



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ИТОГИ ВЫПОЛНЕНИЯ НИР в 2016 году

Анализ основных достижений ИБХ



ОТДЕЛ ПЕПТИДНО- БЕЛКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

(В.Т. Иванов)



Лаборатория химии пептидов (В.Т.Иванов), лаборатория
протеомики (В.М. Говорун)



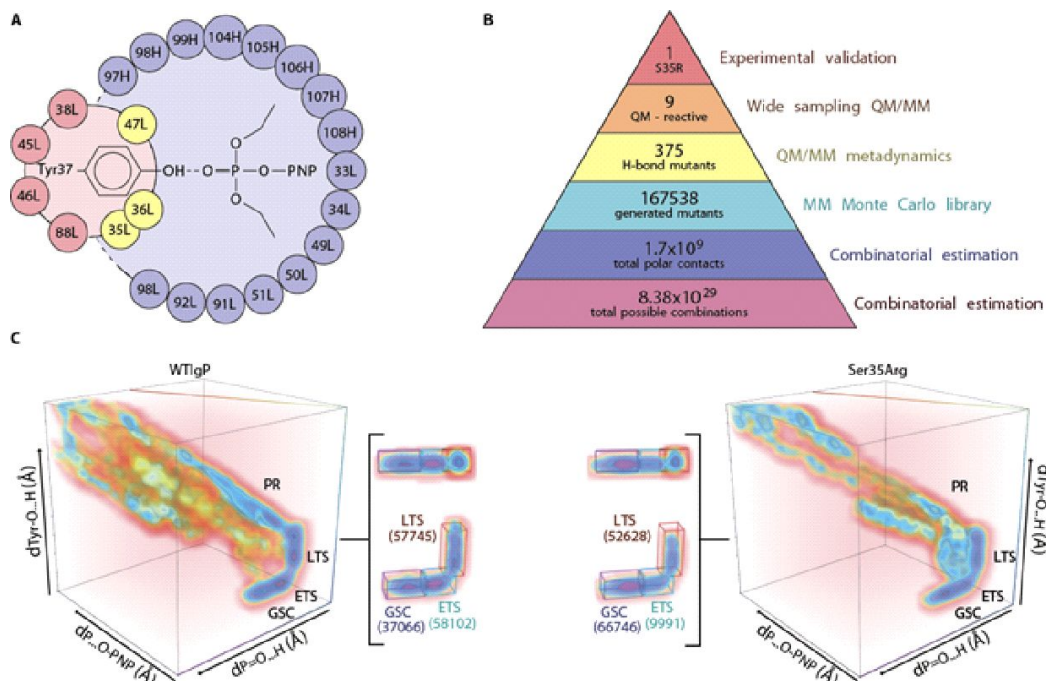
The Pathogenesis of the Demyelinating Form of Guillain-Barre Syndrome (GBS): Proteo-peptidomic and Immunological Profiling of Physiological Fluids.

Ziganshin RH, Ivanova OM, Lomakin YA, Belogurov AA Jr, Kovalchuk SI, Azarkin IV, Arapidi GP, Anikanov NA, Shender VO, Piradov MA, Suponeva NA, Vorobyeva AA, Gabibov AG, Ivanov VT, Govorun VM.

Mol Cell Proteomics. 2016 Jul;15(7):2366-78. doi: 10.1074/mcp.M115.056036.



The QM-maturation scheme



Селекция *in vitro* антител из широких репертуаров с использованием комбинаторных библиотек является мощным инструментом для поиска специфических центров связывания и катализа. Впервые предложено применить алгоритмы для виртуального отбора наиболее эффективных иммуноглобулинов, обладающих каталитической функцией. Для этого были применены QM/MM расчеты реакций деградации антигенов, после чего параметры этих реакций были использованы для выработки критериев виртуального скрининга..

Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites.

Smirnov IV, Golovin AV, Chatziefthimiou SD, Stepanova AV, Peng Y, Zolotareva OI, Belogurov AA Jr, Kurkova IN, Ponomarenko NA, Wilmanns M, Blackburn GM, Gabibov AG, Lerner RA. Science Advances 2016 Oct 19;2(10):e1501695



Проведена вторая фаза клинических испытаний препарата Хетус для лечения рассеянного склероза

- Проведена вторая фаза клинических испытаний инкапсулированных пептидов, фрагментов основного белка миелина для лечения рассеянного склероза. Введение этих пептидов, инкапсулированных в маннозилированные липосомы, нормализовало уровень сывороточного TNF-alpha и IL-2, и хемоаттрактантов CCL2 и CCL4 у пациентов с диагнозом рассеянного склероза. Препарат, по всей видимости, может иметь перспективу использования в случае неудач в применении препаратов первой линии

CD206-Targeted Liposomal Myelin Basic Protein Peptides in Patients with Multiple Sclerosis Resistant to First-Line Disease-Modifying Therapies: A First-in-Human, Proof-of-Concept Dose-Escalation Study.

Belogurov A Jr, Zakharov K, Lomakin Y, Surkov K, Avtushenko S, Kruglyakov P, Smirnov I, Makshakov G, Lockshin C, Gregoriadis G, Genkin D, Gabibov A, Evdoshenko E.

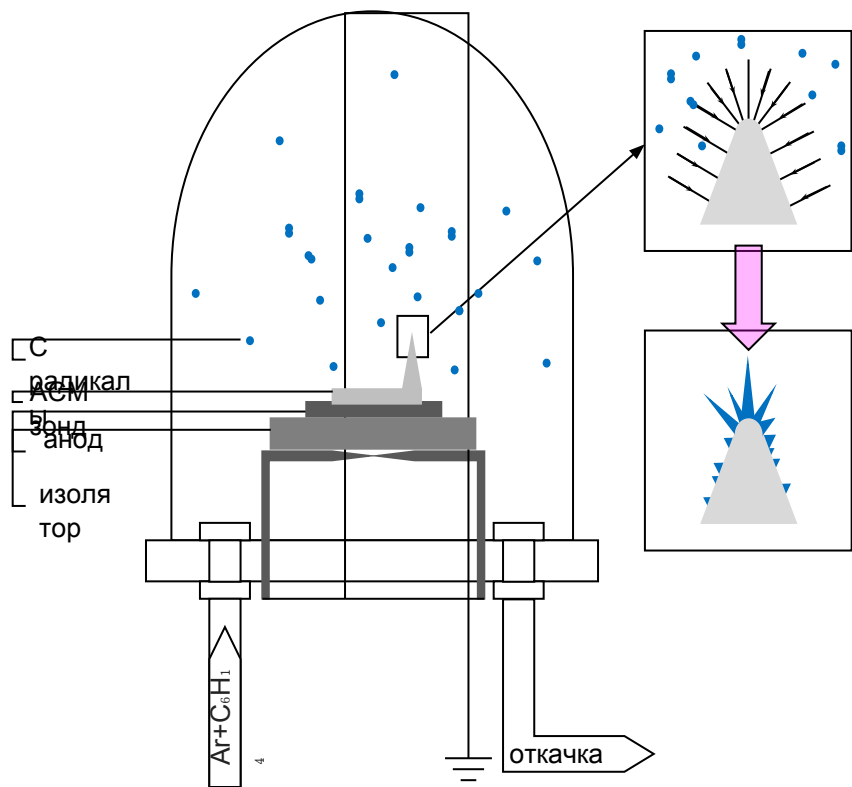
Neurotherapeutics. 2016 Jun 20 Impact Factor : 4.676



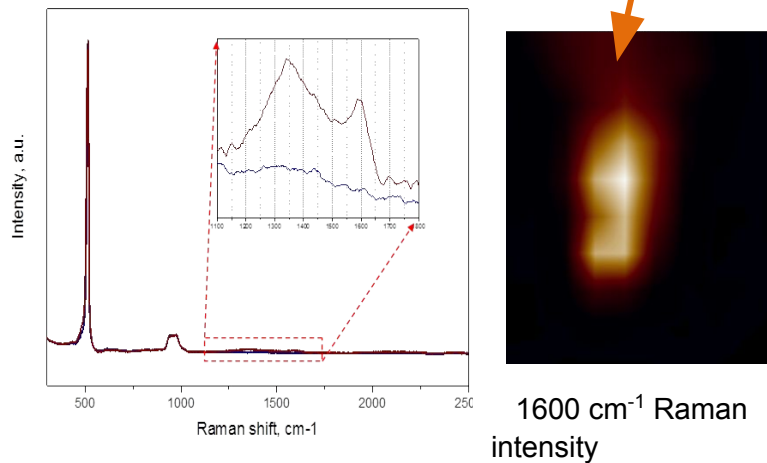
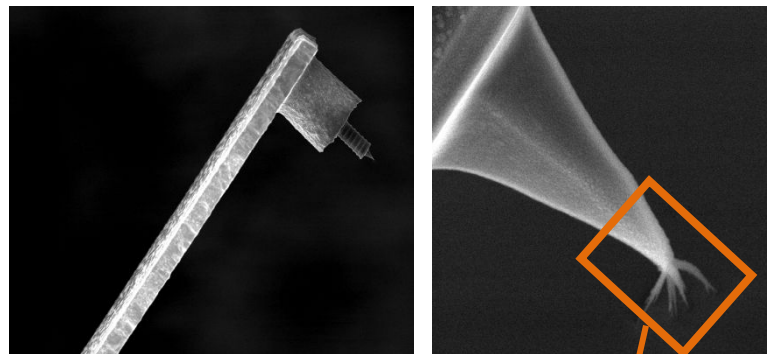
Исследование зондов для атомно-силового микроскопа с нанесенными наноструктурами

Лаборатория протеомики (В.М.Говорун)

Клинов Д..В.



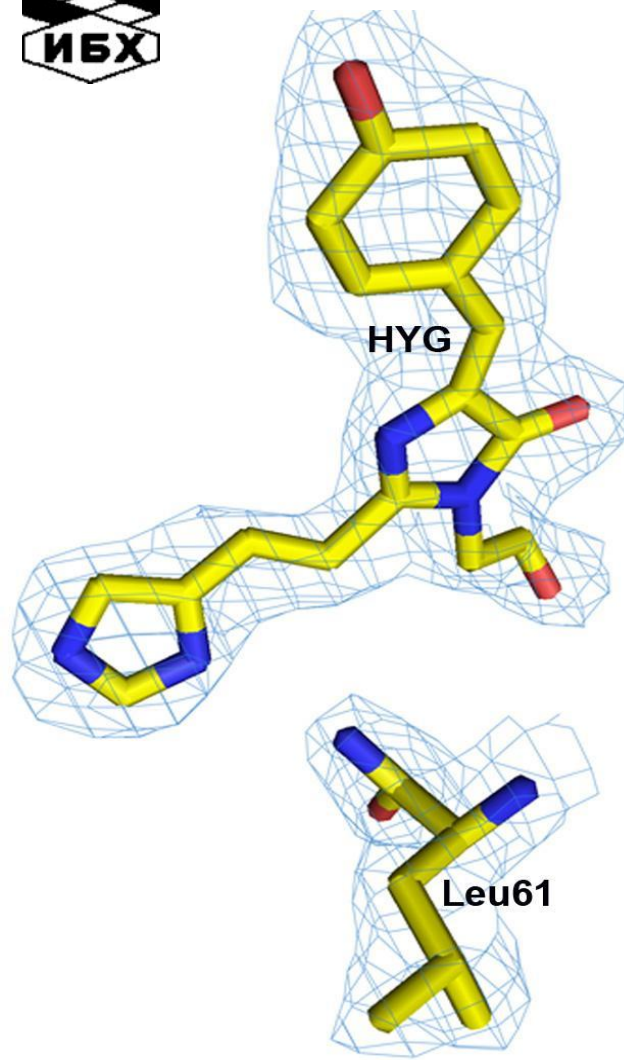
Реактор для получения наноструктурированных углеродных материалов. Схематическое изображение процесса роста ветвистых углеродных структур.



РЭМ-изображение ветвистых структур на острие зонда для атомно-силовой микроскопии. Спектры комбинационного рассеяния, демонстрирующие, что структуры состоят из аморфного углерода



Лаборатория рентгеноструктурного анализа (В.З.Плетнев)



I. Определена пространственная структура фотопереключаемого флуоресцентного белка wt DendFP (коралл *Dendronephthya* sp.) в зеленой и фотоконвертированной красной формах при разрешении 1.81Å и 2.14Å, соответственно (совместно с группой хромопротеинов). При облучении УФ светом наблюдается разрыв основной цепи по связи C^α-N первого остатка хромофоробразующей последовательности His62 с образованием концевой карбоксамидной группы на предшествующем хромофору остатке Leu61. Процесс сопровождается 72 нм сдвигом флуоресценции из зеленой в красную область спектра. На основе полученных 12-ти мутантных вариантов выявлена прямая корреляция скорости фотоконверсии от уровня протонирования Tyr63 хромофора; чем выше уровень протонирования, тем выше скорость фотоконверсии.

Рис. Разрыв основной цепи по C^α-N связи остатка His 62 хромофора

Публикация:
N.V. Pletneva, V.Z. Pletnev, A.A. Pakhomov, R.V. Chertkova, V.I. Martynov, L. Muslinkina Z. Dauter, and S. Pletnev (2016) *Acta Cryst. (Biol. Cryst.)* D72, 922-932

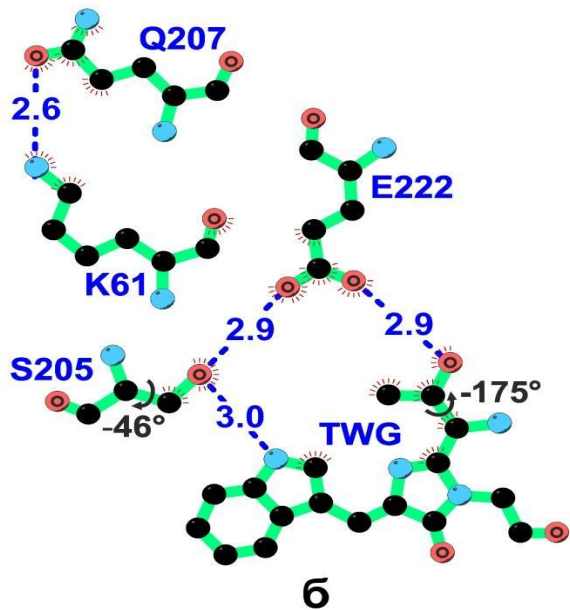
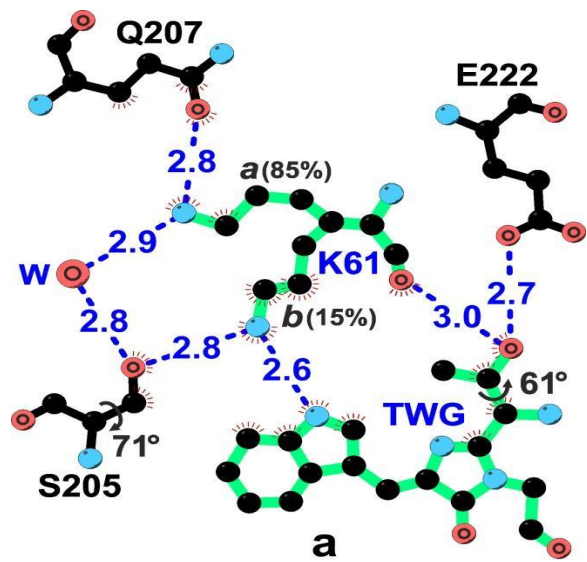


Рис. Вариабельность конформаций боковых цепей и водородных связей при изменении pH от 5.5 (а) до 10 (б)

II. Методом рентгеноструктурного анализа установлена пространственная структура pH-зависимого зеленого флуоресцентного белка WasCFP с хромофором на основе необычного Trp в анионной форме при pH 5.5, 8.0 и 10.0 с разрешением 1.14, 1.25 и 1.5 Å, соответственно (совместно с лабораторий биофотоники). Показано, что изменение кислотности среды сопровождается синхронными изменениями конформационных состояний боковых цепей остатков и локальной сети водородных связей в ближайшем окружении хромофора, приводя к значительным изменениям спектральных свойств белка, связанных с обратимыми процессами ионизации-протонирования остатка триптофана хромофора.

Публикация:

V.Z. Pletnev, N. V. Pletneva, R. G. Efremov, E. A. Goryacheva, I. V. Artemyev, S.F. Arkhipova, K. S. Sarkisyan, A. S. Mishin, K. A. Lukyanov, S. V. Pletnev (2016) *Rus. J. Bioorg. Chem.* 42(6), 612-618.



- **По линии международного сотрудничества:**
- **III.** Физико-химическими методами исследован многодоменный гликопротеин, полицистин-1 (PC1). PC1 (4303 aa) - продукт гена человека PKD1. Показано, что C-концевая часть PC1 имеет структурную гомологию с регуляторным доменом тяжелой цепи миозина морского гребешка и содержит два калмодулин (CaM) связывающих мотива. С помощью комплекса экспериментальных и модельных методов была показана способность одного из мотивов взаимодействовать с CaM.
- **Публикация:**
- N. Doerr, Y. Wang, K. Kipp, J.J. Benza, **V. Pletnev**, W. Duax, A. Staruschenko, T. Pavlov, A. M. Mohieldin, M. Takahashi, S.M. Nauli, T. Weimbs (2016) Regulation of Polycystin-1 Function by Calmodulin Binding **PLoS ONE 11(8): e0161525. doi:10.1371/journal.pone.0161525**
- **IV.** Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая структура манноза-связывающего лектина растительного происхождения (*Colocasia esculenta*; ~12 kDa) при разрешении 2.1Å. Показано, что биологическая единица белка состоит из двух доменов в форме β-призм. Структура на междоменном интерфейсе стабилизирована одним солевым мостиком, 22-мя H-связями и гидрофобными взаимодействиями.
- **Публикация:**
- S. Vajravijayan, S. Pletnev, **V.Z. Pletnev**, N. Nandhagopal, K. Gunasekaran (2016) **Int. J. Biol. Macromol. 91, 518-523.**



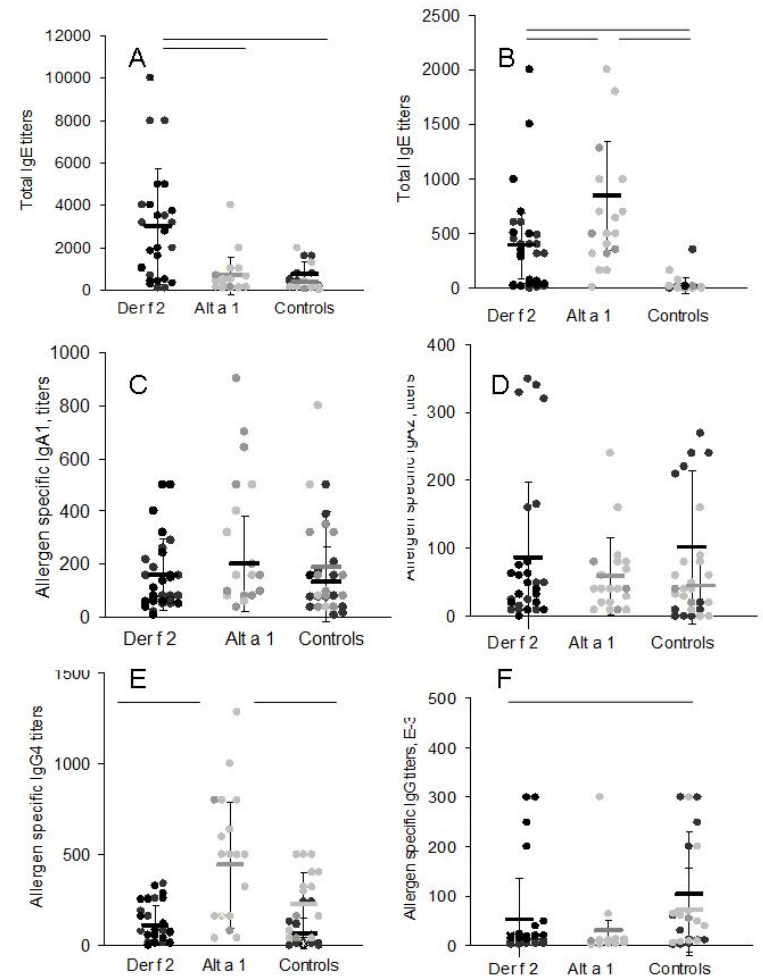
Отдел иммунологии (Р.В.Петров)



Показано, что на ранних стадиях формирования аллергии возможно прямое переключение В-клеток на синтез IgE антител

Совместно с лаб. молекулярной диагностики

Анализ продукции IgG, IgA и IgE антител к двум аллергенам Der f 2 из клещей домашней пыли (КДП) и Alt a 1 из гриба *A. alternata* в сыворотках детей не старше 7 лет с аллергией показал повышение продукции только аллерген-специфических IgE антител, но не других классов, что свидетельствует о прямом переключении В-клеток на синтез IgE на ранних стадиях формирования аллергии. Отсутствие аллерген-специфических антител прочих классов показывает локальное формирование IgE продуцирующих клеток вне центральных и периферических органов иммунной системы.

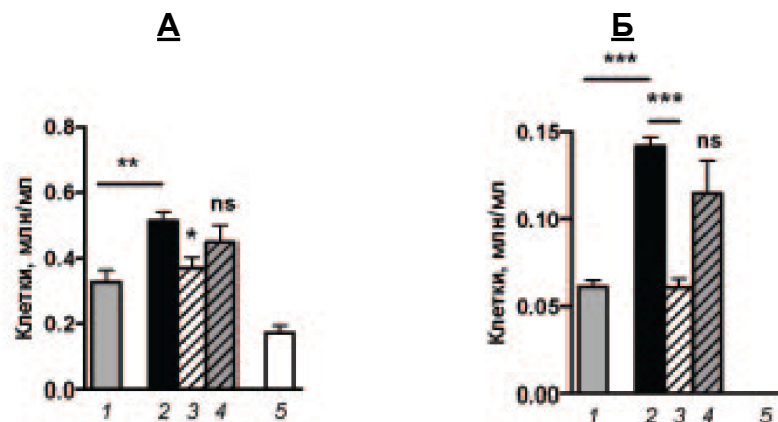


Продукция иммуноглобулинов к аллергенам Der f 2 из КДП и Alt a 1 из гриба *A.alternata*. Титры общего IgE (A), аллерген-специфических IgE (B), IgA1 (C), IgA2 (D), IgG4 (E), и общего IgG (F) в сыворотках детей с аллергией на КДП (черные кружки), на *A.alternata* (серые кружки) и здоровых детей (отмечено теми же цветами). Статистическая значимость (p<0.05) показана планками.



В мышинной модели аллергического воспаления дыхательных путей продемонстрирован анти-воспалительный эффект экзогенных HSP70, свидетельствующий о комплексном иммунорегуляторном действии этих протеинов

В настоящее время появились свидетельства о том, что многие описанные в литературе иммуностимулирующие эффекты HSP70 обусловлены контаминацией препаратов рекомбинантного белка бактериальным эндотоксином. Тщательная элиминация примеси ЛПС может привести к инверсии иммуномодулирующего действия HSP70, к проявлению противовоспалительной, иммуносупрессирующей активности этого протеина. Проведенный нами в мышинной модели аллергического воспаления дыхательных путей анализ иммуномодулирующих эффектов экзогенного HSP70, выделенного из органов сингенных мышей, подтвердил возможность иммуносупрессирующего действия этого протеина, что свидетельствует о комплексном иммунорегуляторном действии внеклеточной формы HSP70.



Эффект ингаляции БТШ70 в острой фазе аллергического воспаления дыхательных путей на развитие воспалительного процесса.

HSP70 вводили мышам орофарингеально через 24 часа после последней ингаляции аллергена. Общее количество клеток (А) и число эозинофилов (Б), отражающее интенсивность воспалительного процесса, в БАЛ мышей с индуцированным воспалением дыхательных путей. 1 и 2 – мыши с воспалением дыхательных путей через 24 и 48 часов после последнего введения аллергена; 3 – мыши, получившие орофарингеально нативный HSP70, 4 – денатурированный HSP70; 5 – интактные мыши.

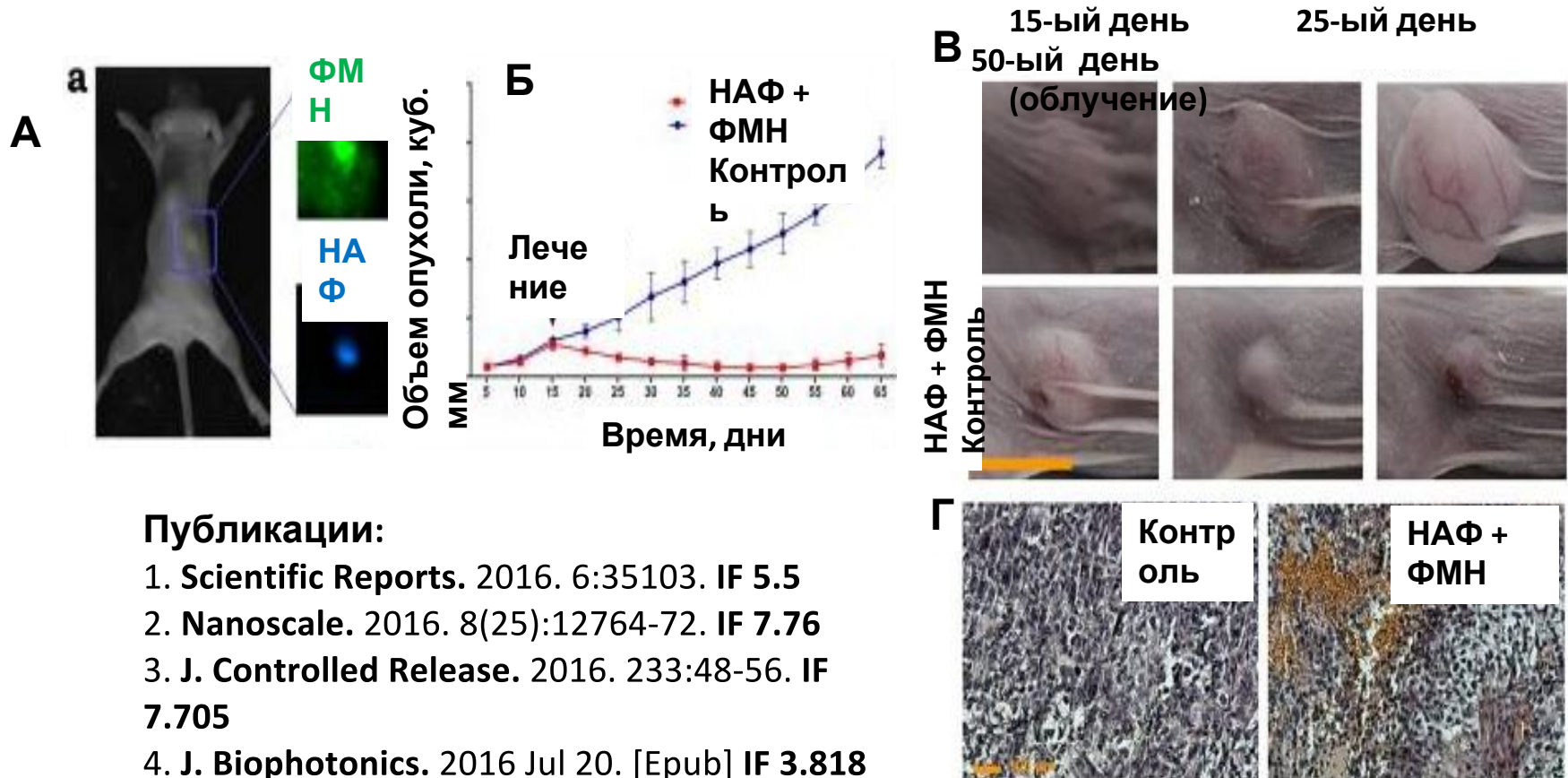
Результаты представлены в виде средних значений \pm стандартные ошибки по данным 3 экспериментов: 5 мышей в группе. Достоверные различия между группами обозначены: $p \leq 0.05$ – *; $p \leq 0.01$ – **; $p \leq 0.001$ – ***; ns – не достоверно.



лаборатория молекулярной иммунологии (Деев С.М.)

(совместно с лабораторией полимеров для биологии ИБХ РАН, рук. В.П. Зубов, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, РОНЦ им. Н.Н. Блохина).

Впервые для глубокой фотодинамической терапии разработаны системы внутритканевого возбуждения фотосенсибилизаторов, в том числе, с помощью антистоксовых нанофосфоров (НАФ) и рибофлавина (ФМН), вызывающих стойкую регрессию опухоли при облучении ближним инфракрасным светом. Разработанные системы могут стать основой для решения проблемы доставки света вглубь тканей и расширения возможностей фотодинамической терапии опухолей глубинных тканей и метастазов.



Публикации:

1. Scientific Reports. 2016. 6:35103. IF 5.5
2. Nanoscale. 2016. 8(25):12764-72. IF 7.76
3. J. Controlled Release. 2016. 233:48-56. IF 7.705
4. J. Biophotonics. 2016 Jul 20. [Epub] IF 3.818



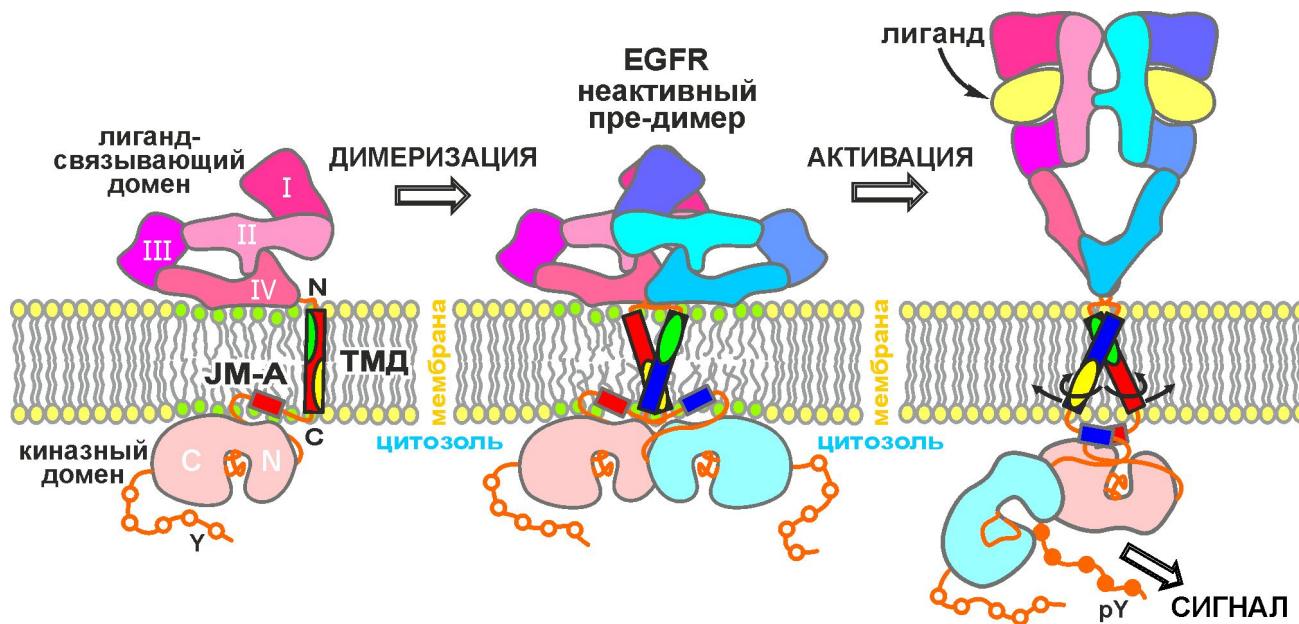
ОТДЕЛ СТРУКТУРНОЙ БИОЛОГИИ

(А.С. Арсеньев)




Альтернативная димеризация ТМ домена рецептора EGFR и белок-липид опосредованный механизм активации РТК

лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии, (Арсеньев А.С.)

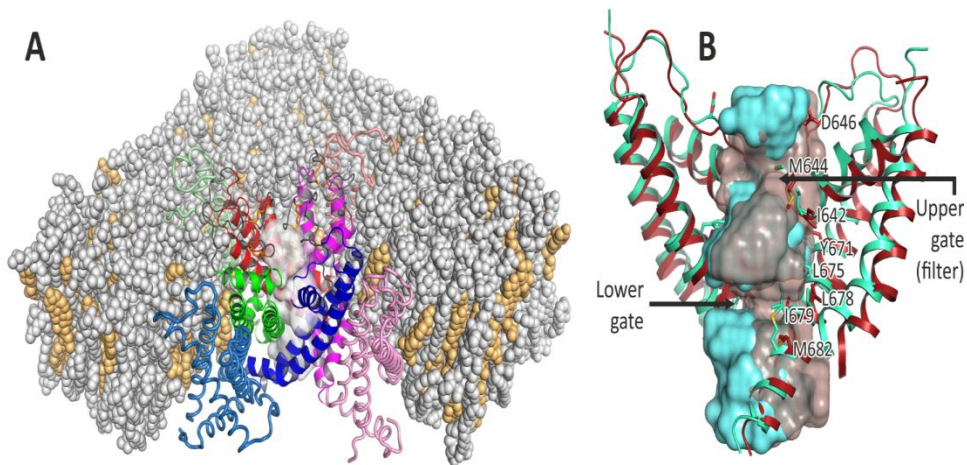


Рецептор эпидермального фактора роста EGFR, как представитель HER/ErbB семейства рецепторных тирозинкиназ (РТК), играет ведущую роль в процессах пролиферации и дифференциации клеток в норме и при патологиях организма человека. С помощью ЯМР-спектроскопии высокого разрешения мы показали, что смена мембраноподобного окружения приводит к альтернативной димеризации трансмембранного домена EGFR (ТМД). Из сопоставления результатов исследования с литературными данными для лиганд-связывающих, примембранных и киназных доменов предложен новый механизм аллостерической передачи сигнала РТК через мембрану клетки посредством согласованных белок-липидного и белок-белковых взаимодействий, объясняющий ряд парадоксов, наблюдаемых при активации EGFR и других РТК.

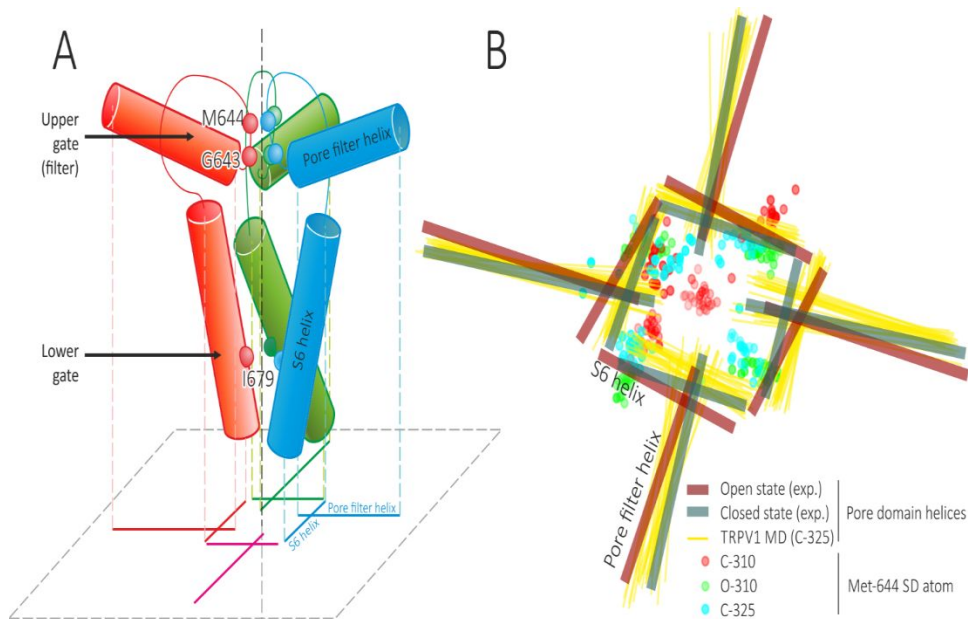
1. Bocharov E.V., Lesovoy D.M., Pavlov K.V., Pustovalova Y.E., Bocharova O.V., Arseniev A.S. Alternative packing of EGFR transmembrane domain suggests that protein-lipid interactions underlie signal conduction across membrane. *Biochim Biophys Acta - Biomembranes* 2016 Jun;1858(6):1254-61.. (IF=3.687)



Температурная активация рецептора TRPV1: моделирование на компьютере лаборатория моделирования биомолекулярных систем, (Р.Г. Ефремов)



- Создана компьютерная модель температурного сенсора TRPV1
- При изменении температуры канал открывается и закрывается
- Возможный механизм — экспонирование гидрофобных групп
- Увидели «асимметричное» открытие канала
- Перспектива — селективные лиганды TRPV1: анальгетические лекарства



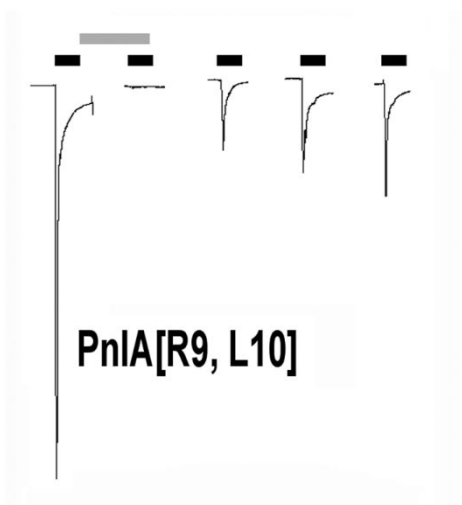
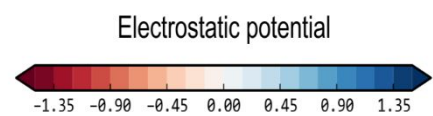
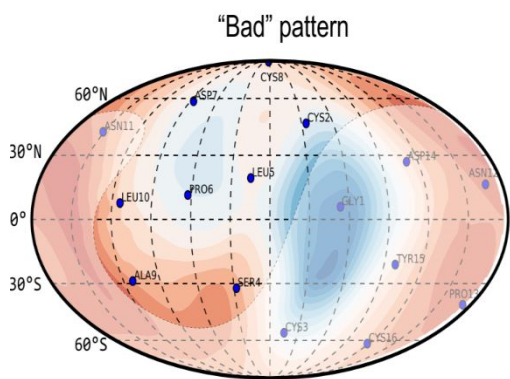
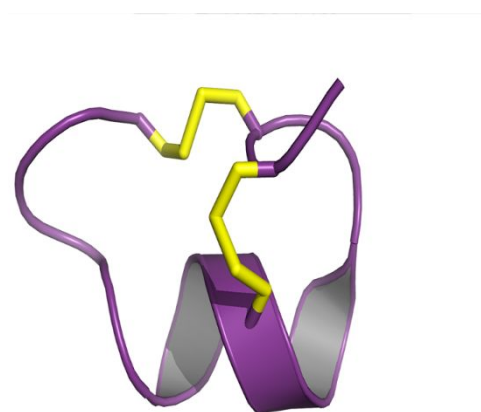
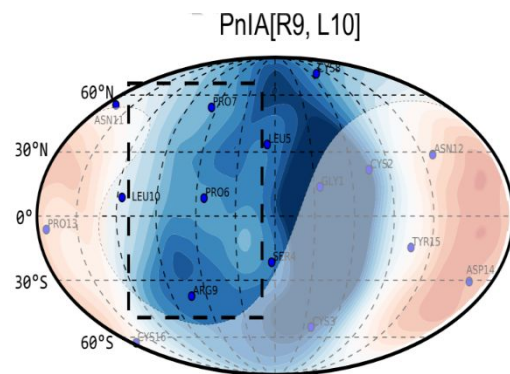
Chugunov A.O., Volynsky P.E., Krylov N.A., Nolde D.E., Efremov R.G. (2016). Temperature-sensitive gating of TRPV1 channel as probed by atomistic simulations of its trans- and juxtamembrane domains. *Sci. Rep.* **6**, 33112

doi: [10.1038/srep33112](https://doi.org/10.1038/srep33112)



Дизайн высокоаффинного аналога конотоксина PnIA на основе метода белковой топографии

лаборатория моделирования биомолекулярных систем, (Р.Г. Ефремов)
Отдел молекулярных основ нейросигнализации, (В.И. Цетлин)



- На основе алгоритма «белковой топографии» предложен ряд аналогов конотоксина PnIA с увеличенным сродством к рецептору α_7 -nAHP
- Исчерпывающее функциональное тестирование выявило уникальную фармакокинетику пептидов
- Предложена уникальная стратегия дизайна нейропептидов

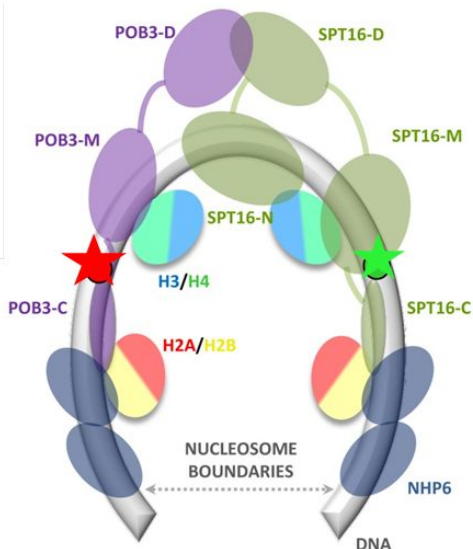
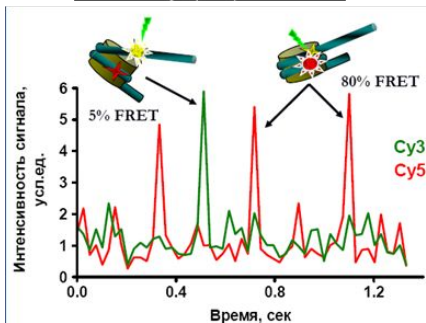
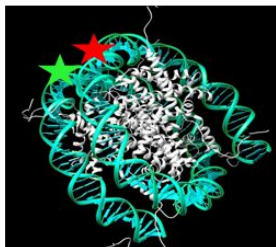
Kasheverov I.E., Chugunov A.O., Kudryavtsev D.S., Ivanov I.A., Zhmak M.N., Shelukhina I.V., Spirova E.N., Tabakmakher V.M., Zelepuga E.A., Efremov R.G., Tsetlin V.I. (2016). High-Affinity α -Conotoxin PnIA Analogs Designed on the Basis of the Protein Surface Topography Method. *Sci. Rep.* **6**, 36848



Структурная реорганизации нуклеосом под действием белкового фактора FACT

Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул (А.В.Феофанов)

К.С. Кудряшова, М.П.Кирпичников
(Отдел биоинженерии)



Разработаны методики флуоресцентной микроскопии одиночных нуклеосом и их комплексов.

Установлено:
FACT раскручивает нуклеосомную ДНК:
обратно,
АТФ-независимо,
симметрично,
без потери
ГИСТОНОВ.

Valieva et al. **Nat Struct Mol Biol.** 2016, doi:
10.1038/nsmb.3321

Рис. Исследование взаимодействия белка FACT с нуклеосомой с помощью флуоресцентной микроскопии одиночных молекул: положение меток в нуклеосоме, принцип измерения и модель комплекса FACT-нуклеосома

Работа выполнена совместно с сотрудниками Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (М.Е. Валиева, Г.А. Армеев, Н.С. Герасимова, А.К. Шайтан), Института биологии гена РАН (П.Г. Георгиев), University of Utah, USA (Т. Formosa, L.L. McCullough), Fox Chase Cancer Center, USA (V.M. Studitsky, O.I. Kulaeva)

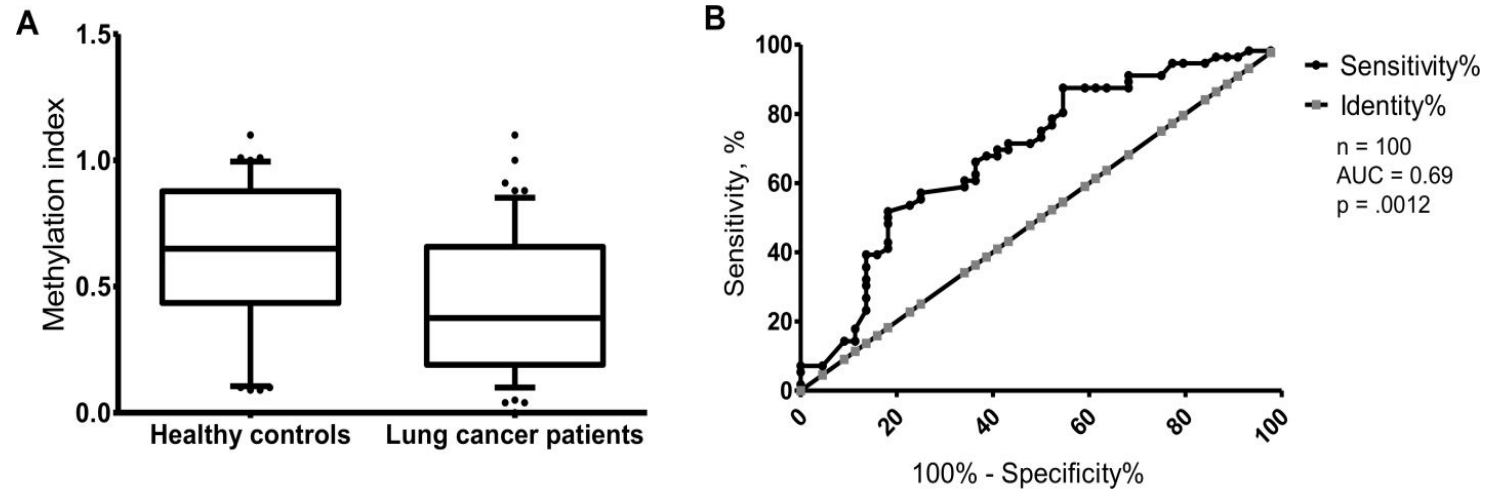


Отдел геномики и постгеномных технологий (С.А. Лукьянов)



Гипометилирование ретротранспозонов LINE-1 в циркулирующей ДНК крови при раке легкого

лаборатория структуры и функций генов человека (Свердлов Е. Д.)

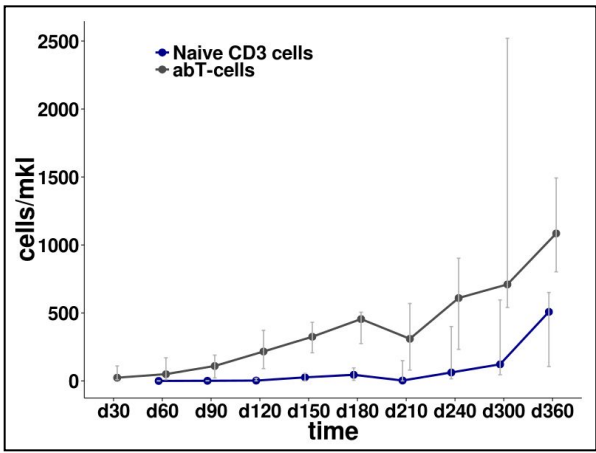


Определена значимость уровня метилирования LINE-1 ретротранспозонов в циркулирующей ДНК крови для диагностики рака легкого (РЛ). Для определения уровня метилирования фрагментов промоторной области ретропозонов LINE-1 использовали метод, основанный на выделении гиперметилированных фрагментов при помощи ДНК-метил-связывающего белка (Methylated CpG Island Recovery Assay, MIRA) в комбинации с количественной ПЦР. Выявлено статистически значимое снижение уровня метилирования фрагментов промоторной области подсемейства L1Ns в циркулирующей ДНК крови у больных РЛ по сравнению со здоровыми донорами (критерий Манна-Уитни, $p=0.0012$).

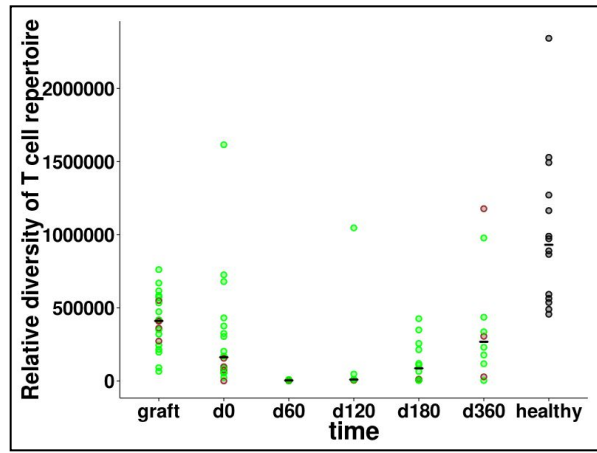
Gainetdinov, I.V., Kapitskaya, K.Y., Rykova, E.Y., Ponomaryova, A.A., Cherdyntseva, N.V., Vlassov, V.V., Laktionov, P.P. and Azhikina, T.L. (2016) Hypomethylation of human-specific family of LINE-1 retrotransposons in circulating DNA of lung cancer patients. *Lung Cancer*, 99, 127-130. (IF=3.767)



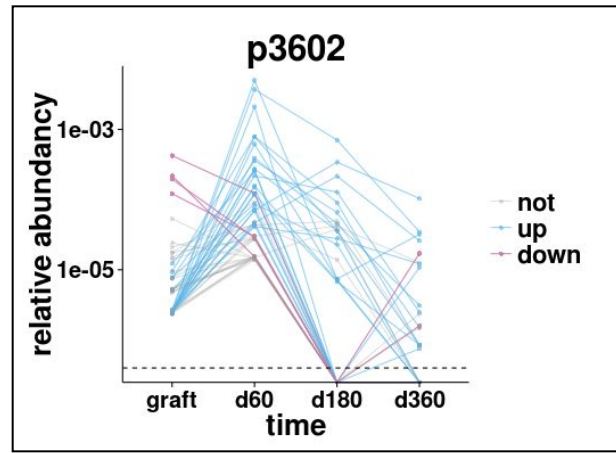
Динамика восстановления системы Т-клеточного иммунитета человека после терапевтической трансплантации гемопоэтических стволовых



Гомеостатическая пролиферация Т-клеток донора в первые 3-4 месяца после ТГСК; проявление тимусной активности у реципиента через 10 месяцев после ТГСК



Восстановление клонального разнообразия Т-клеточного репертуара как следствие повышения тимусной активности реципиента



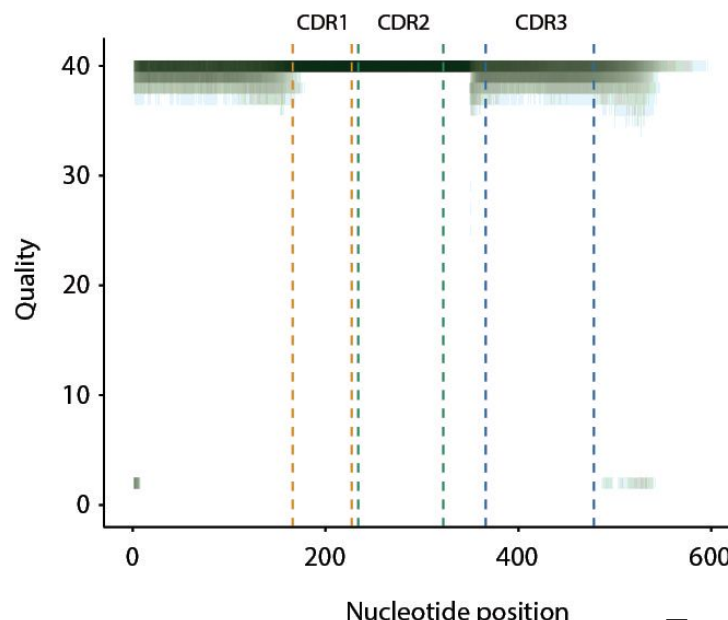
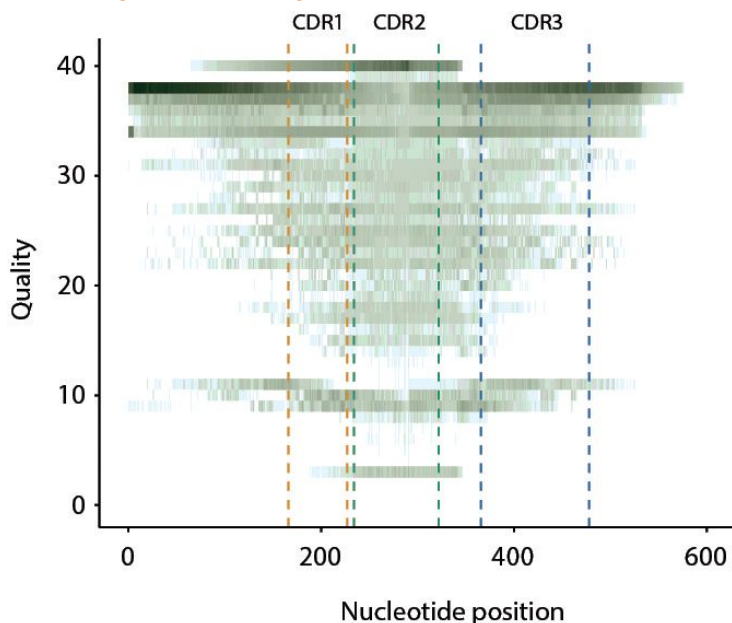
Экспансия низкопредставленных клонов Т-клеток донора как способ преодоления лимфопении у организма реципиента

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как перспективный способ лечения онкологических заболеваний крови все шире применяется в клинической практике. Совместный проект ИБХ РАН и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева направлен на разработку оптимизированных терапевтических протоколов и повышение эффективности ТГСК. В данной работе нами изучена годовая динамика клонального состава периферических Т-лимфоцитов у пациентов с острыми детскими лейкозами, перенесшими терапевтическую ТГСК. Выявлен клеточный механизм преодоления первоначальной лимфопении у реципиентов за счет гомеостатической пролиферации нескольких десятков клонов наивных Т-клеток донора. Определено время массивного формирования новых Т-клонов в тимусе и показана определяющая роль этих клонов в восстановлении нормального разнообразия репертуара периферических Т-лимфоцитов у пациентов с устойчивой ремиссией



Метод безошибочного прочтения библиотек полноразмерных вариабельных участков генов иммуноглобулинов лаборатория геномики адаптивного иммунитета, (Д.М. Чудаков)

Разработан метод подготовки, секвенирования, и анализа молекулярно баркодированных ДНК библиотек, впервые позволивший проводить безошибочный анализ полноразмерных вариабельных участков генов иммуноглобулинов.



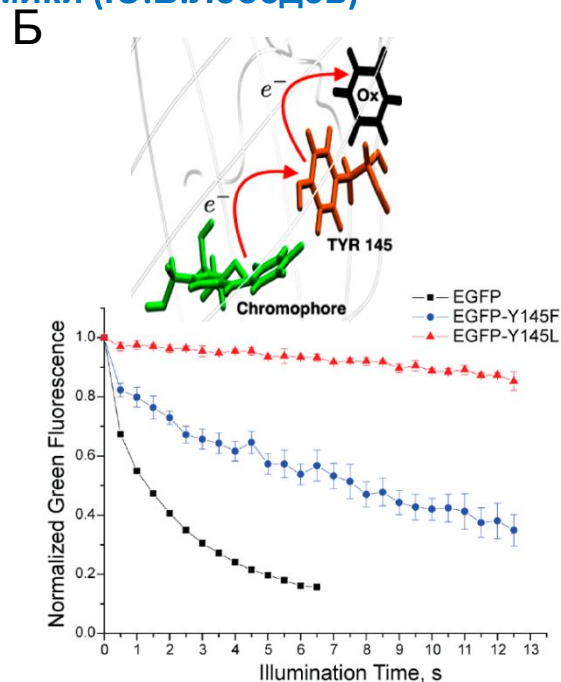
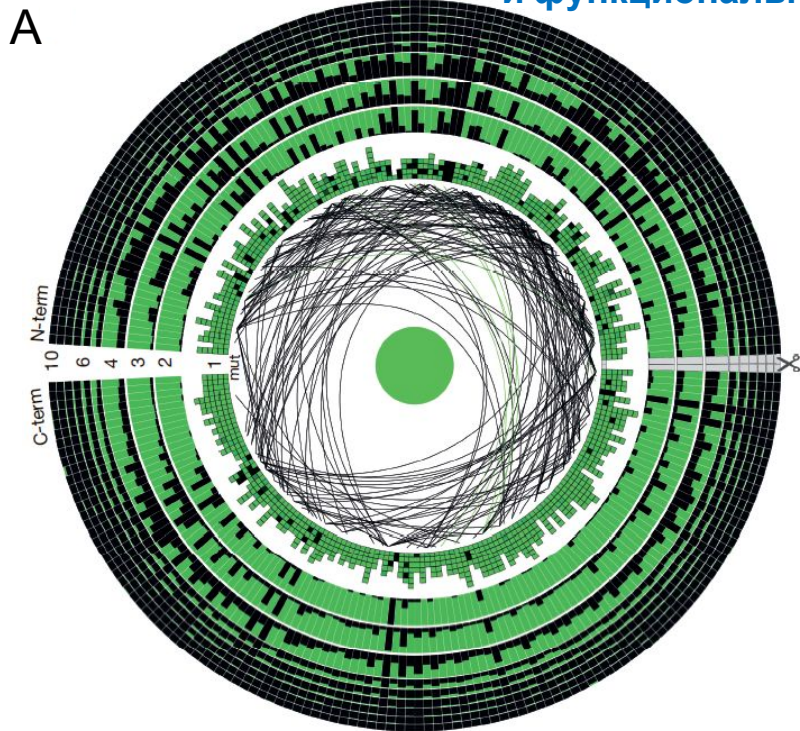
Качество прочтения библиотеки вариабельных фрагментов антител на Illumina MiSeq. Показано качество при стандартном анализе спаренных прочтений (слева) и при сборке с использованием разработанного нами метода на основе молекулярного баркодирования (справа).

1. Turchaninova MA, Davydov A, Britanova OV, Shugay M, Bikos V, Egorov ES, Kirgizova VI, Merzlyak EM, Staroverov DB, Bolotin DA, Mamedov IZ, Izraelson M, Logacheva MD, Kladova O, Plevova K, Pospisilova S, Chudakov DM. High-quality full-length immunoglobulin profiling with unique molecular barcoding. **Nat Protoc.** 2016 Sep;11(9):1599-616. (IF=9.7)



Глубокий структурно-функциональный анализ влияния аминокислотных замен на фотофизические свойства зеленых флуоресцентных белков

Лаб. Биофотоники (К.А. Лукьянов), лаб. геномики адаптивного иммунитета (Д.М. Чудаков), гр. синтеза природных соединений (И.В. Ямпольский), лаб. сравнительной и функциональной геномики (Ю.Б. Лебедев)

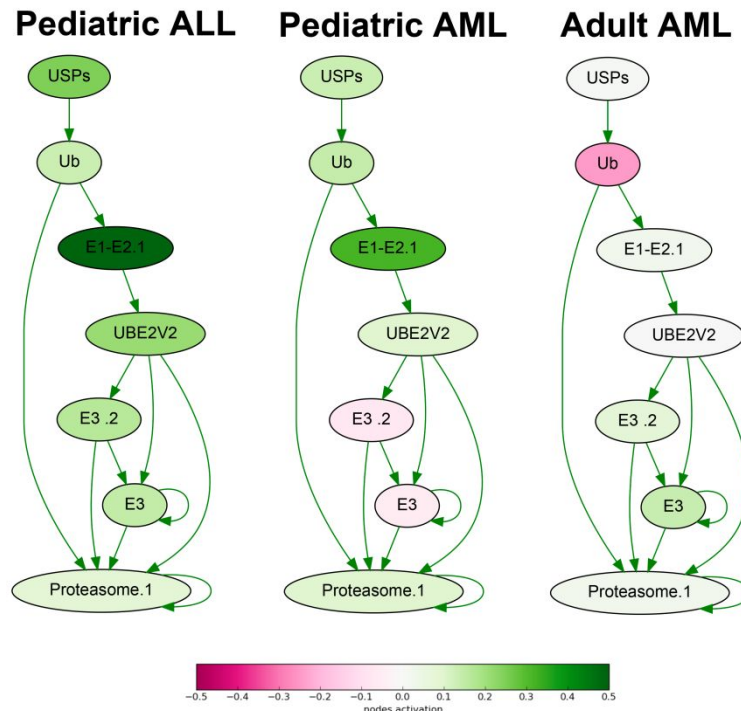


1. Sarkisyan KS, Bolotin DA, Meer MV, Usmanova DR, Mishin AS, Sharonov GV, Ivankov DN, Bozhanova NG, Baranov MS, Soylemez O, Bogatyreva NS, Vlasov PK, Egorov ES, Logacheva MD, Kondrashov AS, Chudakov DM, Putintseva EV, Mamedov IZ, Tawfik DS, Lukyanov KA, Kondrashov FA. Local fitness landscape of the green fluorescent protein. **Nature**. 2016, 533, 397-401. IF = 38.138
2. Bogdanov AM, Acharya A, Titelmayer AV, Mamontova AV, Bravaya KB, Kolomeisky AB, Lukyanov KA, Krylov AI. Turning On and Off Photoinduced Electron Transfer in Fluorescent Proteins by π -Stacking, Halide Binding, and Tyr145 Mutations. **J. Am. Chem. Soc.** 2016, 138, 4807-4817. IF = 13.038
3. Acharya A, Bogdanov AM, Grigorenko BL, Bravaya KB, Nemukhin AV, Lukyanov KA, Krylov AI. Photoinduced Chemistry in Fluorescent Proteins: Curse or Blessing? **Chem. Rev.** 2016 Oct 18. [Epub ahead of print]. IF = 37.369



Группа геномного анализа сигнальных систем клетки ИБХ РАН (Буздин А.А.)

Схема молекулярного пути протеасомной деградации белков. Красным заполнением отмечено снижение уровня экспрессии компонентов пути, зеленым – усиление экспрессии. Зеленые стрелки обозначают стимулирующие взаимодействия. Рисунок показывает, что путь протеасомной деградации наиболее сильно aberrантно активирован в образцах детского острого лимфобластного лейкоза (ALL). AML – острый миелобластный лейкоз



На молекулярном уровне, определены различия между детской и взрослой формами острого миелобластного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза

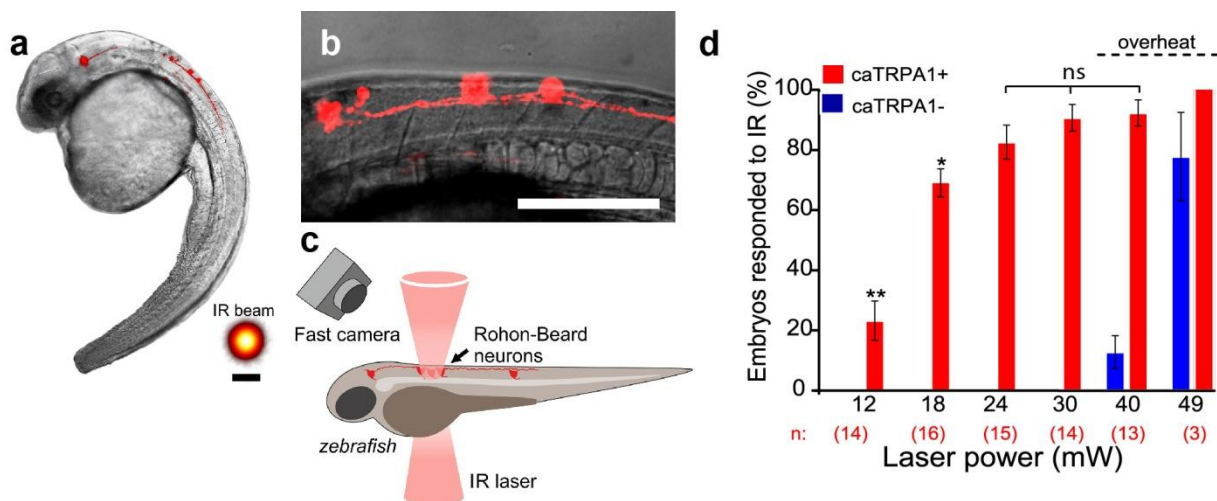
Molecular pathway activation features of pediatric acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblast leukemia (ALL) cells. Petrov I, Suntsova M, Mutorova O, Sorokin M, Garazha A, Il'nitskaya E, Spirin P, Larin S, Kovalchuk O, Prassolov V, Zhavoronkov A, Roumiantsev A, Buzdin A. Aging (Albany NY). 2016 Nov 19. doi: 10.18632/aging.101102



Термооптогенетические технологии стимуляции нервной системы, сопряженные с визуализацией молекулярных событий *in vivo*

Лаборатория молекулярных технологий (В.В. Белоусов)

Ермакова Ю.Г, Билан Д.С., Кельмансон И.В., Богданова Ю.А., Шохина А.Г.
Староверов Д.Б.



Активация нейронов, экспрессирующих ионные каналы caTRPA1 гремучей змеи, в рыбе *D. rerio in vivo*. (a) Флуоресцентное изображение нейронов, экспрессирующих caTRPA1-P2A-tdTomato, наложенное на фотографию 2-дневного малька рыбы *Danio*. Вклейка демонстрирует профиль луча лазера, шкала 60 мкМ (b) Увеличенное изображение соматосенсорных нейронов. (c) Схема экспериментальной системы. (d) Реакция избегания *D. rerio* в зависимости от мощности ИК-лазера. При низких энергиях реакцию избегания демонстрируют только нейроны, экспрессирующие канал.

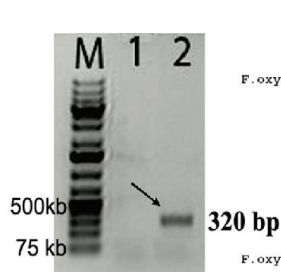


Отдел
молекулярной
нейробиологии (С.
К.Завриев)

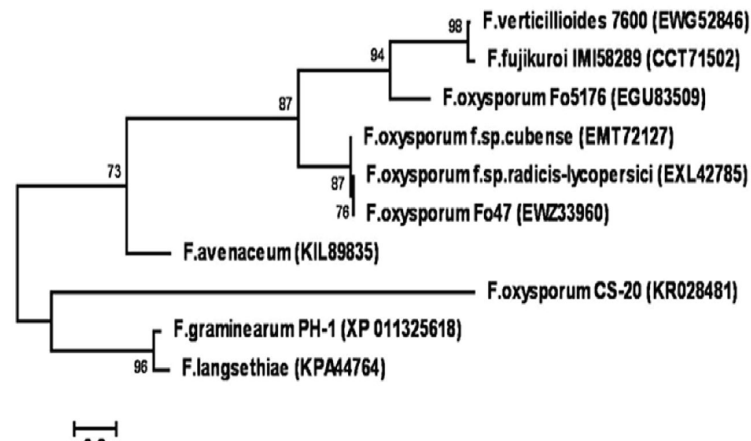


Определение структуры элиситорного белка CS20EP из штамма CS-20 гриба *Fusarium oxysporum*

Лаб. Молекулярной диагностики (С.К.Завриев)



Strain	Accession	Sequence
<i>F. oxysporum</i> CS-20	KR028481	(1) G ²⁷ Y ²⁸ L ²⁹ K ³⁰ V ³¹ C ³² D ³³ C ³⁴ R ³⁵ N ³⁶ L ³⁷ K ³⁸ G ³⁹ N ⁴⁰ C ⁴¹ H ⁴² T ⁴³ K ⁴⁴ V ⁴⁵ Q ⁴⁶ G ⁴⁷ K ⁴⁸ D ⁴⁹ I ⁵⁰ G ⁵¹ H ⁵² V ⁵³ V ⁵⁴ N ⁵⁵ D ⁵⁶ R ⁵⁷ S ⁵⁸ G ⁵⁹ L ⁶⁰ K ⁶¹ G ⁶² E ⁶³ I ⁶⁴ V ⁶⁵ E ⁶⁶ A ⁶⁷ K ⁶⁸ S ⁶⁹ S ⁷⁰ G ⁷¹
<i>F. oxysporum</i> Fo5176	EGU83509	(27) C ²⁷ D ²⁸ L ²⁹ K ³⁰ V ³¹ C ³² D ³³ F ³⁴ D ³⁵ F ³⁶ I ³⁷ K ³⁸ G ³⁹ N ⁴⁰ C ⁴¹ H ⁴² T ⁴³ K ⁴⁴ V ⁴⁵ Y ⁴⁶ Q ⁴⁷ ---SK ⁴⁸ I ⁴⁹ N ⁵⁰ A ⁵¹ S ⁵² G ⁵³ L ⁵⁴ K ⁵⁵ S ⁵⁶ L ⁵⁷ L ⁵⁸ A ⁵⁹ K ⁶⁰ T ⁶¹ D ⁶² K ⁶³ D ⁶⁴ C ⁶⁵
<i>F. oxysporum</i> f. sp. cubense	EMT72127	(24) C ²⁴ D ²⁵ V ²⁶ K ²⁷ V ²⁸ C ²⁹ D ³⁰ F ³¹ I ³² K ³³ G ³⁴ N ³⁵ C ³⁶ H ³⁷ T ³⁸ K ³⁹ V ⁴⁰ Y ⁴¹ L ⁴² Q ⁴³ ---V ⁴⁴ N ⁴⁵ I ⁴⁶ K ⁴⁷ S ⁴⁸ G ⁴⁹ L ⁵⁰ R ⁵¹ S ⁵² L ⁵³ A ⁵⁴ S ⁵⁵ G ⁵⁶ T ⁵⁷ D ⁵⁸ K ⁵⁹ D ⁶⁰ C ⁶¹
<i>F. oxysporum</i> f. sp. radicis-lycopersici	EXL42785	(24) C ²⁴ D ²⁵ V ²⁶ K ²⁷ V ²⁸ C ²⁹ D ³⁰ F ³¹ I ³² K ³³ G ³⁴ N ³⁵ C ³⁶ H ³⁷ T ³⁸ K ³⁹ V ⁴⁰ Y ⁴¹ L ⁴² Q ⁴³ ---V ⁴⁴ N ⁴⁵ I ⁴⁶ K ⁴⁷ S ⁴⁸ G ⁴⁹ L ⁵⁰ R ⁵¹ S ⁵² L ⁵³ A ⁵⁴ S ⁵⁵ G ⁵⁶ T ⁵⁷ D ⁵⁸ K ⁵⁹ D ⁶⁰ C ⁶¹
<i>F. oxysporum</i> Fo47	EWZ33960	(24) C ²⁴ D ²⁵ V ²⁶ K ²⁷ V ²⁸ C ²⁹ D ³⁰ F ³¹ I ³² K ³³ G ³⁴ N ³⁵ C ³⁶ H ³⁷ T ³⁸ K ³⁹ V ⁴⁰ Y ⁴¹ L ⁴² Q ⁴³ ---V ⁴⁴ N ⁴⁵ I ⁴⁶ K ⁴⁷ S ⁴⁸ G ⁴⁹ L ⁵⁰ R ⁵¹ S ⁵² L ⁵³ A ⁵⁴ S ⁵⁵ G ⁵⁶ T ⁵⁷ D ⁵⁸ K ⁵⁹ D ⁶⁰ C ⁶¹
<i>F. graminearum</i> PH-1	XP_011325618	(24) C ²⁴ D ²⁵ L ²⁶ K ²⁷ V ²⁸ C ²⁹ D ³⁰ F ³¹ I ³² K ³³ G ³⁴ N ³⁵ C ³⁶ H ³⁷ T ³⁸ K ³⁹ V ⁴⁰ Y ⁴¹ Y ⁴² T ⁴³ N ⁴⁴ T ⁴⁵ P ⁴⁶ ---V ⁴⁷ A ⁴⁸ I ⁴⁹ N ⁵⁰ G ⁵¹ D ⁵² L ⁵³ K ⁵⁴ G ⁵⁵ L ⁵⁶ A ⁵⁷ S ⁵⁸ G ⁵⁹ T ⁶⁰ D ⁶¹ T ⁶² D ⁶³ C ⁶⁴
<i>F. langsethiae</i>	KPA44764	(24) C ²⁴ D ²⁵ L ²⁶ K ²⁷ V ²⁸ C ²⁹ D ³⁰ F ³¹ I ³² K ³³ G ³⁴ N ³⁵ C ³⁶ H ³⁷ T ³⁸ K ³⁹ V ⁴⁰ Y ⁴¹ Y ⁴² T ⁴³ N ⁴⁴ T ⁴⁵ P ⁴⁶ ---V ⁴⁷ A ⁴⁸ I ⁴⁹ N ⁵⁰ G ⁵¹ D ⁵² L ⁵³ K ⁵⁴ G ⁵⁵ L ⁵⁶ A ⁵⁷ S ⁵⁸ G ⁵⁹ T ⁶⁰ D ⁶¹ T ⁶² D ⁶³ C ⁶⁴
<i>F. avenaceum</i>	KIL89835	(25) C ²⁵ D ²⁶ L ²⁷ K ²⁸ V ²⁹ C ³⁰ D ³¹ F ³² I ³³ K ³⁴ G ³⁵ N ³⁶ C ³⁷ H ³⁸ T ³⁹ K ⁴⁰ V ⁴¹ Y ⁴² G ⁴³ V ⁴⁴ ---V ⁴⁵ A ⁴⁶ I ⁴⁷ N ⁴⁸ G ⁴⁹ D ⁵⁰ L ⁵¹ K ⁵² G ⁵³ L ⁵⁴ A ⁵⁵ S ⁵⁶ G ⁵⁷ T ⁵⁸ D ⁵⁹ T ⁶⁰ D ⁶¹ T ⁶² D ⁶³ C ⁶⁴
<i>F. fujikuroi</i> IM158289	CCT71502	(25) C ²⁵ D ²⁶ L ²⁷ K ²⁸ V ²⁹ C ³⁰ D ³¹ F ³² I ³³ K ³⁴ G ³⁵ N ³⁶ C ³⁷ H ³⁸ T ³⁹ K ⁴⁰ V ⁴¹ Y ⁴² T ⁴³ R ⁴⁴ K ⁴⁵ ---A ⁴⁶ K ⁴⁷ L ⁴⁸ N ⁴⁹ L ⁵⁰ S ⁵¹ C ⁵² H ⁵³ T ⁵⁴ S ⁵⁵ V ⁵⁶ S ⁵⁷ A ⁵⁸ K ⁵⁹ T ⁶⁰ E ⁶¹ N ⁶² R ⁶³ C ⁶⁴
<i>F. verticillioides</i> 7600	EWG52846	(25) C ²⁵ D ²⁶ L ²⁷ K ²⁸ V ²⁹ C ³⁰ D ³¹ F ³² I ³³ K ³⁴ G ³⁵ N ³⁶ C ³⁷ H ³⁸ T ³⁹ K ⁴⁰ V ⁴¹ Y ⁴² T ⁴³ R ⁴⁴ K ⁴⁵ ---A ⁴⁶ K ⁴⁷ L ⁴⁸ N ⁴⁹ L ⁵⁰ S ⁵¹ C ⁵² H ⁵³ T ⁵⁴ S ⁵⁵ V ⁵⁶ S ⁵⁷ A ⁵⁸ K ⁵⁹ T ⁶⁰ E ⁶¹ N ⁶² R ⁶³ C ⁶⁴
<i>F. oxysporum</i> CS-20	KR028481	(51) G ⁵¹ E ⁵² T ⁵³ F ⁵⁴ Y ⁵⁵ S ⁵⁶ R ⁵⁷ G ⁵⁸ S ⁵⁹ S ⁶⁰ C ⁶¹ Q ⁶² V ⁶³ T ⁶⁴ G ⁶⁵ G ⁶⁶ S ⁶⁷ K ⁶⁸ G ⁶⁹ T ⁷⁰ N ⁷¹ F ⁷² A ⁷³ T ⁷⁴ Q ⁷⁵ C ⁷⁶ L ⁷⁷ K ⁷⁸ E ⁷⁹ V ⁸⁰ D ⁸¹ V ⁸² Q ⁸³ V ⁸⁴ G ⁸⁵
<i>F. oxysporum</i> Fo5176	EGU83509	(74) Y ⁷⁴ E ⁷⁵ T ⁷⁶ V ⁷⁷ G ⁷⁸ K ⁷⁹ D ⁸⁰ V ⁸¹ Q ⁸² S ⁸³ ---C ⁸⁴ M ⁸⁵ L ⁸⁶ D ⁸⁷ S ⁸⁸ W ⁸⁹ A ⁹⁰ G ⁹¹ T ⁹² N ⁹³ A ⁹⁴ P ⁹⁵ Q ⁹⁶ H ⁹⁷ C ⁹⁸ Q ⁹⁹ T ¹⁰⁰ E ¹⁰¹ L ¹⁰² K ¹⁰³ N ¹⁰⁴ Y ¹⁰⁵ Q ¹⁰⁶ K ¹⁰⁷ W ¹⁰⁸
<i>F. oxysporum</i> f. sp. cubense	EMT72127	(71) F ⁷¹ E ⁷² T ⁷³ F ⁷⁴ G ⁷⁵ K ⁷⁶ D ⁷⁷ S ⁷⁸ Q ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ D ⁸⁵ D ⁸⁶ K ⁸⁷ S ⁸⁸ ---N ⁸⁹ A ⁹⁰ P ⁹¹ H ⁹² C ⁹³ L ⁹⁴ T ⁹⁵ E ⁹⁶ I ⁹⁷ N ⁹⁸ K ⁹⁹ L ¹⁰⁰ Y ¹⁰¹ S ¹⁰² E ¹⁰³ N ¹⁰⁴
<i>F. oxysporum</i> f. sp. radicis-lycopersici	EXL42785	(71) F ⁷¹ E ⁷² T ⁷³ F ⁷⁴ G ⁷⁵ K ⁷⁶ D ⁷⁷ S ⁷⁸ Q ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ D ⁸⁵ D ⁸⁶ K ⁸⁷ S ⁸⁸ ---N ⁸⁹ A ⁹⁰ P ⁹¹ H ⁹² C ⁹³ L ⁹⁴ T ⁹⁵ E ⁹⁶ I ⁹⁷ N ⁹⁸ K ⁹⁹ L ¹⁰⁰ Y ¹⁰¹ S ¹⁰² E ¹⁰³ N ¹⁰⁴
<i>F. oxysporum</i> Fo47	EWZ33960	(71) F ⁷¹ E ⁷² T ⁷³ F ⁷⁴ G ⁷⁵ K ⁷⁶ D ⁷⁷ S ⁷⁸ Q ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ D ⁸⁵ D ⁸⁶ K ⁸⁷ S ⁸⁸ ---N ⁸⁹ A ⁹⁰ P ⁹¹ H ⁹² C ⁹³ L ⁹⁴ T ⁹⁵ E ⁹⁶ I ⁹⁷ N ⁹⁸ K ⁹⁹ L ¹⁰⁰ Y ¹⁰¹ S ¹⁰² E ¹⁰³ N ¹⁰⁴
<i>F. graminearum</i> PH-1	XP_011325618	(72) K ⁷² T ⁷³ L ⁷⁴ S ⁷⁵ K ⁷⁶ D ⁷⁷ H ⁷⁸ E ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ S ⁸⁵ H ⁸⁶ K ⁸⁷ E ⁸⁸ G ⁸⁹ T ⁹⁰ N ⁹¹ A ⁹² P ⁹³ H ⁹⁴ C ⁹⁵ L ⁹⁶ T ⁹⁷ E ⁹⁸ L ⁹⁹ A ¹⁰⁰ F ¹⁰¹ A ¹⁰² Q ¹⁰³ R ¹⁰⁴ A
<i>F. langsethiae</i>	KPA44764	(72) R ⁷² T ⁷³ L ⁷⁴ S ⁷⁵ K ⁷⁶ D ⁷⁷ H ⁷⁸ E ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ S ⁸⁵ H ⁸⁶ K ⁸⁷ E ⁸⁸ G ⁸⁹ T ⁹⁰ N ⁹¹ A ⁹² P ⁹³ H ⁹⁴ C ⁹⁵ L ⁹⁶ T ⁹⁷ E ⁹⁸ L ⁹⁹ A ¹⁰⁰ F ¹⁰¹ A ¹⁰² Q ¹⁰³ R ¹⁰⁴ A
<i>F. avenaceum</i>	KIL89835	(72) T ⁷² C ⁷³ A ⁷⁴ G ⁷⁵ G ⁷⁶ H ⁷⁷ P ⁷⁸ Q ⁷⁹ G ⁸⁰ S ⁸¹ T ⁸² Y ⁸³ D ⁸⁴ S ⁸⁵ E ⁸⁶ R ⁸⁷ G ⁸⁸ S ⁸⁹ H ⁹⁰ L ⁹¹ S ⁹² G ⁹³ D ⁹⁴ F ⁹⁵ L ⁹⁶ R ⁹⁷ V ⁹⁸ K ⁹⁹ D ¹⁰⁰ V ¹⁰¹ Q ¹⁰² T ¹⁰³ E ¹⁰⁴ N ¹⁰⁵
<i>F. fujikuroi</i> IM158289	CCT71502	(72) F ⁷² E ⁷³ T ⁷⁴ I ⁷⁵ G ⁷⁶ K ⁷⁷ E ⁷⁸ V ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ S ⁸⁵ A ⁸⁶ G ⁸⁷ T ⁸⁸ N ⁸⁹ V ⁹⁰ H ⁹¹ C ⁹² L ⁹³ T ⁹⁴ E ⁹⁵ L ⁹⁶ A ⁹⁷ K ⁹⁸ Y ⁹⁹ A ¹⁰⁰ Q ¹⁰¹ F ¹⁰² N ¹⁰³
<i>F. verticillioides</i> 7600	EWG52846	(72) F ⁷² E ⁷³ T ⁷⁴ I ⁷⁵ G ⁷⁶ K ⁷⁷ E ⁷⁸ V ⁷⁹ S ⁸⁰ ---C ⁸¹ M ⁸² L ⁸³ V ⁸⁴ S ⁸⁵ A ⁸⁶ G ⁸⁷ T ⁸⁸ N ⁸⁹ V ⁹⁰ H ⁹¹ C ⁹² L ⁹³ T ⁹⁴ E ⁹⁵ L ⁹⁶ A ⁹⁷ K ⁹⁸ Y ⁹⁹ A ¹⁰⁰ Q ¹⁰¹ F ¹⁰² N ¹⁰³



1 gga tgc tat tta aag gtt gtt gac tgc agg aac tct aag ggc aac tgt cat acc aag tgc tac caa gcc aaa gac att ggc cac gtc gtc
 K C D S G C Y L K V C D C R N L K G N C H T K C Y Q G K D I G H V V
 91aac gtt gac cga tct ggc ctt aag ggc ccc atc gtt tcc gca aag agt agt agc ggt tgc gga tgt acc ttg ggc tac agc cgc gga agt
 N V D R S G L K G P I V S A K S S S G C G C T F G Y S R G S
 181 ttc tgc caa tat gtt ggt tcc ggt tcc aag ggc acc aac ttc geg acc cag tgt ctc aag ggc gtc cac gac gtc gac tgc aac agg gag ta
 S C Q Y V G S G S K G T N F A T Q C L K G V D Q V Q C N R E

C-3-C-4-C-1-C-6-C-3-C-29-C-1-C-9-C-15-C-8-C

Была определена структура гена, кодирующего белок CS20EP штамма CS-20 гриба *F. oxysporum*. С помощью методов биоинформатического анализа предсказана полная аминокислотная последовательность белка CS20EP, расчётная масса которого соответствовала полученным ранее данным MALDI-TOF (10 kDa). Продемонстрировано, что белок CS20EP обладает элиситорной активностью, стимулируя защитную реакцию растений томата в ответ на их заражение вирулентным штаммом *F. oxysporum*, вызывающим сосудистый вилт и некроз проводящих тканей.

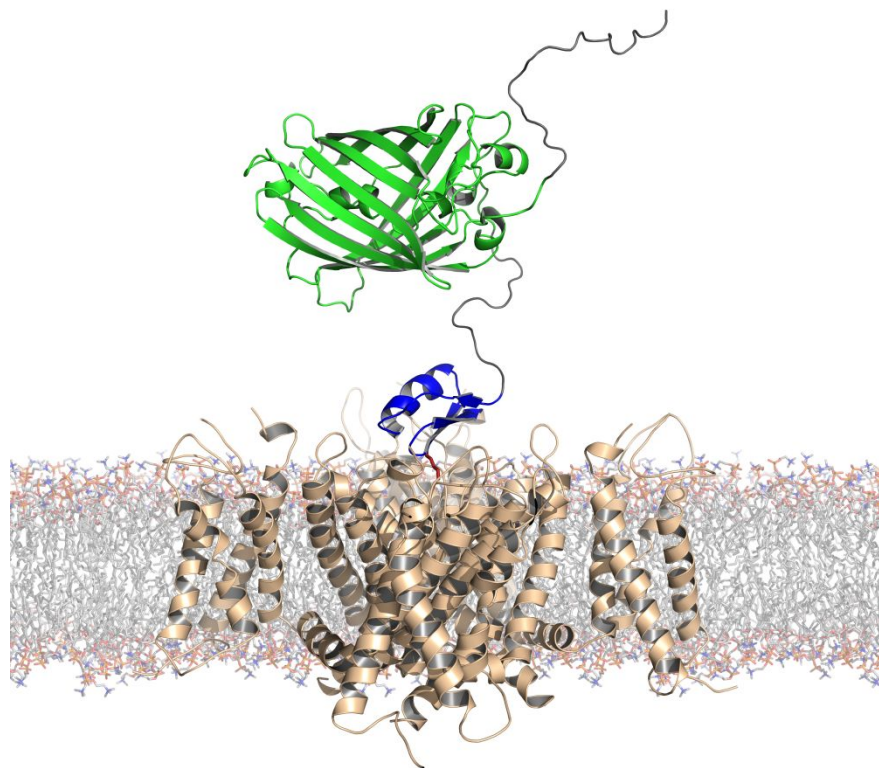
1. Shcherbakova L.A., Odintsova T.I., **Stakheev A.A.**, Fravel D.R., **Zavriev S.K.** (2016). Identification of a novel small cysteine-rich protein in the fraction from the biocontrol *Fusarium oxysporum* strain CS-20 that mitigates *Fusarium* wilt symptoms and triggers defense responses in tomato. *Frontiers in Plant Science* 6, 1207. doi:10.3389/fpls.2015.01207. (IF 4.5)



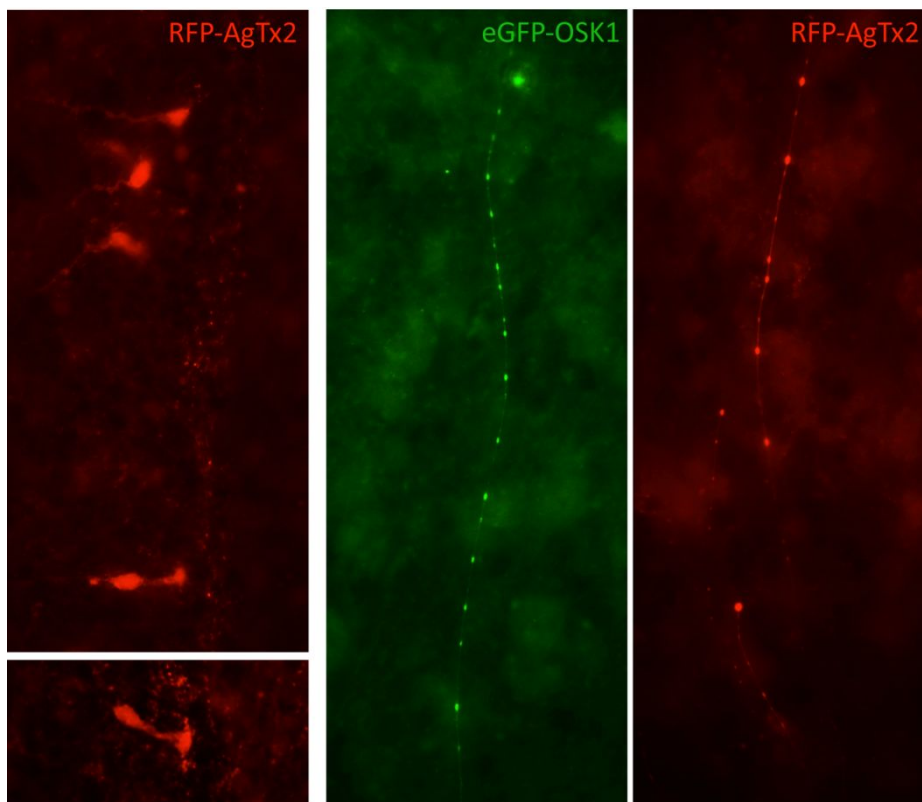
Биомолекулярные инструменты для визуализации ионных каналов

А.И. Кузьменков, Е.В. Гришин, А.А. Василевский (**группа молекулярных инструментов для нейробиологии**); А.В. Феофанов (**лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул**); К.С. Кудряшова, О.В. Некрасова (**группа нанобиоинженерии**); И.В. Шелухина (**лаборатория молекулярной токсикологии**)

Схема взаимодействия Gr-Tx с калиевым каналом



Визуализация калиевых каналов на срезах мозжечка





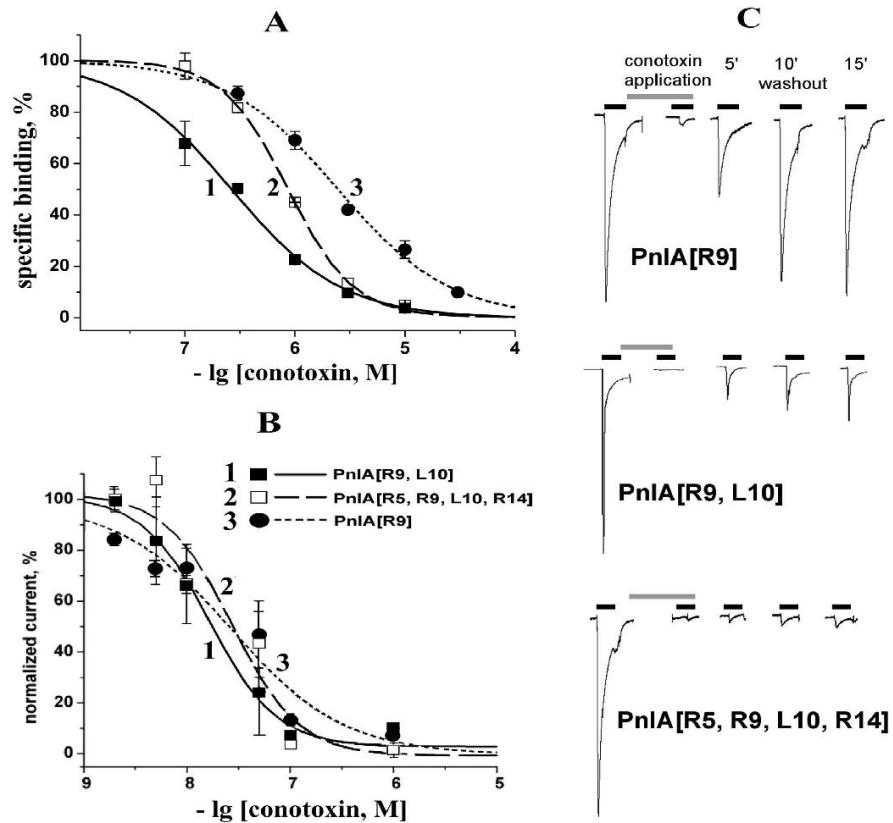
ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ НЕЙРОСИГНАЛИЗАЦИЙ

(В.И.Цетлин)



На основе метода топографии белковых поверхностей, предложенного в ИБХ РАН, сконструированы и синтезированы аналоги α -конотоксина PnIA, значительно превосходящие природное соединение по сродству к нейрональному $\alpha 7$ никотиновому рецептору

Отдел молекулярных основ нейросигнализации (В.И. Цетлин)
и лаборатория моделирования биомолекулярных структур (Р.Г. Ефремов)



Биологическая активность аналогов установлена методами конкурентного радиолигандного анализа, электрофизиологии и флуоресценции

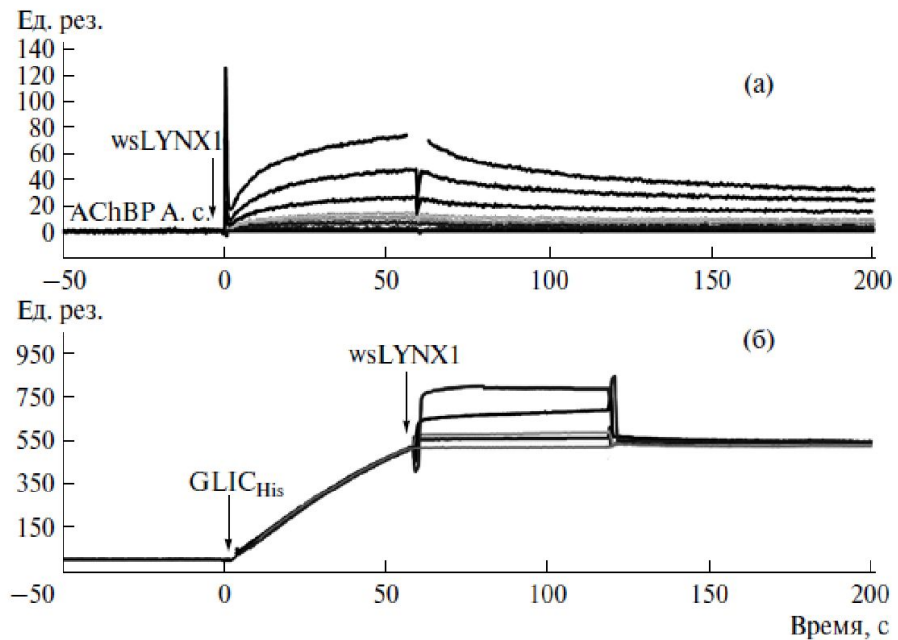
Kasheverov IE et al, High-Affinity α -Conotoxin PnIA Analogs Designed on the Basis of the Protein Surface Topography Method. Sci Rep. 2016 Nov 14; 6:36848.



Методом поверхностного плазмонного резонанса показана способность ws-Lynx1 (водорастворимой модели Lynx1, эндогенного мембрано-связанного белка) связываться как с АХСБ (ацетилхолин-связывающим белком,) так и с полноразмерным прокариотическим рецептором GLIC

Отдел молекулярных основ нейросигнализации (В.И. Цетлин)

Эксперименты ППР проведены при 20°C на приборе Biacore 2000 (“GE Healthcare, Biacore AB”, Швеция). Солюбилизированный GLIC был помещен на сенсорный чип CM5.



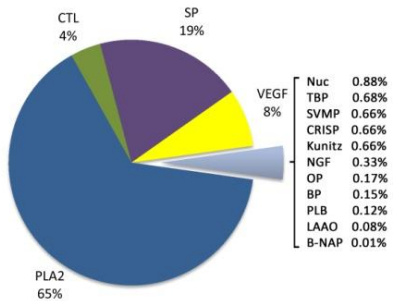
Faure G, Shelukhina IV, Porowinska D, Shulepko MA, Lyukmanova EN, Dolgikh DA, Spirova EN, Kasheverov IE, Utkin YN, Corringer JP, Tsetlin VI. Interaction of three-finger proteins from snake venoms and from mammalian brain with the cys-loop receptors and their models. *Dokl Biochem Biophys.* 2016 May;468(1):193-6.



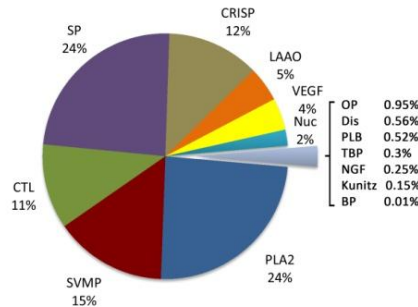
Лаборатория молекулярной токсикологии (Рук. Уткин Ю.Н.)

Проведен первый количественный протеомный анализ ядов змей двух различных семейств: гадюковых из рода *Vipera* (настоящие гадюки), обитающих на территории России, и аспидовых из рода *Bungarus* (крайты), обитающих на территории Вьетнама.

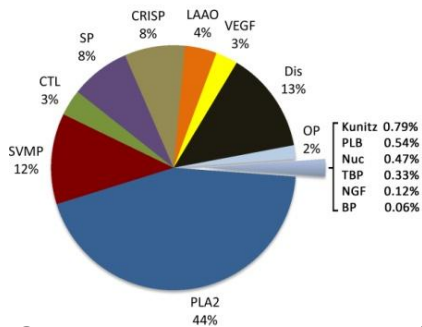
V. nikolskii



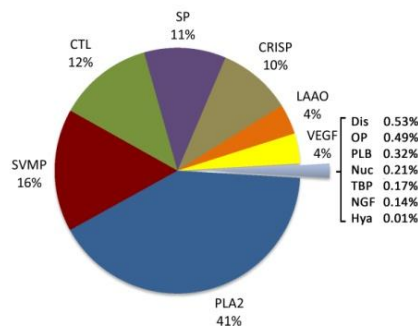
V. orlovi



V. renardii

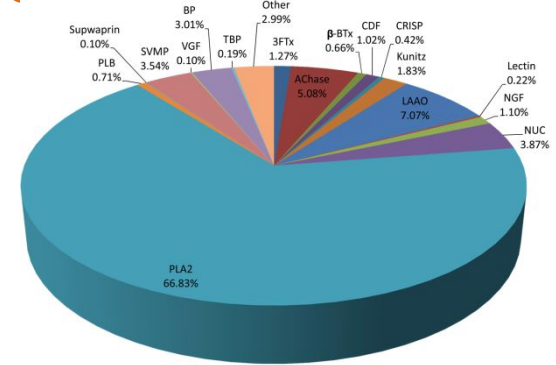


V. kaznakovi

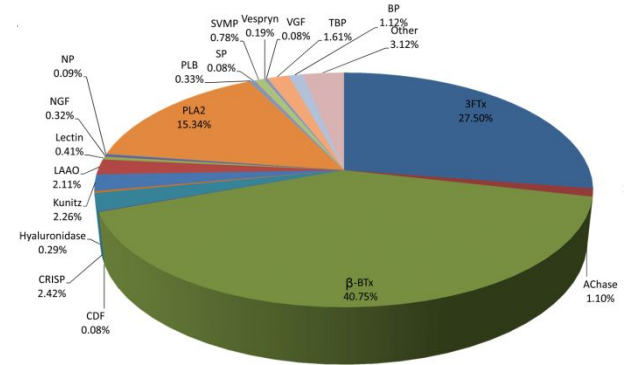


Состав ядов гадюк, обитающих на территории России

1. Kovalchuk SI, Ziganshin RH, Starkov VG, Tsetlin VI, Utkin YN. Quantitative Proteomic Analysis of Venoms from Russian Vipers of Pelias Group: Phospholipases A₂ are the Main Venom Components. *Toxins* (Basel). 2016;8(4):105.
2. Ziganshin RH, Kovalchuk SI, Hoang AN, Thi Nguyen TT, Nguyen KC, Shoibonov BB, Tsetlin VI, Utkin YN. Quantitative proteomic analysis of Vietnamese krait venoms: Neurotoxins are the major components in *Bungarus multicinctus* and phospholipases A₂ in *Bungarus fasciatus*. *Toxicon*. 2015; 107 (B):197.



A



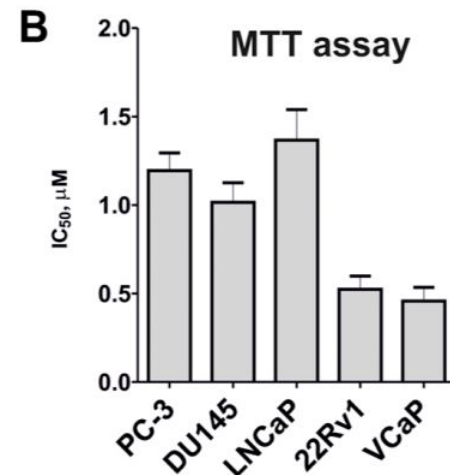
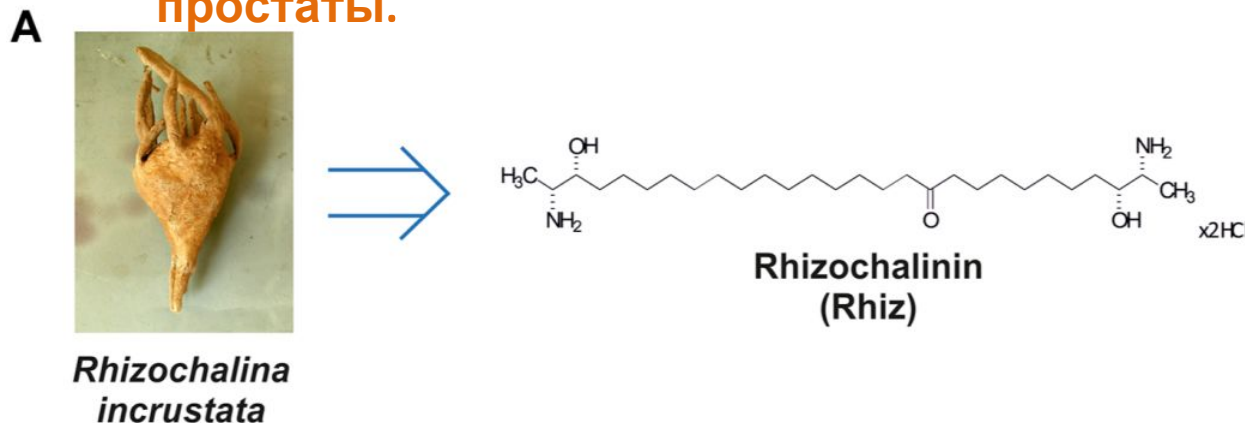
B

Состав ядов ленточного (А) и многополосного (Б) крайтов, обитающих на территории Вьетнама.



Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий (И.Е. Кашеверов)

Соединение из морской губки – ризохалин – с высокой эффективностью *in vitro* и *in vivo* подавляет жизнеспособность клеток рака простаты.



Эффект ризохалина (Rhiz) на жизнеспособность и пролиферацию клеток рака простаты. (A) Структура ризохалина, выделенного из морской губки *Rhizochalina incrustata*. (B) МТТ анализ: представлены значения IC₅₀ (μM) для различных клеточных линий раковых клеток простаты человека, обработанных ризохалином в течение 48 часов.

Dyshlovoy SA, Otte K, Alsdorf WH, Hauschild J, Lange T, Venz S, Bauer CK, Bähring R, Amann K, Mandanchi R, Schumacher U, Schröder-Schwarz J, Makarieva TN, Guzii AG, Tabakmakher KM, Fedorov SN, Shubina LK, **Kasheverov IE**, Ehmke H, Steuber T, Stonik VA, Bokemeyer C, Honecker F, von Amsberg G. Marine compound rhizochalinin shows high *in vitro* and *in vivo* efficacy in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep 10. doi: 10.18632/oncotarget.11941.



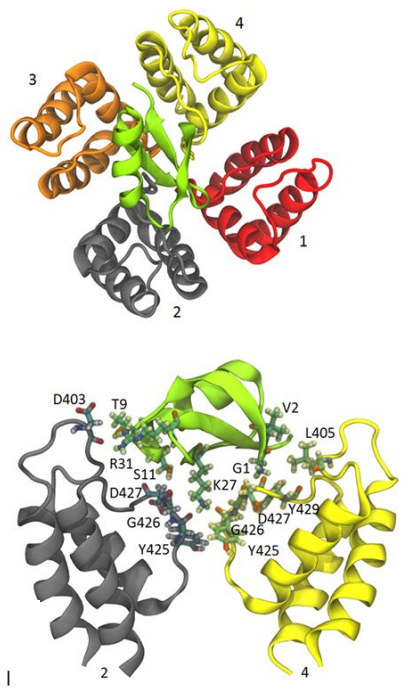
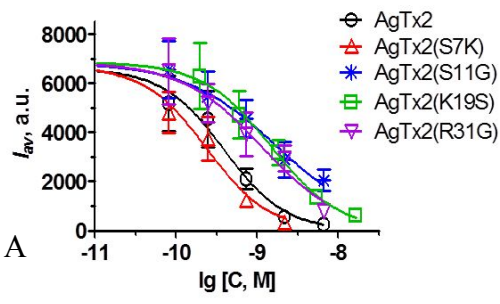
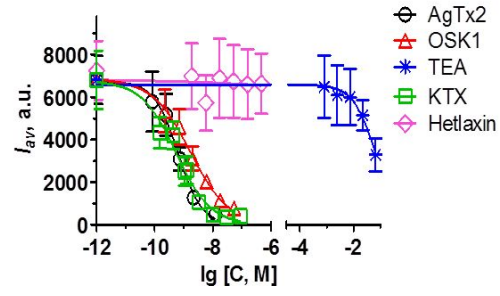
ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ

(М.П.Кирпичников)



Новый подход к исследованию молекулярных основ взаимодействия пептидных блокаторов с калиевым каналом Kv1.6

О.В.Некрасова, К.С.Кудряшова, С.А.Якимов, М.П.Кирпичников, **Отдел биоинженерии**
Ю.В.Королькова, **Отдел молекулярной нейробиологии**
А.В.Феофанов, **Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул**



Новая биоинженерная аналитическая система и молекулярное моделирование комплексов обеспечивают комплексный подход к поиску, исследованию и конструированию пептидных блокаторов калиевого канала Kv1.6

- охарактеризована аффинность ряда пептидных блокаторов к каналу Kv1.6;
- построены молекулярные модели комплексов;
- описан интерфейс взаимодействия и аминокислотные остатки, влияющие на селективность взаимодействия блокаторов с каналом Kv1.6.

Публикации:

Nekrasova et al. Complexes of Peptide Blockers with Kv1.6 Pore Domain: Molecular Modeling and Studies with KcsA-Kv1.6 Channel. *J Neuroimmune Pharmacol* (2016), Epub ahead of print, doi:10.1007/s11481-016-9710-9. Impact Factor 4.11 (www.scijournal.org)

Рис.1. Взаимодействие блокаторов с каналом Kv1.6.
А. Изучение аффинности пептидных блокаторов к KcsA-Kv1.6 методом конкурентного ингибирования связывания.
Б. Модель комплекса AgTx2 с каналом Kv1.6.

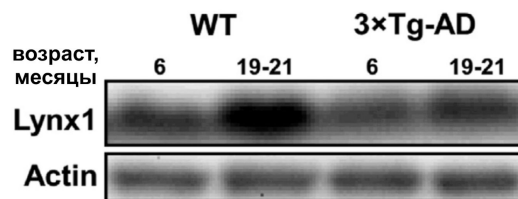
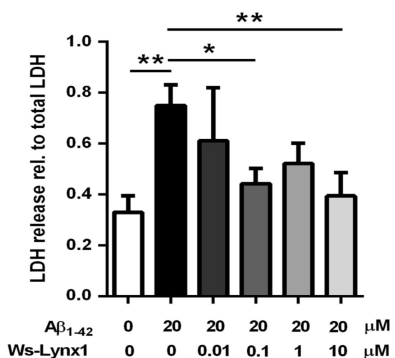
Работа выполнена совместно с сотрудниками кафедры Биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова (А.Д.Волынцева, В.Н.Новоселецкий, К.В.Шайтан)



Трехпетельные белки семейства Ly6/uPAR – регуляторы важных процессов жизнедеятельности человека

Е.Н.Люкманова, М.А.Шулепко, З.О.Шенкарев, М.Л.Бычков, Д.С.Кульбацкий,
 Д.А.Долгих, М.П.Кирпичников, **Отдел биоинженерии**
 А.С.Парамонов, А.О.Чугунов, Р.Г.Ефремов, А.С.Арсеньев,
Отдел структурной биологии

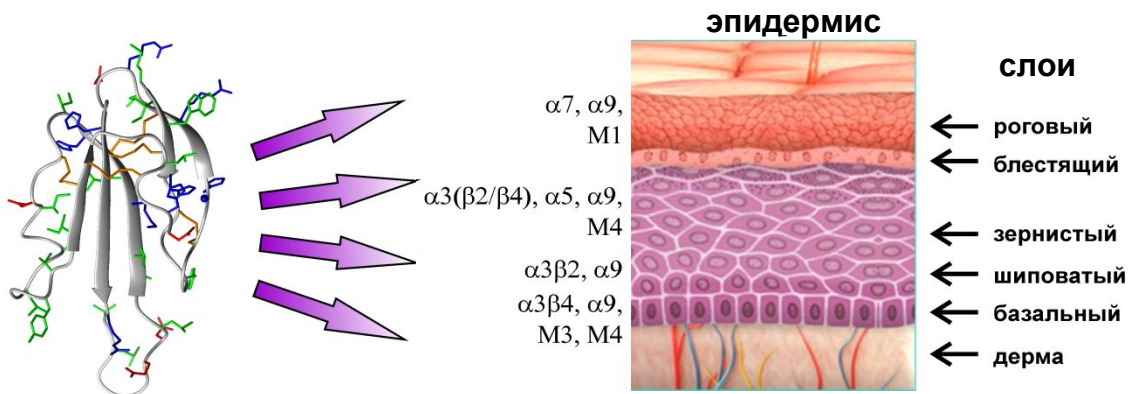
Lynx-1 – конкурирует с β -амилоидным пептидом за связывание с nAChR



E.N.Lyukmanova *et al.*, Secreted Isoform of Human Lynx1 (SLURP-2): Spatial Structure and Pharmacology of Interactions with Different Types of Acetylcholine Receptors. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30698. IF 5.078

M.S.Thomsen *et al.*, Lynx1 and A β 1-42 bind competitively to multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes, *Neurobiology of Aging*, 2016, 46: 13-21. IF 5.013

SLURP-2 – универсальный регулятор гомеостаза кератиноцитов



E.N.Lyukmanova *et al.*, Human Secreted Ly-6/uPAR Related Protein-1 (SLURP-1) Is a Selective Allosteric Antagonist of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor. *PLoS One*, 2016, Feb 23; 11(2):e0149733. IF 3.234



ОТДЕЛ «УЧЕБНО- НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»

(Т.В. Овчинникова)



Новые растительные липид-транспортирующие белки

«Учебно-научный центр», рук. д.х.н. Т.В. Овчинникова

Pisum sativum



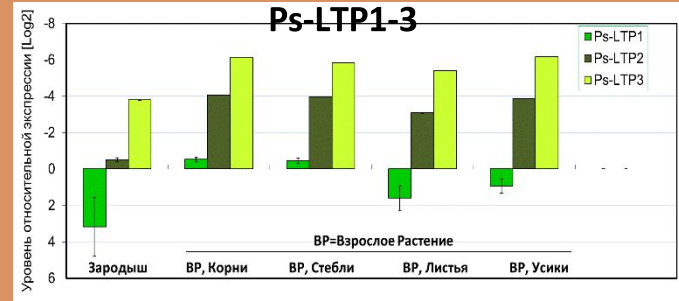
Аминокислотные последовательности изоформ Ps-LTP1-3 гороха

Ps-LTP1 ALSCGTVSADMAPCVTYLQAPNNASPPPPCCAGVKLLAAATTPDRQAACNCLK
 Ps-LTP2 ALSCGTVSGDLAPCLTYLQAPNNASPPPPCCAGVKLLAAATTPDRQAACNCLK
 Ps-LTP3 ALSGTVSGDLAPCLTYLQAPNNASPPPPCCAGVKLLAAATTPDRQAACNCLK

Ps-LTP1 SAAGSIPKLNNTNNAALPGKCGVSIPIYKISTTNCNTVRF 100
 Ps-LTP2 SAAGSISRLNTNNAALPGKCGVSIPIYKISTTNCNTIKF 91
 Ps-LTP3 SAAGSISRLNTNNAALPGKCGVSIPIYKISTTNCNTIKF 75

Ps-LTP1 внесён в международную базу данных по аллергенам WHO/IUIS под аббревиатурой **Pis s 3**.

Дифференциальная экспрессия



Bogdanov I.V. et al. // BMC Plant Biology, 2016

Anethum graveolens



Аминокислотная последовательность Ag-LTP

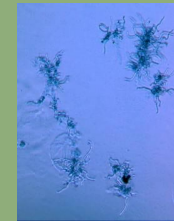
Ag-LTP LTCCGQVTGALAPCLGYLRTAGSVFVPLTCCNGVRGLNNAARTTIDRRTA
 Ag-LTP CNCLKQTANAIAIDLNLNAAAGLPAKCGVNIPIYKISPSSTDCNRVV

М.м. 9524,6 pI 8,61

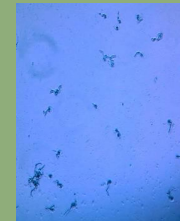
Melnikova D.N. et al. // J. Pept. Sci., 2016

Противогрибковая активность Ag-LTP

Влияние Ag-LTP на рост *Aspergillus niger*



контроль



+10 мкМ Ag-LTP

Lens culinaris



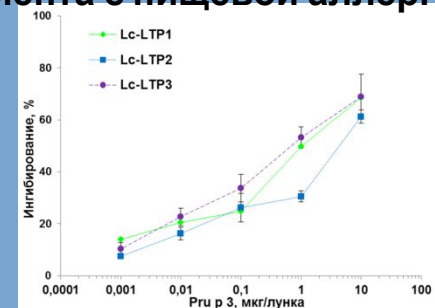
Аминокислотные последовательности изоформ Lc-LTP1,3 аллергена чечевицы Len s 3

Lc-LTP1 AISCSTVSGDLAPCLTYLQAPNNASPPPPCCAGVKLLAAATTPDRQAACNCLKS
 Lc-LTP2 AISCSTVSGDLAPCLTYLQAPNNASPPPPCCAGVKLLAAATTPDRQAACNCLKSA
 Lc-LTP3 AISCSTVSGDLAPCLTYLQAPNNASPPPPCCAGVKLLAAATTPDRQAACNCLKSA

Lc-LTP1 AGSISIPKLNNTNNAALPGKCGVSIPIYKISTTNCNTVRF 9349,9 9,53 72
 Lc-LTP2 AGSITKLNNTNNAALPGKCGVNIPIYKISTTNCNTIKF 9282,7 8,67 100
 Lc-LTP3 AGSISIPKLNNTNNAALPGKCGVNIPIYKISTTNCNTIKF 9234,6 8,32 77

Богданов И.В. et al // Acta Naturae, 2015

Ингибирование аллергеном Pru p 3 связывания Lc-LTP1-3 со специфическими IgE из сыворотки пациента с пищевой аллергией



ЛАБОРАТОРИИ

Получение биосовместимых полимерно-капсулированных реагентов на основе наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией (НАФ)

Лаборатория полимеров для биологии (В.П.Зубов) Зубов В.П., Генералова А.Н.

совместно с лабораторией молекулярной иммунологии ИБХ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Московским технологическим университетом, РОНЦ им. Н.Н. Блохина и Университетом Маккуори (Австралия)

- ❖ люминесценция в "окне прозрачности" биотканей
- ❖ глубокое проникновение ИК-излучения в биотканю

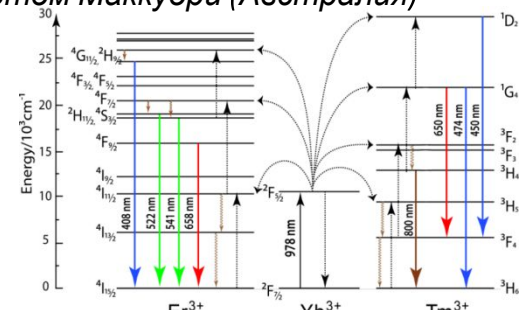
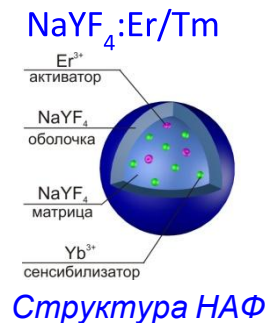
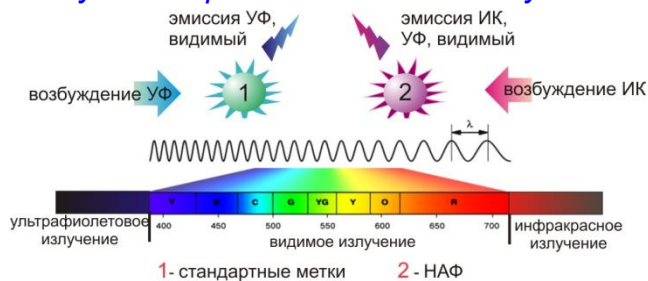
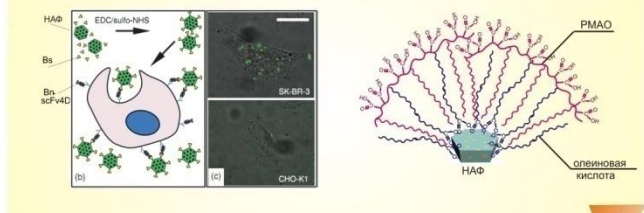


Схема двухфотонного механизма возбуждения фотолюминесценции

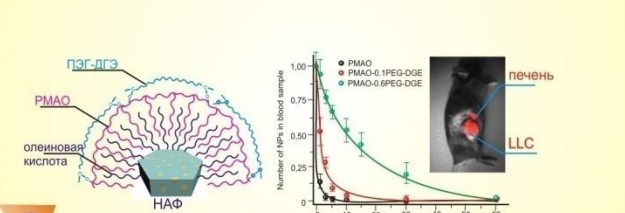
модификация амфифильными полимерами



мечение онкомаркера HER2/neu

E.A. Grebenik, A. Nadort, A.N. Generalova, V.P.Zubov, et al. *J. of Biomedical Optics*, 2013, V 18 (7), 076004-(1-10)

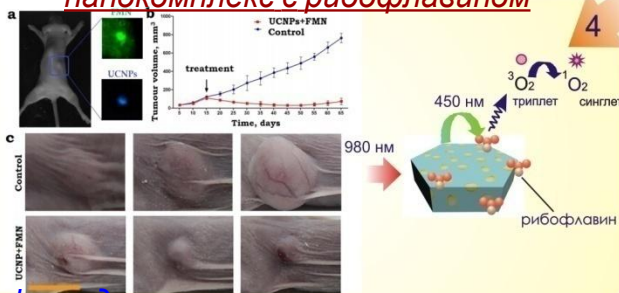
поверхностная ПЭГ-модификация



доставка НАФ в опухоль

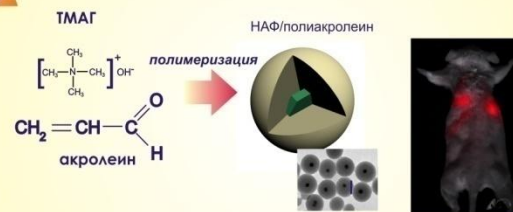
Generalova A.N., Rocheva V.V., Zubov V.P., et al., *RSC Advances*. 2016. V.6, P.30089–30097.

наноконкомплекс с рибофлавином



фотодинамическая терапия опухоли

включение в полиакролеиновые частицы



исследование биораспределения частиц по органам

A.N. Generalova, I.K. Kochneva, E.V. Khaydukov, V.P. Zubov, et al. *Nanoscale*, 2015, 7, 1709-1717.

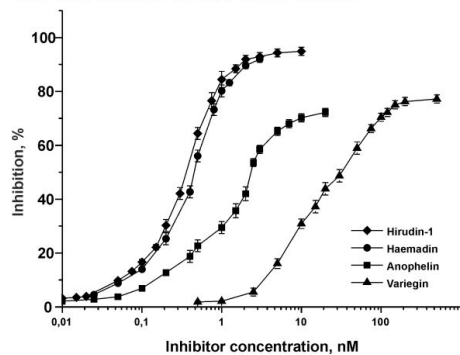


биотехнологическое получение рекомбинантных аналогов природных ингибиторов тромбина из различных кровососущих организмов

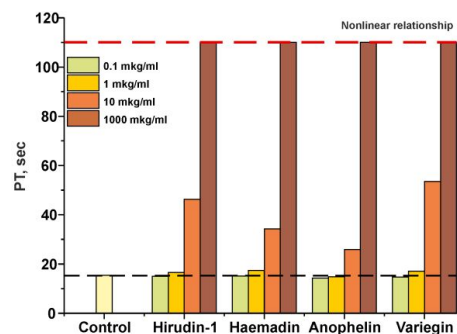
Есипов Р.С., Костромина М.А., Муравьева Т.И. (лаб. Биотехнологии Мирошников А.И.)

Разработан биотехнологический интеин-опосредованный способ получения полипептидов с антитромботической активностью, таких как анофелин из *Anopheles albimanus*, вариегин из *Amblyommavariegatum*, гаемадин из *Haemadipsasylvestris*, гирудин-1 из *Hirudomedicinalis*. С использованием разработанного амидолитического теста была определена антитромботическая активность полученных рекомбинантных полипептидов в сравнении с фармацевтическим препаратом mDesirudin/Revask/Iprivask (Canyon Pharmaceutica Inc.), действующим веществом которого является рекомбинантный гирудин-1. Увеличение времен свертывания плазмы крови (тромбинового, протромбинового и активированного частичного тромбинового) наблюдалось в ряду анофелин→вариегин→гаемадин→гирудин-1. На основании полученных результатов в проведенных экспериментах наиболее перспективным антитромботическим препаратом является вариегин из *Amblyommavariegatum*, представляющий собой бивалентный ингибитор тромбина с молекулярной массой 3 кДа.

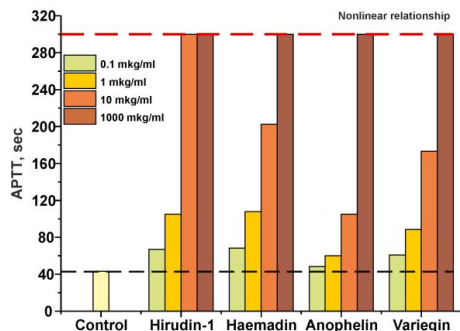
А. Амидолитическая активность



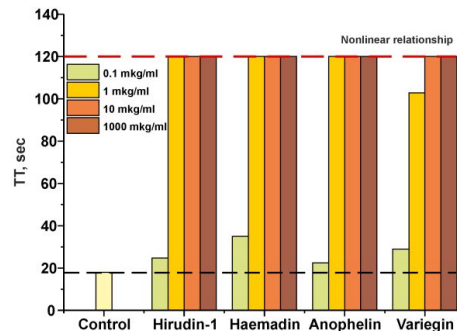
Б. Тест на протромбиновое время

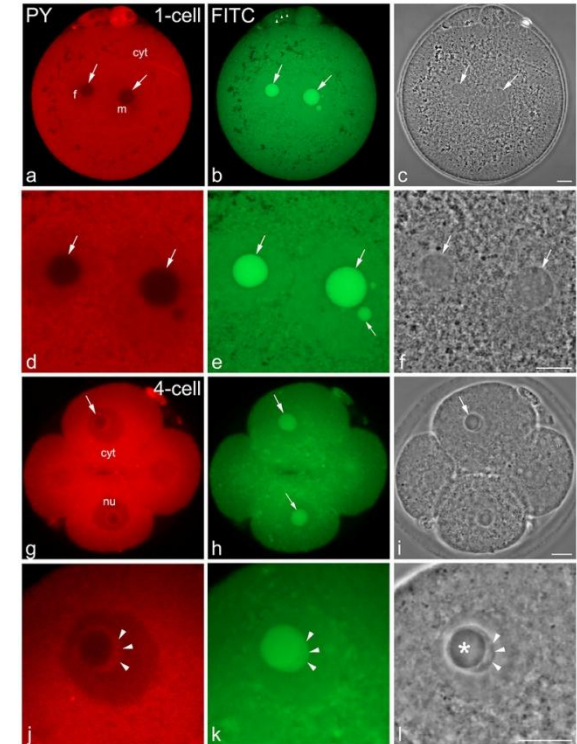
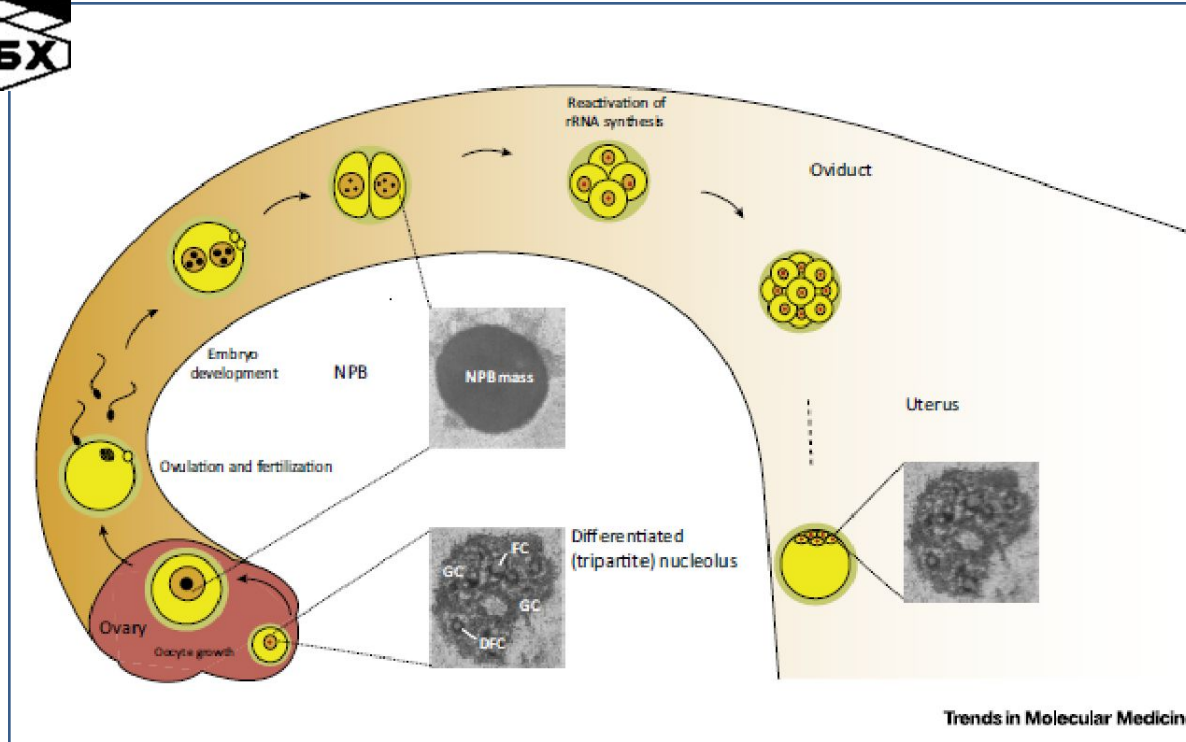


В. Тест на активированное частичное тромбиновое время



Г. Тест на тромбиновое время





Fulka et al., Trends Mol Med., 2015 (обзор)

Lavrentyeva et al., Reprod Fert Develop, 2015

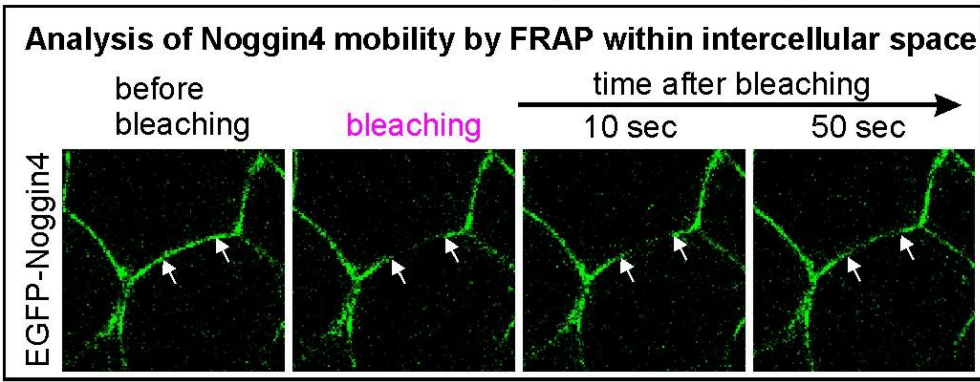
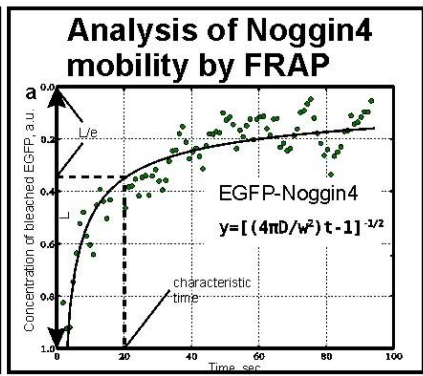
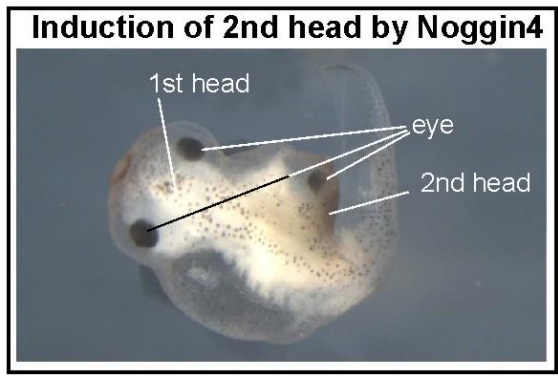
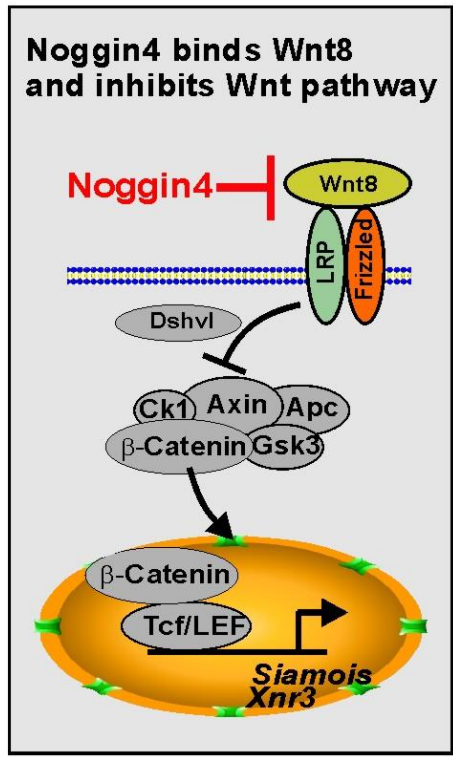
Публикации:

- (1) Lavrentyeva, E., Shishova, K., Kagarlitsky, G., and Zatsepina, O. Localization of RNAs and proteins in nucleolar precursor bodies of early mouse embryos // **Reproduction Fertility and Development** 2015 (Sep 17. doi: 10.1071/RD15200). PMID: 26376167.
- (2) Fulka, H., Kyogoku, H., Zatsepina, O., Langerova, A., Fulka, J. Jr. Can nucleoli be markers of developmental potential in human zygotes? // **Trends Mol. Med.** 2015.V. 21(11). P. 663-672.
- (3) Shishova, K.V., Khodarovich, Y.M., Lavrentyeva, E.A., and Zatsepina, O.V. Data on morphology, large-scale chromatin configuration and the occurrence of proteins and rRNA in nucleolus-like bodies of fully-grown mouse oocytes in different fixatives. // **Data in Brief.** 2016. V. 7. P. 1179–1184.



Секретируемый белок Noggin4 - дальнедействующий ингибитор Wnt8

Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза, рук. Зарайский А.Г.



Eroshkin et al., *Scientific Reports* 2016, 6:23049
Мартынова и др., *Биоорганическая химия* 2016, 42, 375378
Nesterenko et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2015, 468, 331-336.



Новые аналоги G-clamp с C8-линкерными группами в феноксазиновом кольце и их применение в детекции с помощью кПЦР низкокопийной дцРНК вируса Кемерово

Лаборатория механизмов генной экспрессии (Г.В. Шпаковский)

Г.В. Шпаковский Андрей В. Аралов

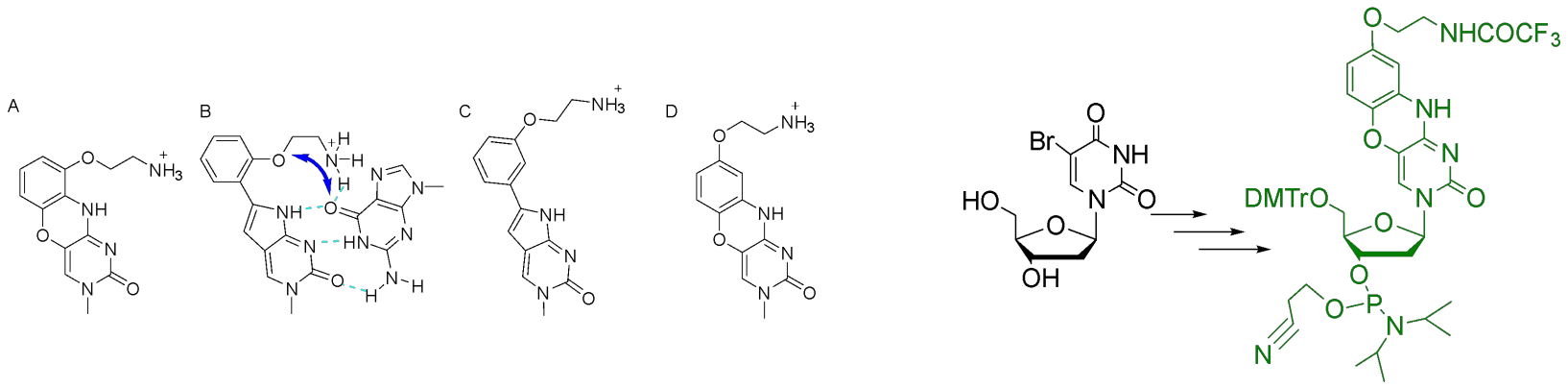
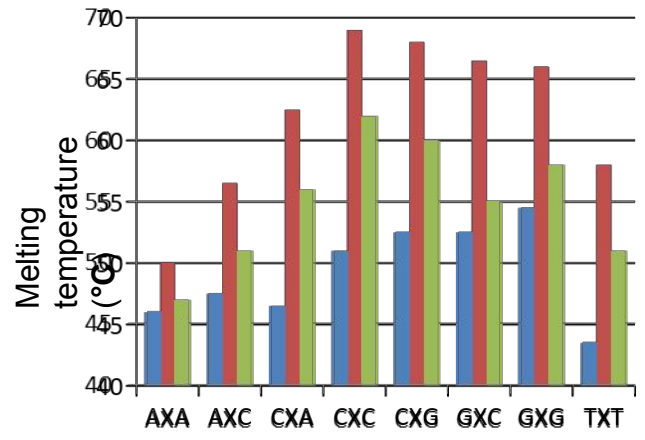


Рис. 1. G-clamp (A), модификации на основе PhpC (фенилпирролоцитозин) (B, C), а также новая G^{8AE}-clamp (D) модификация и ее амидит.



X = cytosine, G-clamp and

Рисунок 2. Диаграмма влияния нуклеиновых оснований, фланкирующих G-clamp и новую G^{8AE}-clamp модификацию, на термическую стабильность ДНК/ДНК дуплексов.

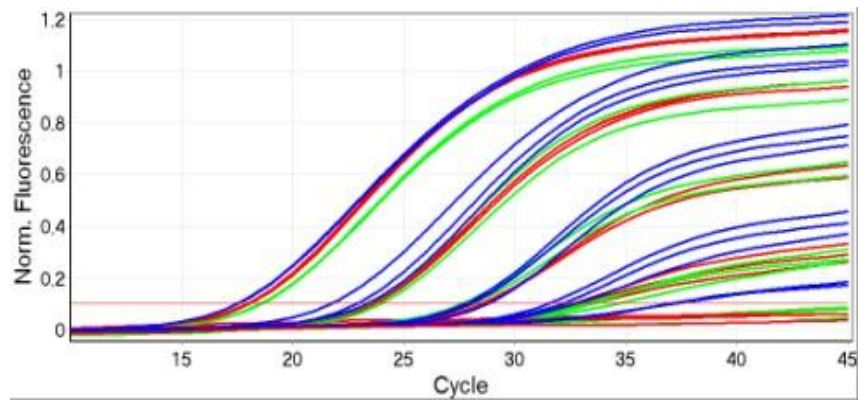


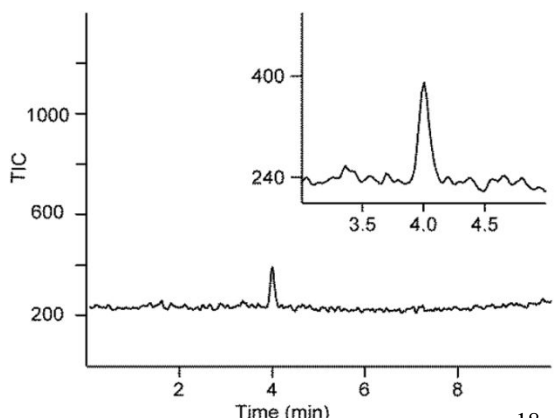
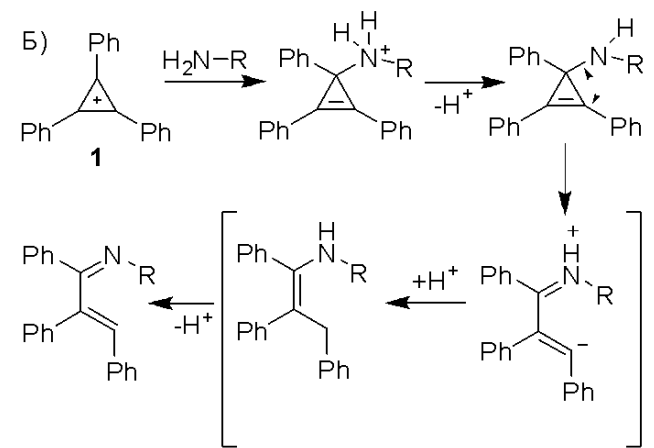
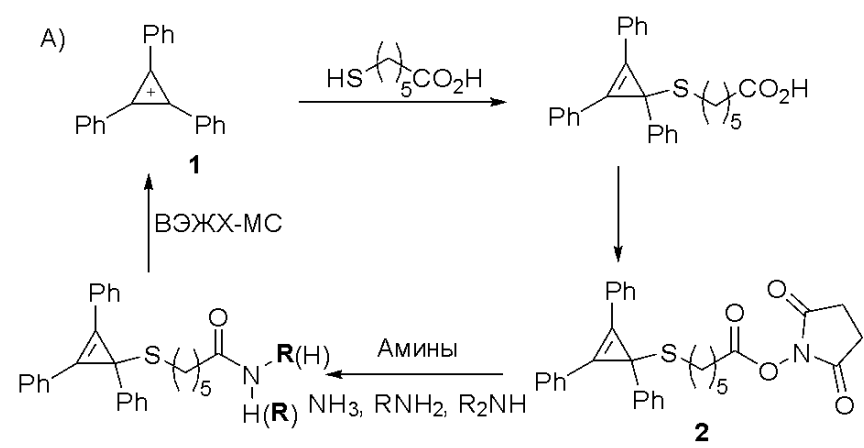
Рисунок 3. Нормализованные кПЦР профили для пар праймеров F1-R3 (красный), F1-R1 (зеленый), F1-R4 (голубой) для 10⁷, 10⁶, 10⁵, 10⁴, и 10³ копий целевой дцРНК вируса Кемерово.



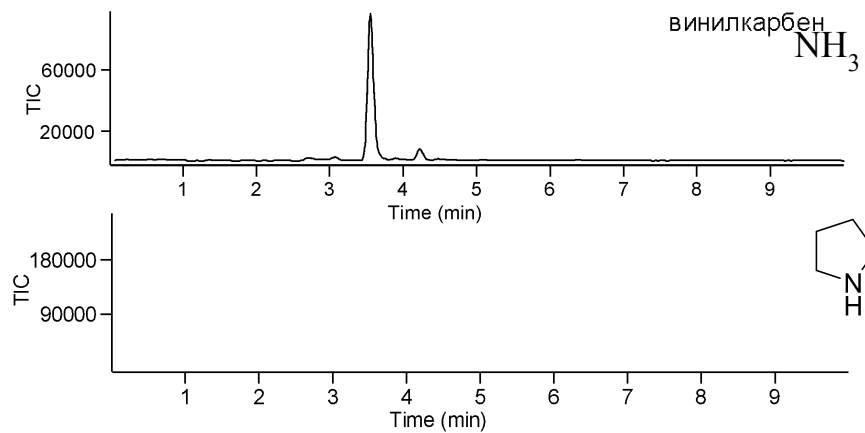
Метод дериватизации низкомолекулярных аминов для высокочувствительного определения с помощью ВЭЖХ-МС

Топольян А.П., Стрижевская Д.А., Беляева М.А., Брылев В.А., Устинов А.В., Формановский А.А., Коршун В.А.

Лаборатория органического синтеза (А.А.Формановский) и группа биоконъюгации (В.А.Коршун)



Предел детекции аминов $30 \cdot 10^{-18}$ моль



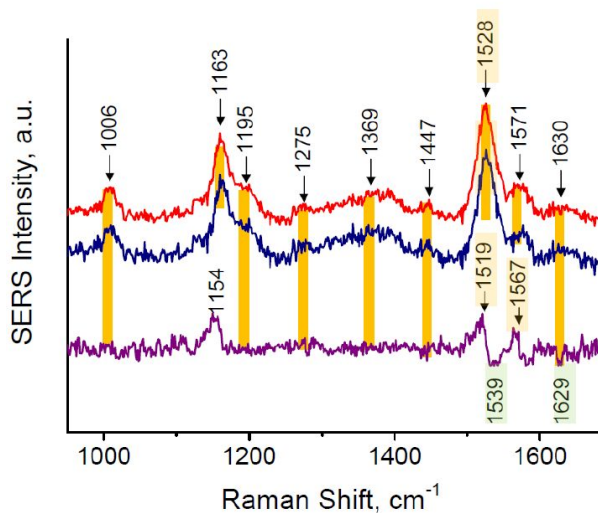
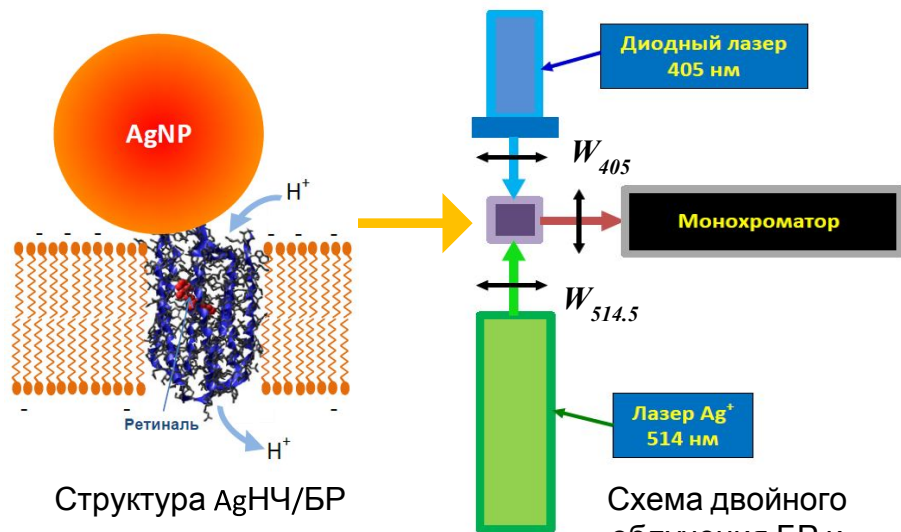
Профиль ВЭЖХ-МС конъюгатов 2 с аминами



Гибридный наноматериал с эффектом памяти: серебряная наночастица – бактериородопсин (AgНЧ/БР)

Лаборатория молекулярной биофизики (В.А. Олейников)

Олейников В.А., Мочалов К.Е., Соловьева Д.О., Чистяков А.А.

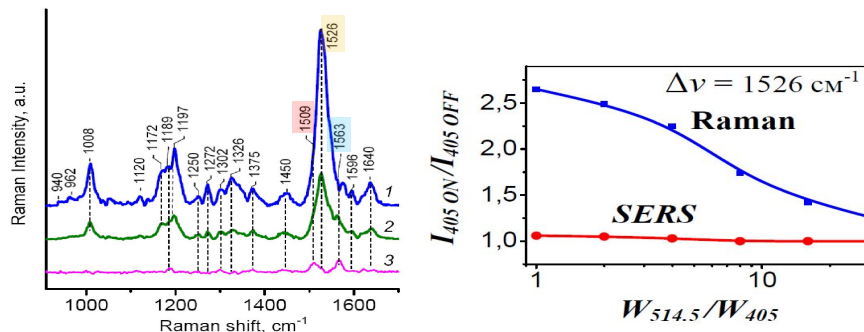


all-trans
Свето-адаптированный
13-cis, C=N-cis
Темно-адаптированный

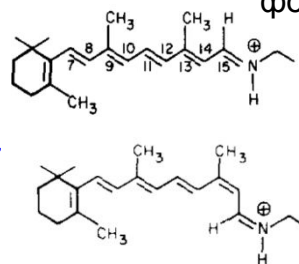
Разностный спектр: ГКР спектр свето-адаптированной формы минус ГКР спектр темно-адаптированной формы.

В результате воздействия AgНЧ, БР фиксируется в определенной форме

Спектры КР БР при разных условиях облучения: только 514 нм (зеленый спектр) и 514 + 405 нм (синий спектр)



Зависимость изменения относительной интенсивности линии КР 1526 см⁻¹. В отсутствие серебряных НЧ изменение отношения мощностей излучения двух цветов существенно изменяет относительное содержание разных форм БР. В областях сильного воздействия AgНЧ – содержание разных форм фиксировано



Опубликовано:

Mochalov K., et al., Materials Today: Proceedings, 2016, 3, 497-501.

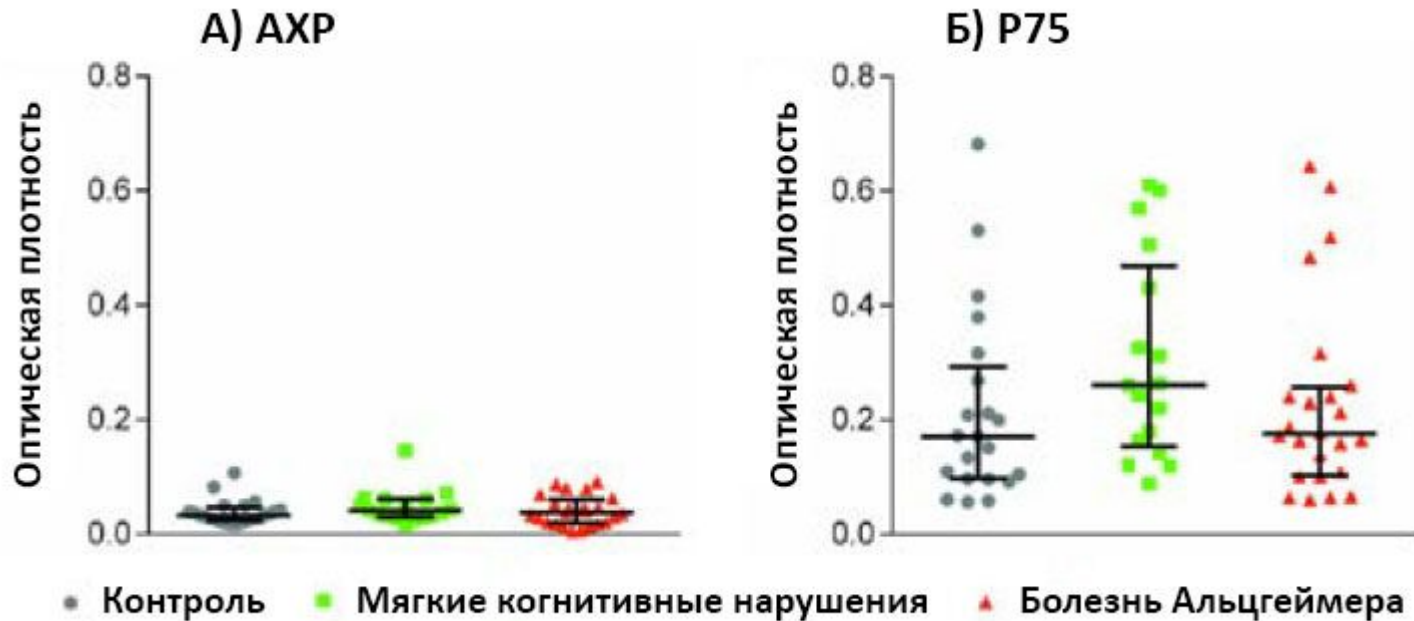
Mochalov K., et al., Materials Today: Proceedings, 2016, 3, 502-506.

Олейников В.А., и др., Оптика и спектроскопия, 2016, 121(2), 227-237

Олейников В.А., и др., Оптика и спектроскопия. 2017, 1, 34-39



Повышенный уровень природных антител к фрагменту рецептора нейротрофинов Р75 (Б) в сыворотках пациентов с мягкими когнитивными нарушениями



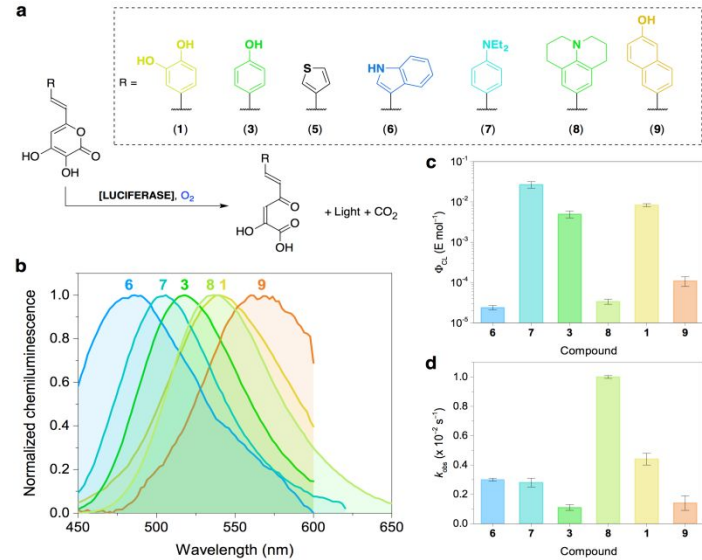
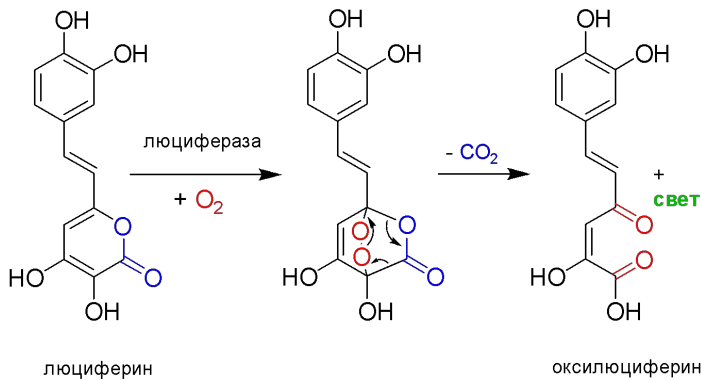
Уровень антител к фрагменту альфа7-типа ацетилхолинового рецептора - АХР (А) и фрагменту рецептора нейротрофинов Р75 (Б) в сыворотках крови здоровых доноров (контроль), пациентов с мягкими когнитивными нарушениями и с болезнью Альцгеймера. Линии отображают медиану и персентилю (P25, P75)



Отчеты групп



Изучен механизм биолюминесценции высших грибов группа синтеза природных соединений, (И.В.Ямпольский)

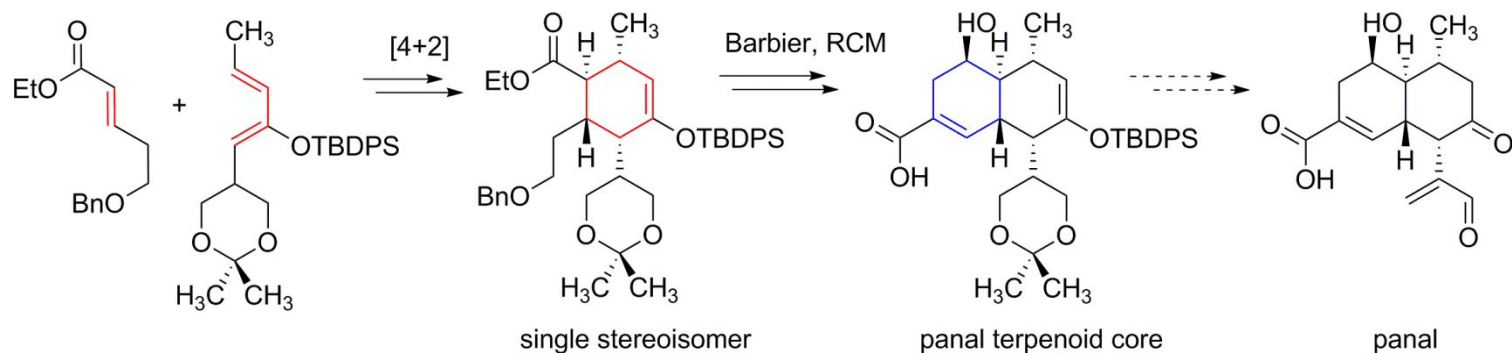


Впервые определена структура оксилюциферина высших грибов. Предложен уникальный механизм биолюминесценции, включающий в себя отщепление молекулы углекислого газа по схеме ретро-[4+2]-циклоприсоединения. Механизм подтвержден экспериментами с O-18. Также получен ряд аналогов люциферина грибов, обладающих отличающимся спектром биолюминесценции.

1. Kaskova ZM, Dörr FA, Petushkov VN, Purtov KV, Tsarkova AS, Rodionova NS, Mineev KS, Guglya EB, Kotlobay A, Baleeva NS, Baranov MS, Arseniev AS, Gitelson JI, Lukyanov S, Suzuki Y, Kanie S, Pinto E, Di Mascio P, Waldenmaier HE, Pereira TA, Carvalho RP, Oliveira AG, Oba Y, Bastos EL, Stevani CV, and Yampolsky IV. Mechanism and Color Modulation of Fungal Bioluminescence. **2016**, *submitted*.
2. Tsarkova AS, Kaskova ZM, Yampolsky IV. A Tale Of Two Luciferins: Fungal and Earthworm New Bioluminescent Systems. *Acc. Chem. Res.* **2016**, **49** (11), 2372–2380. (IF 22)
3. Kaskova ZM, Tsarkova AS, Yampolsky IV. 1001 lights: luciferins, luciferases, their mechanisms of action and applications in chemical analysis, biology and medicine. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, **45**, 6048–6077. (IF 34)



Осуществлен полный синтез терпенового ядра паная – активного компонента биолюминесцентных грибов *Panellus stipticus* группа синтеза природных соединений, (И.В.Ямпольский)



Структура паная, ранее предполагаемого предшественника люциферина грибов, была определена в 1988 году Накамура и коллегами [Nakamura H, Kishi Y, Shimomura O. *Tetrahedron* **1988**, **44**, 1597]. Паналь представляет собой бициклический сесквитерпен кадаланового типа. Нами был осуществлен полный синтез терпенового ядра паная с использованием реакции Дильса-Альдера, восстановления по Барбье и метатезиса в качестве ключевых превращений.

1) Baranov MS, Kaskova ZM, Gritcenko R, Postikova SG, Ivashkin PE, Kislukhin AA, Moskvina DI, Mineev KS, Arseniev AS, Labas YuA, Yampolsky IV. Synthesis of Panal Terpenoid Core. *Synlett*, **2016**, *in press*. (IF = 2.32)



ФИБХ



«Международное признание соответствия GLP»

Мурашев А.Н. (Лаб. биологических испытаний ФИБХ РАН)

Лаборатория биологических испытаний ФИБХ РАН получила свидетельство о международном признании соответствия принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) при выполнении неклинических исследований.



SLOVAK NATIONAL ACCREDITATION SERVICE
Karloveská 63, 840 00 Bratislava 4, Slovak Republic

STATEMENT OF GLP COMPLIANCE

No. G-044

Slovak National Accreditation Service certifies

conformity with GLP according to the Act No. 67/2010 Coll., the OECD Principles of GLP and Directive 2004/10/EC of European Parliament and of the Council, in the test facility:

**Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic
Chemistry (Branch), RAS
Biological Testing Laboratory**
Prospekt Nauki 6, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia
ID Number: 1037739009110

Area of expertise: Toxicity studies, Mutagenicity studies, Analytical and Clinical Chemistry testing.

The above mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

Prof. Arkady N. Murashev, Head of Biological Testing Laboratory, is the statutory body of the test facility, who manages and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 16.07.2016 and is valid until 16.07.2021.

Bratislava 14.06.2016



Martin Senčák
Martin Senčák
Director

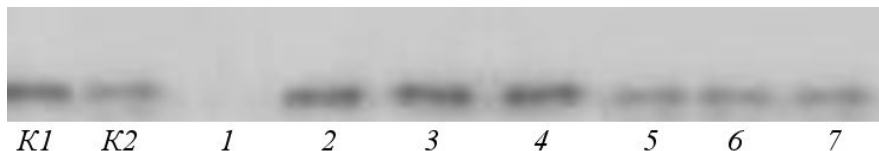


Анализ метилирования промотора 35S в трансгенных растениях каланхоэ, экспрессирующих ген антимикробного пептида цекропина P1

Лаборатория биотехнологии растений ФИБХ (Я.И. Бурьянов)

Авторы: Шевчук Т.В., Захарченко Н.С., Тарлачков С.В., Фурс О.В., Дьяченко О.В., Бурьянов Я.И.

Исследованы трансгенные растения каланхоэ перистого (*Kalanchoe pinnata* L.), экспрессирующие ген антимикробного пептида цекропина P1 (*secP1*) под контролем промотора 35S РНК вируса мозаики цветной капусты (35S) и селективный маркерный ген неомицинофосфотрансферазы II (*nptII*) под контролем промотора гена нопалинсинтазы. Проведено сравнение метилирования промотора 35S и биосинтеза цекропина P1 в трансгенных растениях в условиях их роста на среде с канамицином и без канамицина. Метилирование промотора 35S отличается низким уровнем, при этом в условиях культивирования растений на среде с канамицином наблюдается дальнейшее снижение его метилирования и повышение синтеза цекропина P1. Таким образом, активность считающегося конститутивным промотора 35S в трансгенных растениях зависит от степени его деметилирования. Полученные результаты указывают на включение генов *secP1* и *nptII* в интегрированную систему стрессоустойчивости растений. Эта работа показывает, что с помощью специфических условий культивирования растений можно регулировать синтез трансгенных антимикробных пептидов.



Вестерн блот анализ экстрактов цекропина P1 из растений каланхоэ (50мкг общего растворимого белка).

K1 - синтетический цекропин P1 (30 нг); K2 - синтетический цекропин P1 (10 нг); 1 - нетрансформированное растение; 2, 3, 4 – K^{m+}-растения; 5, 6, 7 – K^{m-}-растения.

Шевчук Т.В., Захарченко Н.С., Тарлачков С.В., Фурс О.В., Дьяченко О.В., Бурьянов Я.И. Метилирование промотора 35S в канамицин-устойчивых растениях каланхоэ (*Kalanchoe pinnata* L.), экспрессирующих трансген антимикробного пептида цекропина P1 // Биохимия, 2016, т. 81, с. 1218-1223



Лаборатория пептидных биорегуляторов (Е.В. Наволоцкая)

Синтезированы пептиды октарфин (TPLVTLFK) и его циклический аналог cyclo(TPLVTLFK), повышающие устойчивость миокарда к стрессорным воздействиям и функциональным перегрузкам:

- **Повышают сократительную активность**
- **Улучшают коронарный кровоток**
- **Снижают интенсивность перекисного окисления липидов**
- **Повышают уровень антиоксидантной защиты**
- **Нормализуют нарушения антриовентрикулярной проводимости**

Библиография

1. Некрасова Ю.Н., Золотарев Ю.А., **Наволоцкая Е.В.** Взаимодействие синтетического пептида октарфина с мембранами миокарда крысы. Биохимия (2011) **76** (12) 1659-1664.
2. Nekrasova Y.N., Zolotarev Y.A., Navolotskaya E.V. Detection of nonopioid β -endorphin receptor in the rat myocardium. J. Peptide Sci. (2012) **18** (2) 83-87.
3. Nekrasova Yu.N., Zolotarev Yu.A., Navolotskaya E.V. Synthetic peptide octarphin (TPLVTLFK) inhibits the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis through nonopioid β -endorphin receptor. Regulatory Peptides (2013) **183** 23-26.
4. Наволоцкая Е.В. Октафин – неопиоидный пептид опиоидного происхождения. Биоорган. химия (2015) **41** (5), 524-530.
5. Садовников В.Б., Зинченко Д.В., Наволоцкая Е.В. Синтетический пептид октарфин активирует растворимую гуанилатциклазу макрофагов. Биоорган. химия (2016) **42** (2) 201-204.



Трубецкая О.Е. (группа молекулярной экологии ФИБХ РАН) совместно с Трубецким О.А. (ИФПБ РАН) и Ришар К (лаб. фотохимии НЦНИ и Университета им. Б.Паскаля (Клермон-Ферран, Франция))

Обнаружение свободных аминокислот в составе фракции гуминовых веществ с номинальной молекулярной массой более 150 кДа – первое экспериментальное подтверждение существования супрамолекулярного гуминового комплекса.

Многостадийная схема (рис.1) анализа водных и почвенных гуминовых веществ (ГВ), включающая: (1) препаративное разделение исходного препарата ГВ с помощью сочетания эксклюзивной хроматографии с аналитическим электрофорезом на фракции различного размера, (2) диализ и лиофилизацию фракций, (3) аналитическую обратно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию с одновременной детекцией спектров поглощения и флуоресценции в каждой точке хроматографического профиля, позволила впервые обнаружить свободные аминокислоты тирозин и триптофан в составе фракции ГВ наибольшего размера (рис.2), обладающей высокой фитогормональной активностью. Наличие изрядного количества свободных аминокислот во фракции ГВ с номинальной молекулярной массой более 150 кДа находится в противоречии с традиционным представлением о гетерополимерной структуре ГВ. Полученные данные являются прямым экспериментальным подтверждением существования ГВ в качестве супрамолекулярного комплекса низкомолекулярных компонентов, который содержит значительное количество защищенных от внешнего воздействия свободных аминокислот. Использованный в настоящем исследовании комплексный подход, включающий последовательное применение нескольких видов хроматографии с одновременной детекцией спектров поглощения и флуоресценции с помощью фотодиодных детекторов б

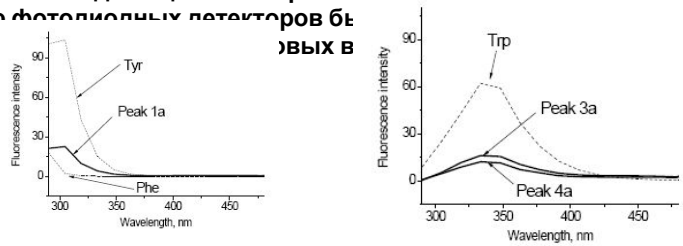
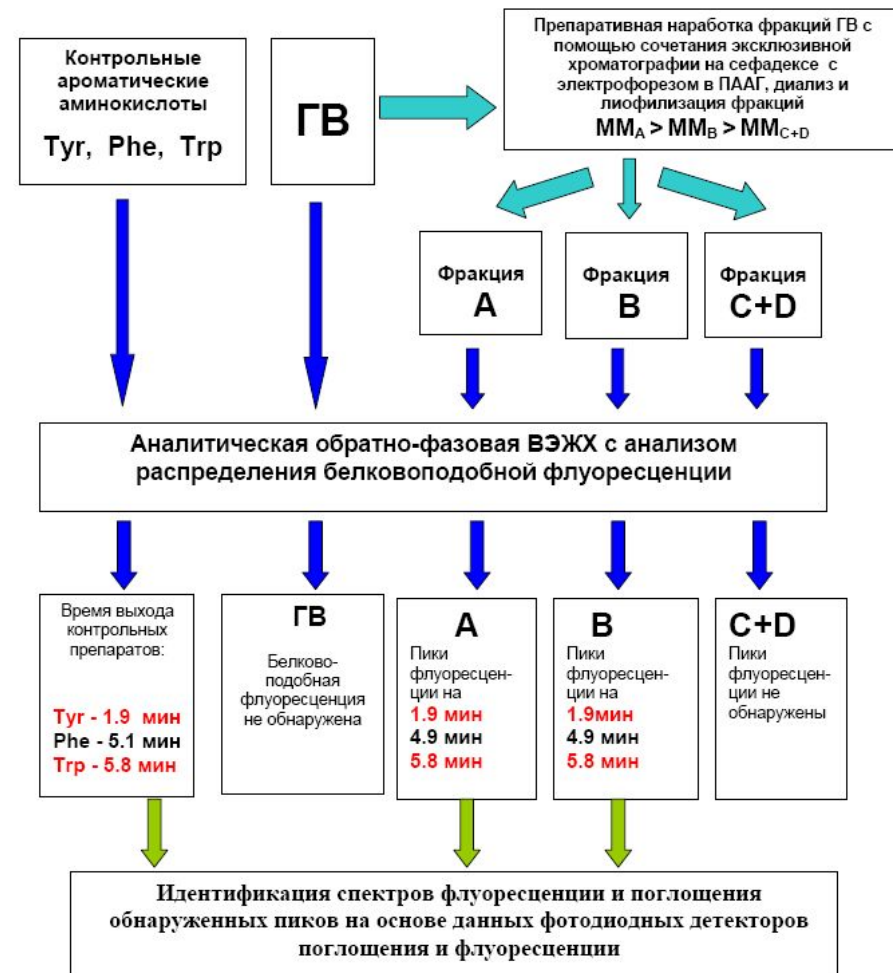


Рисунок 2. Спектры флуоресценции пиков 1а и 3а, а также их времена удерживания на колонке (1,9 и 5,8 мин, соответственно) совпадают с соответствующими параметрами свободных аминокислот тирозина и триптофана.



Идентификация спектров флуоресценции и поглощения обнаруженных пиков на основе данных фотодиодных детекторов поглощения и флуоресценции



**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)**

**Важнейшие достижения научных коллективов
Института в 2016 году**

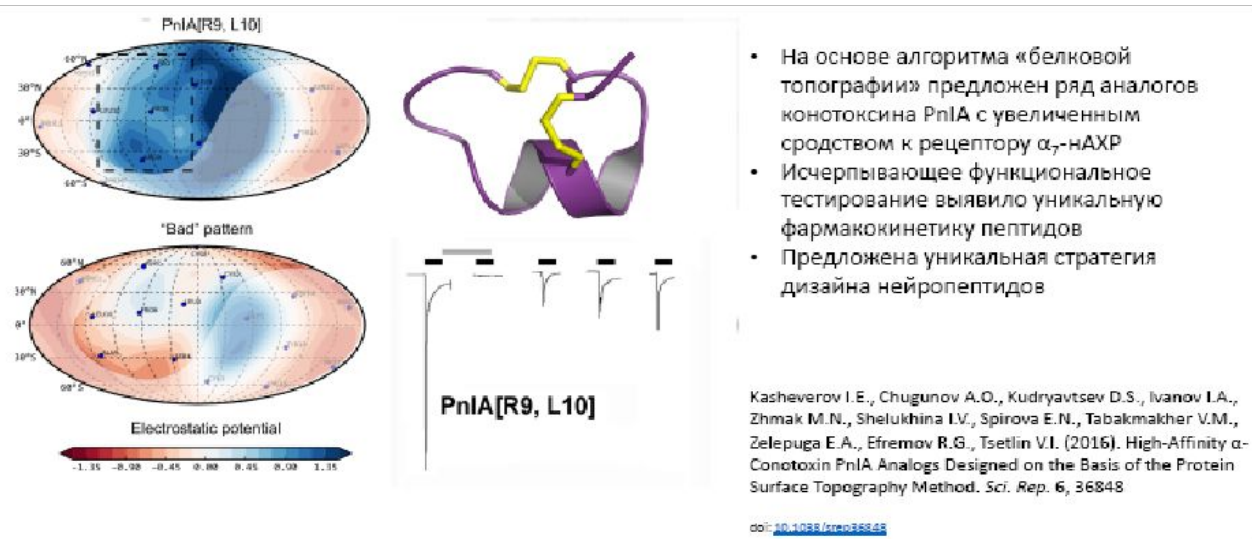
1.

Дизайн высокоаффинного аналога конотоксина PnIA на основе метода белковой топографии

Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий, *Лаборатория моделирования биомолекулярных систем, *лаборатория молекулярной токсикологии, **отдел молекулярных основ нейросигнализации

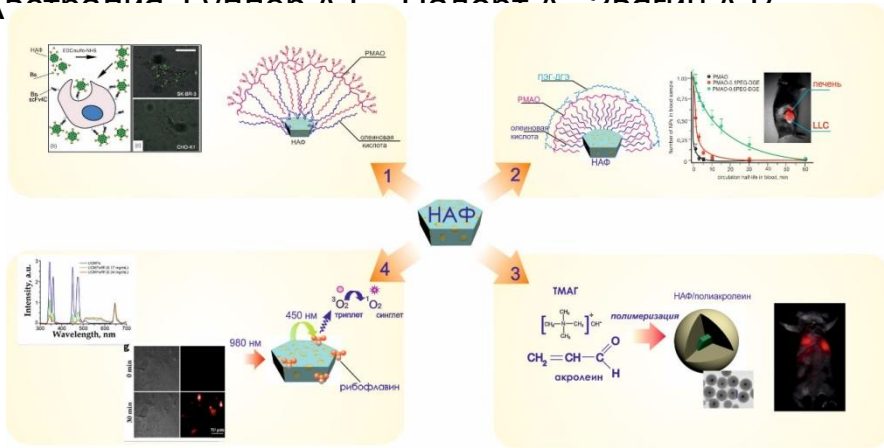
Кашеверов И.Е., *Чугунов А.О., Кудрявцев Д.С., Иванов И.А., Жмак Н.М., Шелухина И.В., Спирова Е.Н., Табакмахер В.М., Зелепуга Е.А., *Ефремов Р.Г., Цетлин В.И.

Некоторое время назад мы предложили компьютерный алгоритм белковой топографии, применение которого позволило объяснить селективное действие α -нейротоксинов из яда скорпионов на потенциал-чувствительные натриевые каналы насекомых и млекопитающих. В этой работе (2016 года) мы применили описанный принцип — белковую топографию — для дизайна мутантной формы конотоксина PnIA, которая обладает самым высоким на сегодняшний день сродством к ацетилхолиновому рецептору никотинового типа ($\alpha 7$ -nAChR). Основой для этого дизайна стал массив экспериментально полученных данных по активности различных конотоксинов по отношению к $\alpha 7$ -nAChR, наработанный в Отделе молекулярных основ нейросигнализации. В этом же отделе проведено исчерпывающее функциональное тестирование предложенных аналогов PnIA, что вместе с применением компьютерного моделирования стало предпосылкой для успешного дизайна новых пептидов. В перспективе, подобный подход позволит создавать нейропептиды с требуемыми свойствами, которые найдут применение в исследованиях рецепторов и в медицине.

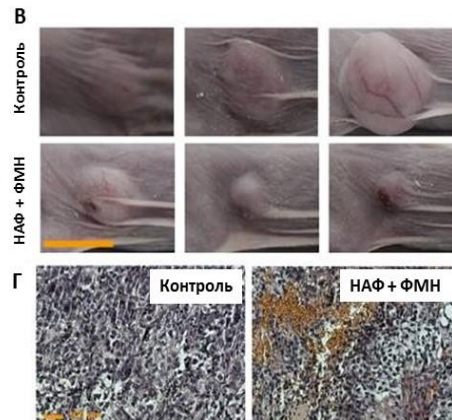
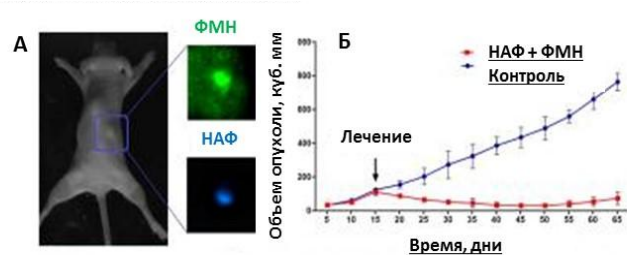


Конструирование соединений направленного действия для диагностики и терапии социально значимых заболеваний

Лаборатория молекулярной иммунологии ИБХ РАН, Миронова К.Е., Гребеник Е.А. Деев С.М.,
Лаборатория полимеров для биологии ИБХ РАН, Генералова А.Н., Зубов В.П. совместно с ФНИЦ
«Кристаллография и фотоника» РАН, Хайдуков Е.В., Семчишен В.А., Нечаев А.В., Рочева В.В., Панченко
В.Я. РОНЦ им. Н.Н. Блохина Хоченков Д.А., Шолина Н.В., Степанова Е.В. Университет Маккуори,
Австралия, Бувар А.Б., Царев А.В., Зарин А.В.



2. Разработка фундаментальных принципов конструирования multifunctional соединений направленного действия для диагностики и терапии социально значимых заболеваний



3.

Новые технологии активации и визуализации молекулярных объектов и событий в нервной системе

Лаборатория молекулярных технологий, Белоусов В.В., Ермакова Ю.Г., Билан Д.С., Кельмансон И.В., Богданова Ю.А., Шохина А.Г.

Лаборатория геномики адаптивного иммунитета, Староверов Д.Б.

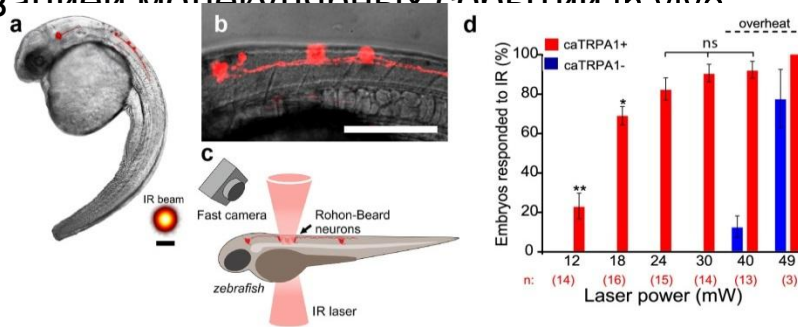
Группа молекулярных инструментов для нейробиологии, А.И. Кузьменков, Е.В. Гришин, А.А. Василевский

Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул, А.В. Феофанов

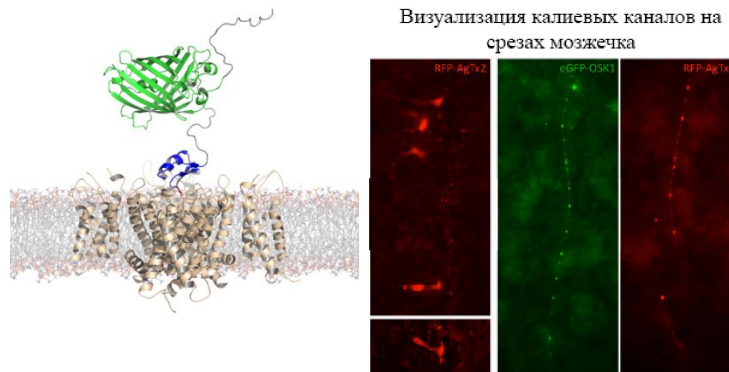
Группа нанобиоинженерии, К.С. Кудряшова, О.В. Некрасова

Лаборатория молекулярной токсикологии, И.В. Шелухина

1. Термооптогенетические технологии стимуляции нервной системы, сопряженные с визуализацией молекулярных событий *in vivo*



2. Биомолекулярные инструменты для визуализации ионных каналов



4.

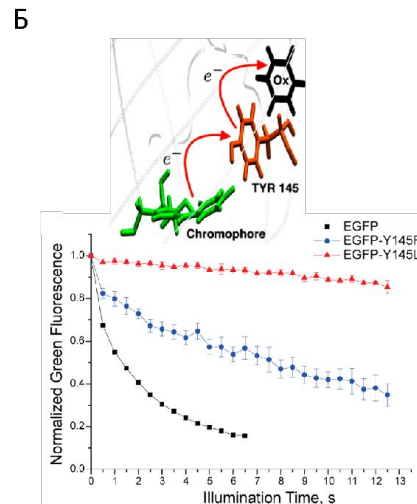
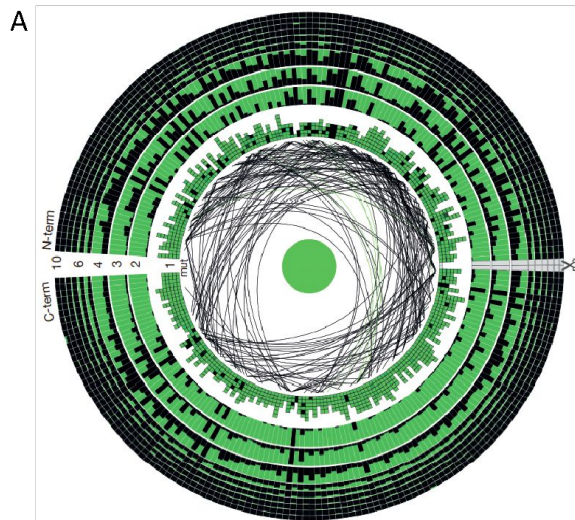
Глубокий структурно-функциональный анализ влияния аминокислотных замен на фотофизические свойства зеленых флуоресцентных белков

Лаборатория биофотоники, Саркисян К.С., Мишин А.С., Божанова Н.Г., Богданов А.М., Лукьянов К.А.

Лаборатория геномики адаптивного иммунитета, Болотин Д.А., Путинцева Е.В., Егоров Е.В., Чудаков Д.М.

Группа синтеза природных соединений, Баранов М.С.

Лаборатория сравнительной и функциональной геномики, Мамедов И.З.

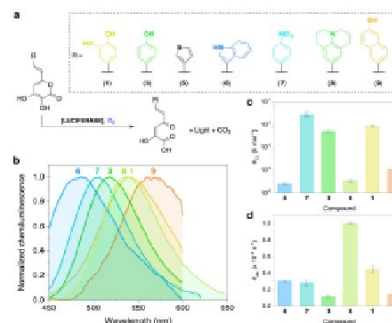
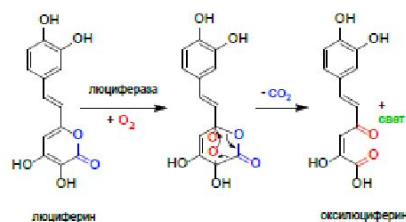


Новый механизм биolumинесценции высших грибов и стереоселективный синтез углеродного скелета панала – терпеноида из биolumинесцентных грибов

Panellus stipticus

Изучен механизм биolumинесценции высших грибов
(группа синтеза природных соединений, Ямпольский И.В.)

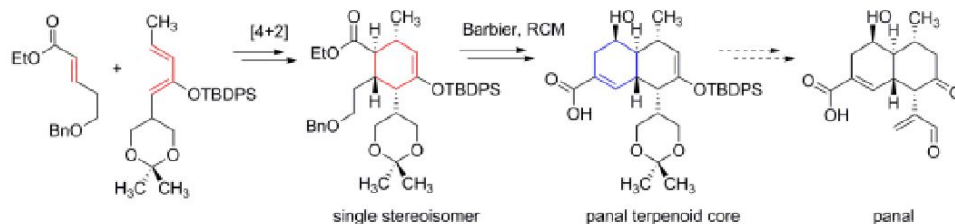
1.В.



Впервые определена структура оксилуциферина высших грибов. Предложен уникальный механизм биolumинесценции, включающий в себя отщепление молекулы углекислого газа по схеме ретро-[4+2]-циклоприсоединения. Механизм подтвержден экспериментами с O-18. Также получен ряд аналогов люциферина грибов, обладающих отличающимся спектром биolumинесценции.

1. Kaskova ZM, Dörr FA, Petushkov VN, Purtov KV, Tsarkova AS, Rodionova NS, Mineev KS, Guglya EB, Kotlobay A, Baleeva NS, Baranov MS, Arseniev AS, Gitelson II, Lukyanov S, Suzuki Y, Kanie S, Pinto E, Di Mascio P, Waldenmaier HE, Pereira TA, Carvalho RP, Oliveira AG, Oba Y, Bastos EL, Stevani CV, and Yampolsky IV. Mechanism and Color Modulation of Fungal Bioluminescence. 2016, *submitted*.
2. Tsarkova AS, Kaskova ZM, Yampolsky IV. A Tale Of Two Luciferins: Fungal and Earthworm New Bioluminescent Systems. *Acc. Chem. Res.* 2016, *49* (11), 2372–2380. (IF 22)
3. Kaskova ZM, Tsarkova AS, Yampolsky IV. 1001 lights: luciferins, luciferases, their mechanisms of action and applications in chemical analysis, biology and medicine. *Chem. Soc. Rev.* 2016, *45*, 6048–6077. (IF 34)

Осуществлен полный синтез терпенового ядра паная – активного компонента
биолюминесцентных грибов *Panellus stipticus*
(группа синтеза природных соединений, Ямпольский И.В.)



Структура паная, ранее предполагаемого предшественника люциферина грибов, была определена в 1988 году Накамуры и коллегами [Nakamura H, Kishi Y, Shimomura O. *Tetrahedron* 1988, 44, 1597]. Паналь представляет собой бициклический сесквитерпен кадаланового типа. Нами был осуществлен полный синтез терпенового ядра паная с использованием реакции Дильса-Альдера, восстановления по Барбье и метатезиса в качестве ключевых превращений.

1) Baranov MS, Kaskova ZM, Gritcenko R, Postikova SG, Ivashkin PE, Kislukhin AA, Moskvina DI, Mineev KS, Arseniev AS, Labas YuA, Yampolsky IV. Synthesis of Panal Terpenoid Core. *Synlett*, 2016, *in press*. (IF = 2.32)

Секретируемый белок Noggin4 - дальнедействующий ингибитор Wnt8

Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза ИБХ, Ф.М. Ерошкин, А.М.

Нестеренко, А.В. Бородулин, Н.Ю. Мартынова, Г.В. Ермакова, Ф.К. Гиоева, Е.

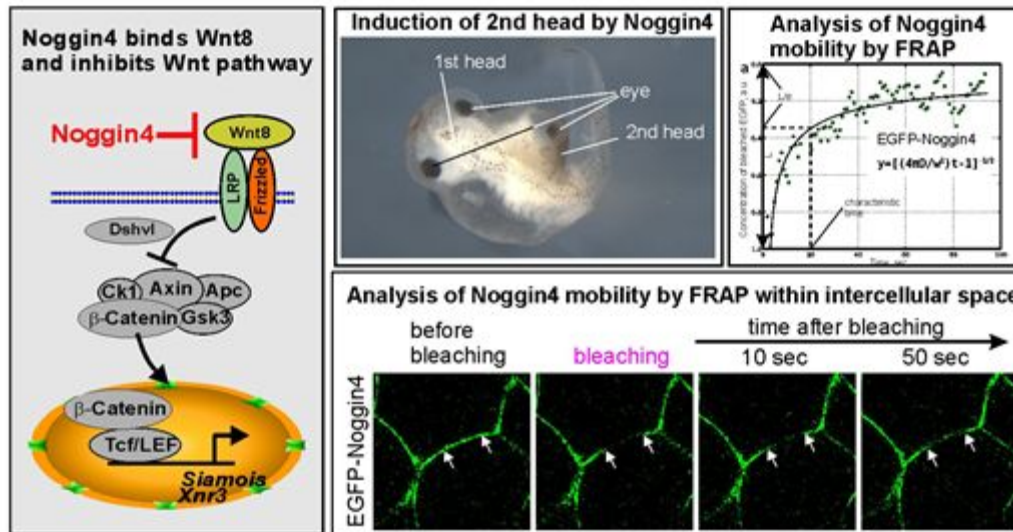
Е. Орлов, А.В. Байрамов, А.Г. Зарайский.

Лаборатория биофотоники ИБХ, К.А. Лукьянов

Лаборатория биокатализа ИБХ РАН, А.А. Белогуров

Секретируемый белок Noggin4 - дальнедействующий ингибитор Wnt8

Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза, рук. Зарайский А.Г.



Eroshkin et al., *Scientific Reports* 2016, 6:23049

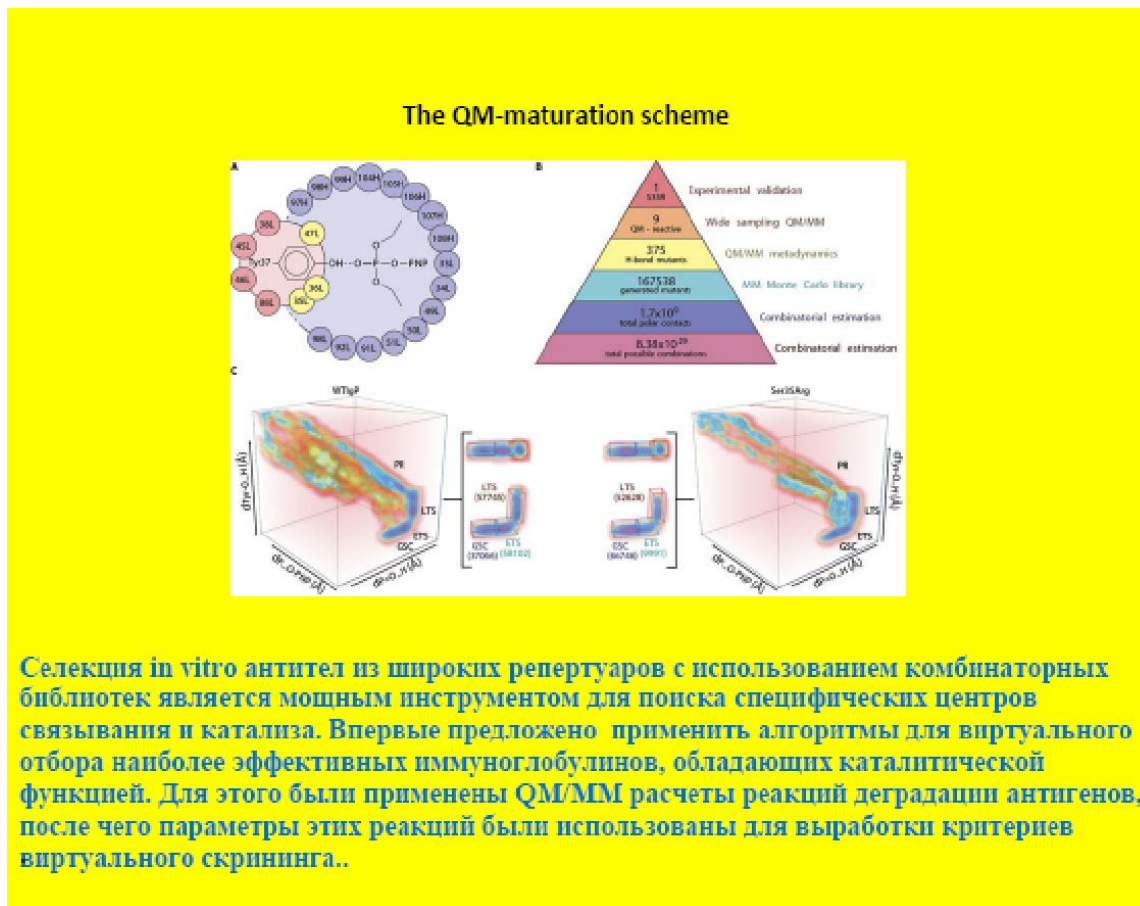
Мартынова и др., *Биоорганическая химия* 2016, 42, 375378

Nesterenko et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2015, 468, 331-336.

Концепция виртуального созревания антител на основе QM/MM расчетов реакций деградации антигенов

Группа комбинаторных методов конструирования биокатализаторов,
Смирнов И.В.

Лаборатория биокатализа, Степанова А.В., Белогуров А.А., Куркова И.Н.,
Пономаренко Н.А., Габиров А.Г.

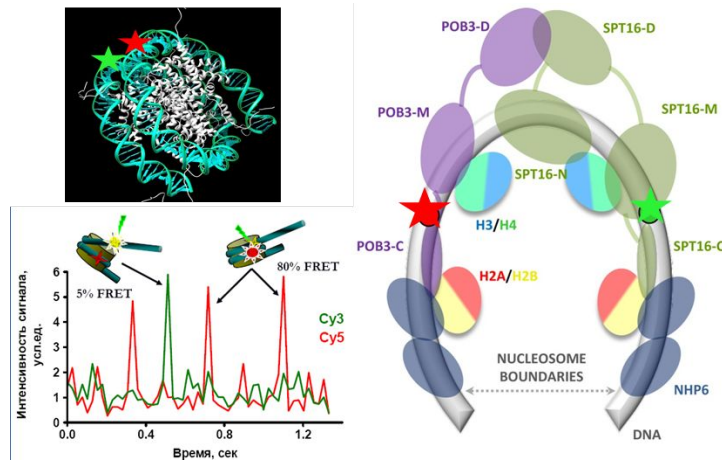


Структурная реорганизации нуклеосом под действием белкового фактора FACT

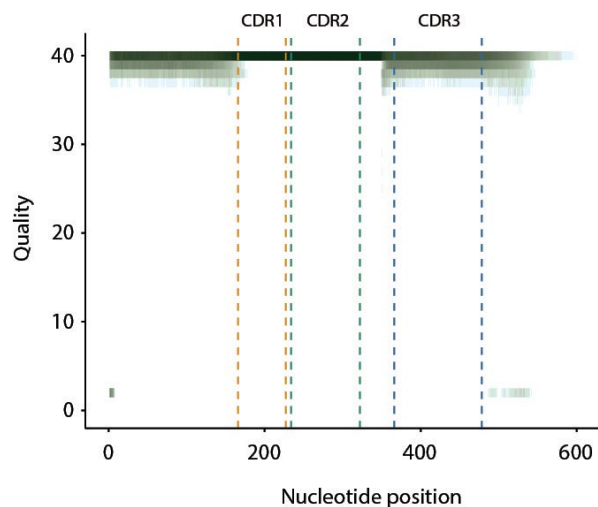
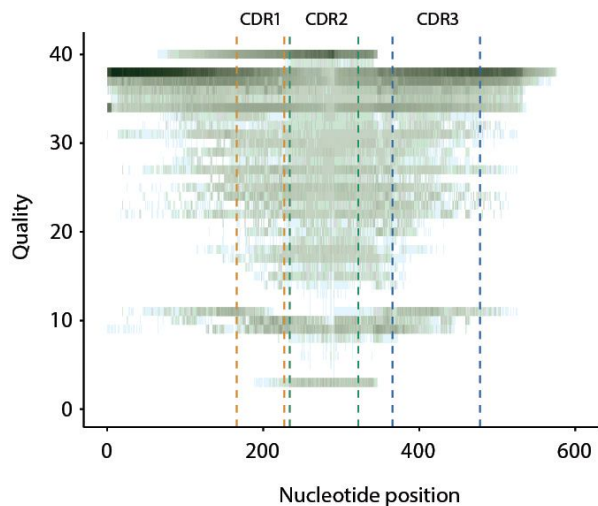
Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул, А.В. Феофанов


Отдел биоинженерии, К.С. Кудряшова, М.П.Кирпичников

Работа выполнена совместно с сотрудниками Биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова (М.Е. Валиева, Г.А. Армеев, Н.С. Герасимова, А. К. Шайтан), Института биологии гена РАН (П.Г. Георгиев), University of Utah, USA (Т. Formosa, L.L. McCullough), Fox Chase Cancer Center, USA (V.M. Studitsky, O.I. Kulaeva)



**Метод массированного безошибочного анализа репертуаров
полноразмерных переменных участков генов иммуноглобулинов**
Лаборатория геномики адаптивного иммунитета, Турчанинова МА,
Британова ОВ, Шугай М, Егоров ЕС, Киргизова В, Мерзляк ЕМ, Староверов
ДБ, Блотин ДА, Израельсон М, Чудаков ДМ
Лаборатория сравнительной и функциональной геномики, Мамедов И.З.





**АНАЛИЗ
ПУБЛИКАЦИОННО
Й АКТИВНОСТИ
ИБХ РАН
В 2016 ГОДУ**

Суммарный и индивидуальный импакт фактор публикаций ИБХ РАН в рейтинговых журналах

Наименование ОТДЕЛА / лаборатории / группы	Руководитель	Суммарный импакт-фактор	Количество штатных единиц	Индивидуальный импакт-фактор
1.1. ОТДЕЛ ПЕПТИДНО-БЕЛКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	ИВАНОВ В.Т.	105,105	53,25	1,97
1.1.1. Лаборатория химии пептидов	Иванов В.Т.	22,737	7,75	3,02
1.1.2. Лаборатория биокатализа	Габибов А.Г.	23,36	11,25	2,08
1.1.3. Лаборатория протеомики	Говорун В.М.	46,575	6,75	6,90
1.1.4. Лаборатория биофармацевтики	Дейгин В.И.	7,666	1,5	5,11
1.1.5. Лаборатория белков гормональной регуляции	Липкин В.М.	16,124	11	1,47
1.1.6. Лаборатория химии протеолитических ферментов	Румш Л.Д.	2,205	9,5	0,24
1.1.7. Лаборатория рентгеноструктурного анализа	Плетнев В.З.	2,844	5	0,57
1.2. ОТДЕЛ ИММУНОЛОГИИ	ПЕТРОВ Р.В.	58,338	30,15	1,93
1.2.1. Лаборатория клеточных взаимодействий	Сапожников А.М.	14,13	13,5	1,05
1.2.2. Лаборатория молекулярной иммунологии	Деев С.М.	38,84	11,4	3,41
1.2.3. Группа липидных модуляторов иммунитета	Молотковская И.М.	5,421	5	1,08
1.3. ОТДЕЛ СТРУКТУРНОЙ БИОЛОГИИ	АРСЕНЬЕВ А.С.	132,306	22,75	5,82
1.3.1. Лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии	Арсеньев А.С.	26,279	13	2,02
1.3.2. Лаборатория моделирования биомолекулярных систем	Ефремов Р.Г.	38,111	5,25	7,26
1.3.3. Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул	Феофанов А.В.	77,021	4	19,26
1.4. ОТДЕЛ ГЕНОМИКИ И ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	ЛУКЬЯНОВ С.А.	246,788	39,95	6,18
1.4.1. Лаборатория структуры и функции генов человека	Свердлов Е.Д.	28,106	20,75	1,35
1.4.2. Лаборатория сравнительной и функциональной геномики +	Лебедев Ю.Б.	74,749	4	18,69

Суммарный и индивидуальный импакт фактор публикаций ИБХ РАН в рейтинговых журналах

Наименование ОТДЕЛА / лаборатории / группы	Руководитель	Суммарный импакт-фактор	Количество штатных единиц	Индивидуальный импакт-фактор
1.4.3. Лаборатория биофотоники	Лукьянов К.А.	121,255	5,5	22,05
1.4.4. Лаборатория геномики адаптивного иммунитета	Чудаков Д.М.	123,569	4,5	27,46
1.4.5. Группа геномного анализа сигнальных систем клетки	Буздин А.А.	27,18	5	5,44
1.5. ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОБИОЛОГИИ	ЗАВРИЕВ С.К.	47,986	20,5	2,34
1.5.1. Лаборатория нейрорецепторов и нейрорегуляторов	Козлов С.А.	25,941	10,75	2,41
1.5.2. Лаборатория молекулярной диагностики	Завриев С.К.	20,749	8,5	2,44
1.5.3. Группа молекулярных инструментов для нейробиологии	Василевский А.А.	16,4	1	16,40
1.6. ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ НЕЙРОСИГНАЛИЗАЦИИ	ЦЕТЛИН В.И.	40,163	10	4,02
1.6.1. Лаборатория молекулярной токсинологии	Уткин Ю.Н.	11,074	5	2,214
1.6.2. Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий	Кашеверов И.Е.	23,257	4	5,817
1.7. ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ	КИРПИЧНИКОВ М.П.	58,568	19,5	3,090
1.7.1. Лаборатория инженерии белка (включая группу нанобиоинженерии)	Долгих Д.А.	57,924	19	3,05
1.8. ОТДЕЛ "УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ ЦЕНТР"	ОВЧИННИКОВА Т.В.	25,368	14	1,81
1.9. ОТДЕЛ "НАУЧНО-ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР ТЕХНОПАРК"	ЛУКЬЯНОВ С.А.	13,14	6,1	2,15
ЛАБОРАТОРИИ И ГРУППЫ				
1.10. Лаборатория полимеров для биологии	Зубов В.П.	52,322	11,5	4,55
1.11. Лаборатория биотехнологии	Мирошников А.И.	18,06	26,25	0,69
1.12. Лаборатория углеводов	Бовин Н.В.	35,976	14,5	2,48
1.13. Лаборатория химии липидов	Водовозова Е.Л.	12,817	8	1,60

Суммарный и индивидуальный импакт фактор публикаций ИБХ РАН в рейтинговых журналах

Наименование ОТДЕЛА / лаборатории / группы	Руководитель	Суммарный импакт-фактор	Количество штатных единиц	Индивидуальный импакт-фактор
1.14. Лаборатория молекулярной биоинженерии	Мирошников К.А.	58,621	5	11,72
1.15. Лаборатория оксипинов	Безуглов В.В.	3,089	5,5	0,56
1.16. Лаборатория структурной биохимии	Зацепина О.В.	10,417	5	2,08
1.17. Лаборатория изотопных методов анализа	Скоблов Ю.С.	2,43	2	1,22
1.18. Лаборатория синтетических вакцин	Вольпина О.М.	4,845	5,5	0,88
1.19. Лаборатория клеточной биологии рецепторов	Петренко А.Г.	10,743	5	2,15
1.20. Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза	Зарайский А.Г.	12,971	9	1,44
1.21. Лаборатория механизмов генной экспрессии	Шпаковский Г.В.	4,6	5,5	0,84
1.22. Лаборатория органического синтеза	Формановский А.А.	26,2	5,5	4,76
1.23. Лаборатория молекулярной биофизики	Олейников В.А.	46,395	6,75	6,87
1.24. Группа мембранных биоэнергетических систем	Шахпаронов М.И.	7,437	5	1,49
1.25. Группа экспрессии белковых факторов роста и дифференцировки	Фролова Е.И.	0,786	3,5	0,22
1.28. Группа химии хромопротеинов	Мартынов В.И.	8,03	2	4,02
1.29. Группа кросс - сшивающих ферментов	Пестов Н.Б.	5,228	1	5,228
1.31. Группа биоконъюгации	Коршун В.А.	25,00	2	12,5
1.33. Группа биологии активных форм кислорода	Белоусов В.В.	30,5	2	15,25
1.34. Группа синтеза природных соединений	Ямпольский И.В.	122,88	1,5	81,92

Суммарный и индивидуальный импакт фактор публикаций ИБХ РАН в рейтинговых журналах

Наименование ОТДЕЛА / лаборатории / группы	Руководитель	Суммарный импакт-фактор	Количество штатных единиц	Индивидуальный импакт-фактор
ФИБХ				
Ф.1. ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ	МИРОШНИКОВ А.И.			
Ф.1.1. Группа химии пептидов	Азев В.Н.	13,787	6	2,30
Ф.1.2. Группа молекулярной биотехнологии	Микулинская Г.В.	7,702	3	2,57
Ф.2. Лаборатория химии белка	Зинченко Д.В.	4,07	4	1,02
Ф.3. Лаборатория биотехнологии растений	Бурьянов Я.И.	3,221	7	0,46
Ф.4. Лаборатория биологических испытаний	Мурашев А.Н.	8,428	25,5	0,33
Ф.5. Лаборатория пептидных биорегуляторов	Наволоцкая Е.В.	3,635	2	1,82
Ф.6. Лаборатория иммунохимии	Бровко Ф.А.	5,075	10	0,51
Ф.7. Лаборатория экспрессионных систем и модификации генома растений (Биотрон)	Долгов С.В.	10,158	11,5	0,88
Ф.8. Группа молекулярной экологии	Трубецкая О.Е.	4,471	1	4,47
Ф.10. Группа лесной биотехнологии	Шестибратов К.А.	2,14	11	0,19
Ф.1. Питомник лабораторных животных»	Телегин Г.Б.	3,231	3	1,08

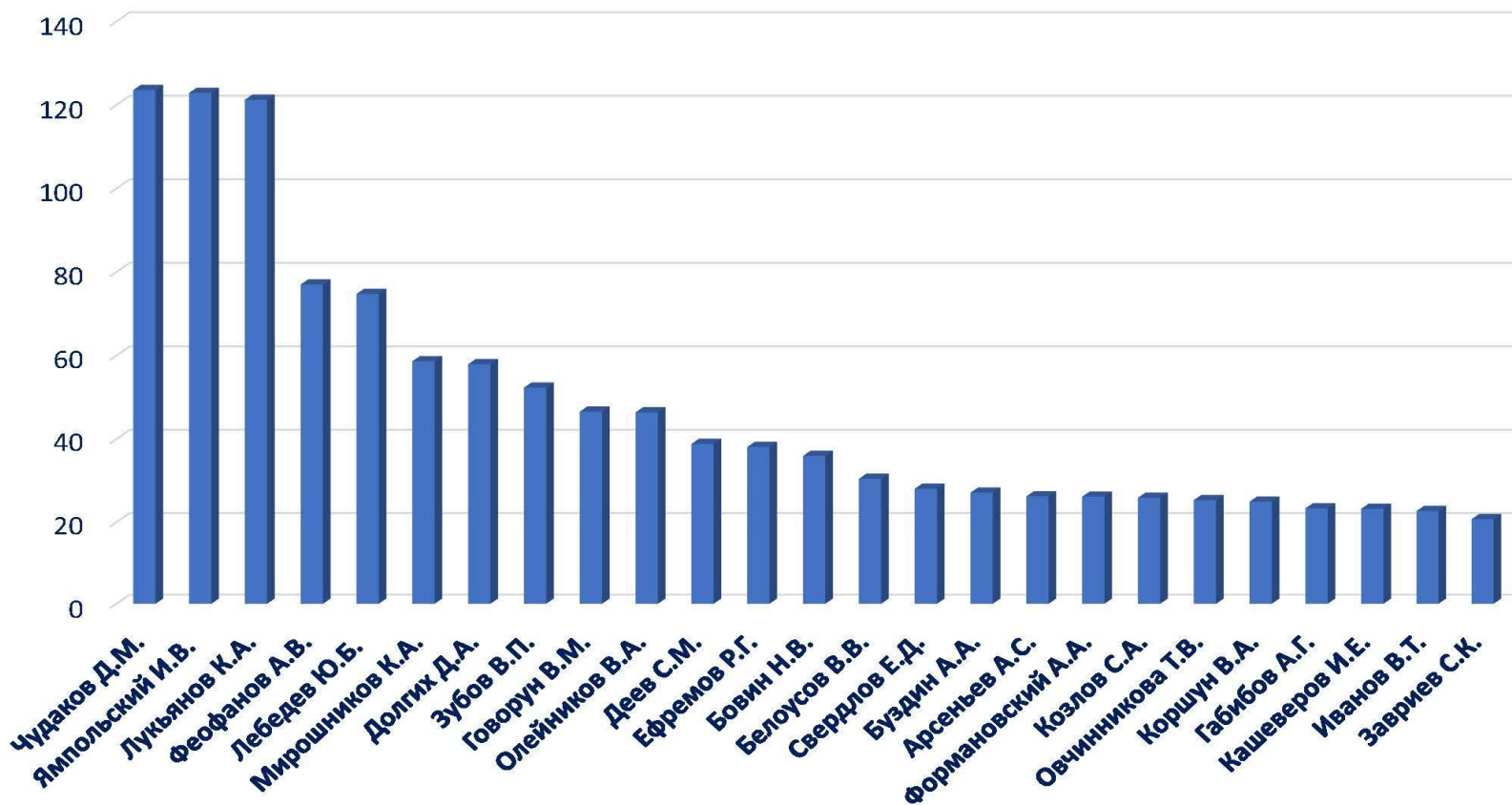
Суммарный и индивидуальный импакт фактор публикаций ИБХ РАН в рейтинговых журналах

Наименование ОТДЕЛА / лаборатории / группы	Руководитель	Суммарный импакт-фактор	Количество штатных единиц	Индивидуальный импакт-фактор
НЕ ПОДАНО СВЕДЕНИЙ				
1.26. Группа аналитической химии белка	Назимов И.В.		4	
1.27. Группа прикладных исследований пептидов и белков				
1.30. Группа экспериментальной биологии с виварием	Красильщикова М.С.		3	
1.32. Группа флуоресцентных красителей для биотехнологии	Пахомов А.А.		2	
1.35. Группа молекулярной физиологии	Деев И.Е.		1	
Ф.1.3. Группа технологии синтеза нуклеиновых кислот и их компонентов	Феофанов С.А.		2	
Ф.9. Группа биоинженерии репортерных белков	Винокуров Л.М.		3	

СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

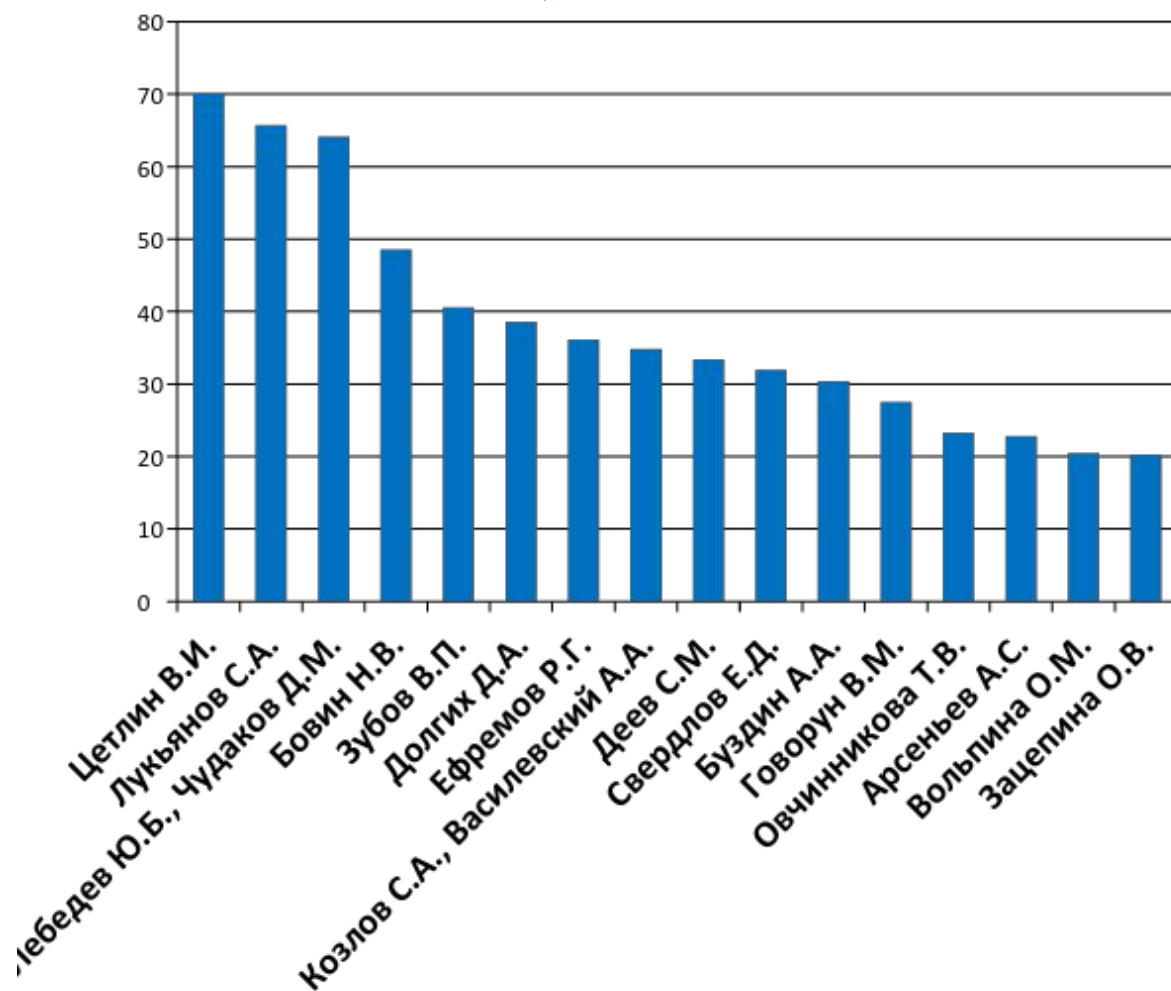


РЕЙТИНГ ЛАБОРАТОРИЙ С СУММАРНЫМ ИМПАКТ-ФАКТОРОМ ПУБЛИКАЦИЙ ВЫШЕ 20



2015

РЕЙТИНГ ПУБЛИКАЦИЙ ЛАБОРАТОРИЙ С ОБЩИМ ИФ>20

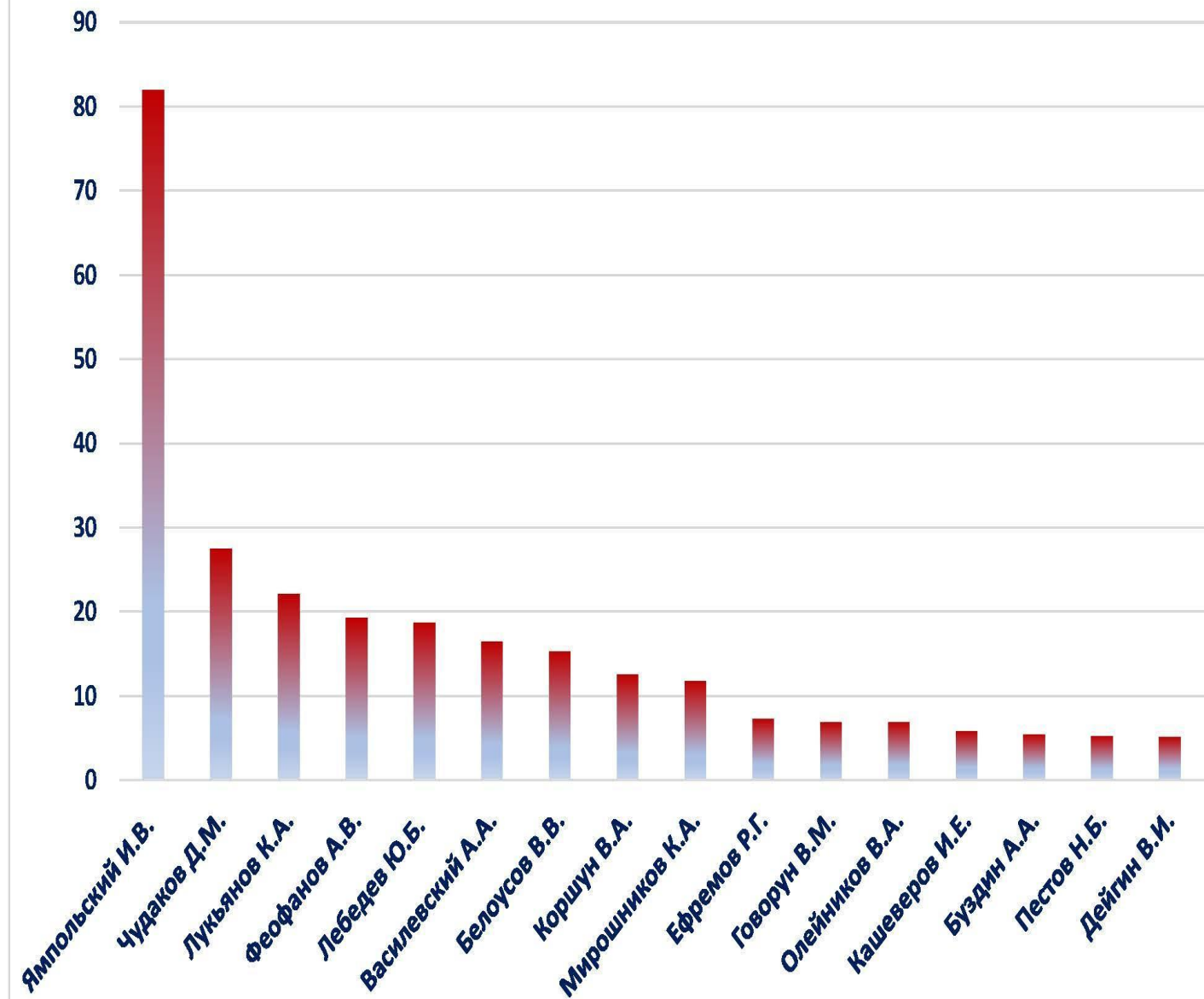


РЕЙТИНГ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН ПО ИНДИВИДУАЛЬНОМУ ИМПАКТ-ФАКТОРУ (2016)



2016

РЕЙТИНГ ЛАБОРАТОРИЙ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ИМПАКТ-ФАКТОРОМ ПУБЛИКАЦИЙ ВЫШЕ 5



Количество статей, опубликованных сотрудниками ИБХ РАН в журналах с импакт-фактором выше 5 (2016)

Журнал	Импакт фактор	Количество статей
Nature	42,35	2
Chem Rev	37,37	1
Chem Soc Rev	34,09	1
Immunity	24,08	1
Acc Chem Res	22,00	1
Nat Struct Mol Biol	13,30	1
J Am Chem Soc	13,04	1
J Clin Sight	12,58	1
Leukemia	12,10	1
Angew Chem Int Ed	11,71	1
EMBO J	10,40	2
Materials Today	9,10	2
Antioxidants & Redox Signaling	7,80	1
Nanoscale	7,76	1

Журнал	Импакт фактор	Количество статей
J Controled Release	7,71	1
Oncotarget	6,60	5
Chem Commun	6,57	1
Nature Protoc	6,34	1
Carbon	6,20	3
Mol Cell Proteomics	5,91	1
Free Radic Biol Med	5,70	1
Structure	5,62	1
Biochim Biophys Acta - Bioenergenics	5,35	1
Scientific Reports	5,23	1
J Immunol	5,22	1
J Mater Chem C	5,07	1
Neurobiology of Aging	5,01	1
Cell Cycle	5,00	2

Публикация статей в журналах с импакт-фактором выше 5 (2016) по подразделениям

Подразделение	Количество статей	Научных сотрудников
Отдел геномики и постгеномных технологий	17	39,95
Отдел структурной биологии	7	22,75
Отдел пептидно-белковых технологий	5	53,25
Отдел биоинженерии	5	19,5
Отдел иммунологии	3	30,15
Отдел молекулярных основ нейросигнализации	3	10
Отдел молекулярной нейробиологии	1	20,5
Технопарк	1	6,1
Лаборатория полимеров для биологии	3	11,5
Лаборатория молекулярной биофизики	3	6,75
Лаборатория молекулярной биоинженерии	2	5
Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза	2	9
Лаборатория химии липидов	1	8
Группа синтеза природных соединений	3	1,5
Группа биологии активных форм кислорода	4	2

**ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ
СОТРУДНИКОВ ИБХ РАН
В ЖУРНАЛАХ С ИФ ВЫШЕ 9**

2015

2016

**Опубликовано в 2015
году:**

7 статей с ИФ>9

**Суммарный ИФ по 7
статьям:**

101,456

**Опубликовано в
2016 году:**

15 статей с ИФ>9

**Суммарный ИФ по
7 статьям:**

303,97



Благодарности

Третьяк М.В.

Рогальская А.Л.

Кнорре В.Д.
