствовать двум разным видам: название Aea соответствовало видам *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*, название Drm соответствовало видам *Drosophila melanogaster* и *Drosophila mojavensis*. Для избежания такого рода ошибок было предложено использовать пятибуквенный код, где первые три буквы брались из начала родового названия, а последние две буквы из видового названия, например, *Leucophaea maderae* будет обозначаться как Leuma, *Diploptera punctata* - как Dippu, *Zophobas atratus* - как Zopat, *A. aegypti* - как Aedae (Marciniak et al., 2010; Coast, Schooley, 2011). Подобная аббревиатура обозначения видовой принадлежности используется базой данных белков UniprotKB.

После видовой части названия нейропептида следует название семейства, к которому он принадлежит. Название семейства нейропептидов часто обозначается аббревиатурой из заглавных букв длиной от 2 до 5 знаков, в зависимости от особенностей самого названия (нейропептид allatostatin будет обозначаться как AST, allatotropin - как АТ, bursicon - как BURS, tachykinin related peptide - как TKRP, FMRFamide - как FMRFa.).

Полное название нейропептида будет состоять из видовой части названия за которой через дефис следует название семейства нейропептида. Так, нейропептид SK вида *Zophobas atratus* будет обозначаться как Zopat-SK, нейропептид SNPF вида *Leptinotarsa decemlineata* - как Lepde-SNPF, нейропептид AST вида *Diploptera punctata* - Dippu-AST, нейропептид PK вида *Tenebrio molitor* - как Tenmo-PK. Название семейств нейропептидов формируется двумя способами: в зависимости от функций нейропептидов (PROC (proctolin), MS (myosuppressin), АКН (adipokinetic hormone), ЕН (eclosion hormone)) или их консервативных структурных мотивов (FMRFa (FMRFamide), RYa (RYamide), SIFa (SIFamide), CCHa (CCHamide)).

Официальным названием семейства нейропептидов принято считать то название, которое первым появилось в печати. Если у одного вида содержится несколько изоформ нейропептидов - изопептидов, то они различаются как цифрами (ILP 1 (insulin-like peptide 1) и ILP 2 (insulin-like peptide 2), SNPF 1 (short neuropeptide F 1) и SNPF 2 (short neuropeptide F 2)), так и буквами (ITP a (Ion transport peptide a) и ITP b (Ion transport peptide b), BURS α (bursicon alpha subunit) и BURS β (bursicon beta subunit), ОК А (orcokinin A) и ОК В (orcokinin B)). Так изопептиды нейропептида PK у *Tenebrio molitor* будут выглядеть как Tenmo-PK 1,

Tenmo-ПК 2, Tenmo-ПК 3; изопептиды нейропептида SK у *Zophobas atratus* - Zopat-SK-1, Zopat-SK-1; изопептиды нейропептида ИТР у вида *Apis mellifera* - как Apime-ИТР а, Apime-ИТР б.

В случае, когда в одном организме встречаются несколько изоформ одного нейропептида, которые произошли в результате альтернативного процессинга, то к названию добавляются цифры, обозначающие число аминокислот, например, DH31, DH41, DH44, DH45 – нейропептиды DH (diuretic hormone), содержащие 31, 41, 44, 45 аминокислотных остатков. Нейропептид NPF насекомых также может иметь длинную изоформу - NPF (long neuropeptide F) и короткую изоформу - SNPF (short neuropeptide F). Изоформы нейропептида ИТР, которые возникли в результате различного процессинга имеют названия ИТР и ИТР-L (ИТР-like) у пустынной саранчи *Schistocerca gregaria* (Meredith et al., 1996).

Вся доступная современная информация о нейропептидах насекомых и их GPCR рецепторах депонирована в специализированную базу данных нейропептидов насекомых (Database for Insect Neuropeptide Research - DINeR). DINeR является общедоступным веб-приложением и расположена по адресу <http://www.neurostresspep.eu/diner/>. База данных DINeR позволяет проводить поиск информации о нейропептидах разных видов насекомых с подробным представлением последовательностей всех изоформ нейропептидов и их физиологических функций, и описанием их GPCR рецепторов. Включает информацию о 50 семействах нейропептидов для более 400 видов насекомых, содержит около 5000 аминокислотных последовательностей изоформ нейропептидов насекомых и более 200 записей об их физиологических функциях (Yeoh et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насекомые являются идеальными модельными организмами при изучении механизмов сигнальных путей нейропептидов. Нейропептиды представляют собой уникальные короткие пептидные молекулы, управляющие практически всеми функциями организма. При исследованиях нейропептидов насекомых в первую очередь определяют уровень их экспрессии в различных тканях, а затем механизмы их взаимодействия с рецепторами GPCR (Meeusen et al., 2003; Hauser et al., 2006).

Нейропептиды насекомых образуются в результате процессинга более крупных препропептидов, обычно содержат до 80 аминокислотных остатков и могут продуцироваться нейросекреторными клетками центральной нервной системы, интернейронами, сенсорными и эффекторными нейронами (Nässel, 2002; Nässel, Homberg, 2006). Показано, что при процессинге нейропептидов используются не все имеющиеся сайты расщепления препропептидов (Taghert, Veenstra, 2003; Baggerman et al., 2005). Секреторные нейроны насекомых, секретирующие нейропептиды, содержат хорошо развитый комплекс Гольджи, а их аксоны заканчиваются аксовазальными синапсами. Разные нейропептиды могут синтезироваться разным числом нейронов и их число различается у разных видов насекомых. Известно, что различные нейроны могут транскрибировать различные число нейропептидов, которые могут быть дифференциально распределены в одной и той же клетке.

Нейропептиды насекомых также могут быть экспрессированы вне центральной нервной системы в эндокринных клетках кишечного тракта, нейроэндокринном комплексе *corpus cardiacum/corpus allatum* (CC/CA), нейрогемальных и перивисцеральных органах, окончаниях аксонов на передней аорте, периферических нервах и мышцах тела и кишечника

(Ewer, Reynolds, 2002; Nässel, 2002; Predel et al., 2004). Часто нейропептиды насекомых представлены несколькими различающимися формами – изопептидами (23 изопептида FMRFa у *Periplaneta americana*), хотя иногда нейропептиды бывают представлены в единственной форме (Predel et al., 2004). Точное число нейропептидов насекомых может быть определено только на основе анализа пептидома методами масс-спектрометрии (Hummon et al., 2006).

Знания о механизмах функционирования нейропептидов могут быть полезны при разработке препаратов нейропептидной природы для регуляции жизненно важных функций организма. Большие достижения в изучении нейропептидов и их GPCR рецепторов были получены в фармацевтике при разработке лекарственных препаратов для человека на основе нейропептидов млекопитающих. Предполагается, что в дальнейшем разработки фармацевтики в области нейропептидов могут быть использованы для создания высокоактивных и экологически безопасных лекарств для полезных насекомых и средств борьбы с насекомыми-вредителями и переносчиками болезней (Altstein, Nässel, 2010).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа была проведена при поддержке Совместной исследовательской программы развития сельского хозяйства и технологий (Cooperative Research Program for Agriculture Science and Technology Development) (номера проектов: PJ012285 и PJ012526), а также стипендии для научных исследований докторов наук Инчхонского национального университета, Инчхон, Южная Корея (postdoctoral fellowships of Incheon National University, Incheon, South Korea).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baggerman G., Boonen K., Verleyen P., De Loof A., Schoofs L.. Peptidomic analysis of the larval *Drosophila melanogaster* central nervous system by two-dimensional capillary liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry // Journal of Mass Spectrometry. 2005. V. 40. No. 2. P. 250-260. DOI:10.1002/jms.744.
2. Baggerman G., Cerstiaens A., De Loof A., Schoofs L.. Peptidomics of the larval *Drosophila melanogaster* central nervous system // Journal of Biological Chemistry. 2002. V. 277. No. 43. P. 40368-40374. DOI:10.1074/jbc.M206257200.
3. Brockmann A., Annangudi S. P., Richmond T. A., Ament S. A., Xie F., Southey B. R., Rodriguez-Zas S. R., Robinson G. E., Sweedler J. V. Quantitative peptidomics reveal brain peptide signatures of behavior // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009. V. 106. No. 7. P. 2383-2388. DOI:10.1073/pnas.0813021106.
4. Coast G. M., Schooley D. A. Toward a consensus nomenclature for insect neuropeptides and peptide hormones // Peptides. 2011. V. 32. No. 3. P. 620-631. DOI:10.1016/j.peptides.2010.11.006.
5. Davis N. T., Homberg U., Teal P. E.A., Altstein M., Agricola H. J., Hildebrand J. G. Neuroanatomy and immunocytochemistry of the median neuroendocrine cells of the subesophageal ganglion of the tobacco hawkmoth, *Manduca sexta*: immunoreactivities to PBAN and other neuropeptides // Microscopy Research and Technique. 1996. V. 35. No. 3. P. 201-229. DOI:10.1002/(SICI)1097-0029(19961015)35:3<201::AID-JEMT3>3.0.CO;2-Q.

6. Ewer J., Reynolds S.. Neuropeptide control of molting in insects // *Hormones, Brain and Behavior*. San Diego: Academic Press. 2002. P. 1-92.
7. Fernlund P., Josefsson L.. Crustacean color-change hormone: amino acid sequence and chemical synthesis // *Science*. 1972. V. 177. No. 4044. P. 173-175. DOI:10.1126/science.177.4044.173.
8. Gäde G., Marco H. G. The invertebrate AKH/RPCH family // *Handbook of biologically active peptides*. San Diego: Elsevier. 2006. P. 189-192.
9. Hauser F., Cazzamali G., Williamson M., Blenau W., Grimmelikhuijzen C. J.P. A review of neurohormone GPCRs present in the fruitfly *Drosophila melanogaster* and the honey bee *Apis mellifera* // *Progress in Neurobiology*. 2006. V. 80. No. 1. P. 1-19. DOI:10.1016/j.pneurobio.2006.07.005.
10. Hewes R. S., Taghert P. H. Neuropeptides and neuropeptide receptors in the *Drosophila melanogaster* genome // *Genome Research*. 2001. V. 11. No. 6. P. 1126-1142. DOI:10.1101/gr.169901.
11. Hummon A. B., Richmond T. A., Verleyen P., Baggerman G., Huybrechts J., Ewing M. A., Vierstraete E., Rodriguez-Zas S. L., Schoofs L., Robinson G. E., Sweedler J. V. From the genome to the proteome: uncovering peptides in the *Apis* brain // *Science*. 2006. V. 314. No. 5799. P. 647-649. DOI:10.1126/science.1124128.
12. Jekely G., Paps J., Nielsen C.. The phylogenetic position of ctenophores and the origin(s) of nervous systems // *EvoDevo*. 2015. V. 6. No. 1. P. 1-10. DOI:10.1186/2041-9139-6-1.
13. Johnson E. C. Postgenomic approaches to resolve neuropeptide signaling in *Drosophila* // *Invertebrate neuropeptides and hormones: basic knowledge and recent advances*. Trivandrum: Transworld Research Network. 2006. P. 179-224.
14. Jorgensen E. M. Animal evolution: looking for the first nervous system // *Current Biology*. 2014. V. 24. No. 14. P. 655-658. DOI:10.1016/j.cub.2014.06.036.
15. Liu B., Coy M. R., Wang J.J., Stelinski L. L. Characterization of the voltage-gated sodium channel of the Asian citrus psyllid, *Diaphorina citri* // *Insect Science*. 2016. P. 35-42. DOI:10.1111/1744-7917.12288.
16. Marciniak P., Audsley N., Kuczer M., Rosinski G.. Identification of myotropic neuropeptides from the brain and corpus cardiacum-corpora allata complex of the beetle, *Zophobas atratus* // *Journal of Insect Science*. 2010. V. 10. No. 156 DOI:10.1673/031.010.14116.
17. Marciniak P., Kuczer M., Rosinski G.. New physiological activities of myosuppressin, sulfakinin and NVP-like peptide in *Zophobas atratus* beetle // *Journal of Comparative Physiology B*. 2011. V. 181. No. 6. P. 721-730. DOI:10.1007/s00360-011-0563-5.
18. McNabb S. L., Baker J. D., Agapite J., Steller H., Riddiford L. M., Truman J. W. Disruption of a behavioral sequence by targeted death of peptidergic neurons in *Drosophila* // *Neuron*. 1997. V. 19. No. 4. P. 813-823. DOI:10.1016/S0896-6273(00)80963-0.
19. Meeusen T., Mertens I., De Loof A., Schoofs L.. G Protein-coupled receptors in invertebrates: a state of the art // *International Review of Cytology*. 2003. V. 230. P. 189-261. DOI:10.1016/S0074-7696(03)30004-X.
20. Meredith J., Ring M., Macins A., Marschall J., Cheng N. N., Theilmann D., Brock H. W., Phillips J. E. Locust ion transport peptide (ITP): primary structure, cDNA and expression in a baculovirus system // *The Journal of experimental biology*. 1996. V. 199. P. 1053-1061.
21. Moroz L. L., Kocot K. M., Citarella M. R., Dosung S., Norekian T. P., et al. The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems // *Nature*. 2014. V. 510. No. 7503. P. 109-114. DOI:10.1038/nature13400.

22. Nässel D. R. Neuropeptides in the nervous system of *Drosophila* and other insects: multiple roles as neuromodulators and neurohormones // *Progress in Neurobiology*. 2002. V. 68. No. 1. P. 1-84. [DOI:10.1016/S0301-0082\(02\)00057-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00057-6).
23. Nässel D. R., Homberg U.. Neuropeptides in interneurons of the insect brain // *Cell and Tissue Research*. 2006. V. 326. No. 1. P. 1-24. [DOI:10.1007/s00441-006-0210-8](https://doi.org/10.1007/s00441-006-0210-8).
24. Peterson K. J., Butterfield N. J. Origin of the Eumetazoa: testing ecological predictions of molecular clocks against the Proterozoic fossil record // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. V. 102. No. 27. P. 9547-9552. [DOI:10.1073/pnas.0503660102](https://doi.org/10.1073/pnas.0503660102).
25. Predel R., Linde D., Rapus J., Vettermann S., Penzlin H.. Periviscerokinin (Pea-PVK): a novel myotropic neuropeptide from the perisymphatic organs of the American cockroach // *Peptides*. 1995. V. 16. No. 1. P. 61-66. [DOI:10.1016/0196-9781\(94\)00144-U](https://doi.org/10.1016/0196-9781(94)00144-U).
26. Predel R., Neupert S., Roth S., Derst C., Nässel D. R. Tachykinin-related peptide precursors in two cockroach species: molecular cloning and peptide expression in brain neurons and intestine // *FEBS Journal*. 2005. V. 272. No. 13. P. 3365-3375. [DOI:10.1111/j.1742-4658.2005.04752.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04752.x).
27. Predel R., Neupert S., Wicher D., Gundel M., Roth S., Derst C.. Unique accumulation of neuropeptides in an insect: FMRFamide-related peptides in the cockroach, *Periplaneta americana* // *European Journal of Neuroscience*. 2004. V. 20. No. 6. P. 1499-1513. [DOI:10.1111/j.1460-9568.2004.03598.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03598.x).
28. Predel R., Wegener C., Russell W. K., Tichy S. E., Russell D. H., Nachman R. J. Peptidomics of CNS-associated neurohemal systems of adult *Drosophila melanogaster*: a mass spectrometric survey of peptides from individual flies // *Journal of Comparative Neurology*. 2004. V. 474. No. 3. P. 379-392. [DOI:10.1002/cne.20145](https://doi.org/10.1002/cne.20145).
29. Raina A. K., Gäde G.. Insect peptide nomenclature // *Insect Biochemistry*. 1988. V. 18. No. 8. P. 785-787. [DOI:10.1016/0020-1790\(88\)90101-1](https://doi.org/10.1016/0020-1790(88)90101-1).
30. Renn S. C.P., Park J. H., Rosbash M., Hall J. C., Taghert P. H. A pdf neuropeptide gene mutation and ablation of PDF neurons each cause severe abnormalities of behavioral circadian rhythms in *Drosophila* // *Cell*. 1999. V. 99. No. 7. P. 791-802. [DOI:10.1016/S0092-8674\(00\)81676-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81676-1).
31. Schoofs L., De Loof A., Van Hiel M. B. Neuropeptides as regulators of behavior in insects // *Annual Review of Entomology*. 2017. V. 62. No. 1. P. 35-52. [DOI:10.1146/annurev-ento-031616-035500](https://doi.org/10.1146/annurev-ento-031616-035500).
32. Smith C. L., Varoqueaux F., Kittelmann M., Azzam R. N., Cooper B., Winters C. A., Eitel M., Fasshauer D., Reese T. S. Novel cell types, neurosecretory cells, and body plan of the early-diverging metazoan *Trichoplax adhaerens* // *Current Biology*. 2014. V. 24. No. 14. P. 1565-1572. [DOI:10.1016/j.cub.2014.05.046](https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.05.046).
33. Stone J. V., Mordue W., Batley K. E., Morris H. R. Structure of locust adipokinetic hormone, a neurohormone that regulates lipid utilisation during flight // *Nature*. 1976. V. 263. No. 5574. P. 207-211. [DOI:10.1038/263207a0](https://doi.org/10.1038/263207a0).
34. Taghert P. H., Veenstra J. A. *Drosophila* neuropeptide signaling // *Advances in Genetics*. 2003. V. 49. P. 1-65. [DOI:10.1016/S0065-2660\(03\)01001-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(03)01001-0).
35. Takahashi T., Takeda N.. Insight into the molecular and functional diversity of cnidarian neuropeptides // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. V. 16. No. 2. P. 2610-2625. [DOI:10.3390/ijms16022610](https://doi.org/10.3390/ijms16022610).
36. Terhzaz S., Rosay P., Goodwin S. F., Veenstra J. A. The neuropeptide SIFamide modulates sexual behavior in *Drosophila* // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007. V. 352. No. 2. P. 305-310. [DOI:10.1016/j.bbrc.2006.11.030](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.11.030).

37. Whalan S., Webster N. S. Sponge larval settlement cues: the role of microbial biofilms in a warming ocean // *Scientific Reports*. 2014. V. 4. P. 4072. DOI:10.1038/srep04072.
38. Wu Q., Wen T., Lee G., Park J. H., Cai H. N., Shen P.. Developmental control of foraging and social behavior by the *Drosophila* neuropeptide Y-like system // *Neuron*. 2003. V. 39. No. 1. P. 147-161. DOI:10.1016/S0896-6273(03)00396-9.
39. Wu Q., Zhao Z., Shen P.. Regulation of aversion to noxious food by *Drosophila* neuropeptide Y- and insulin-like systems // *Nature Neuroscience*. 2005. V. 8. No. 10. P. 1350-1355. DOI:10.1038/mn1540.
40. Xu G., Gu G.X., Teng Z.W., Wu S.F., Huang J., Song Q.S., Ye G.Y., Fang Q.. Identification and expression profiles of neuropeptides and their G protein-coupled receptors in the rice stem borer *Chilo suppressalis* // *Scientific Reports*. 2016. V. 6. No. 1. P. 28976. DOI:10.1038/srep28976.
41. Yeoh J. G.C., Pandit A. A., Zandawala M., N, Davies S. A., Dow J. A.T. DIneR: database for insect neuropeptide research // *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 2017. V. 86. P. 9-19. DOI:10.1016/j.ibmb.2017.05.001.
42. Yew J. Y., Wang Y., Barteneva N., Dikler S., Kutz-Naber K. K., Li N., Kravitz E. A. Analysis of neuropeptide expression and localization in adult *Drosophila melanogaster* central nervous system by affinity cell-capture mass spectrometry // *Journal of Proteome Research*. 2009. V. 8. No. 3. P. 1271-1284. DOI:10.1021/pr800601x.