



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ИТОГИ ВЫПОЛНЕНИЯ НИР В 2022 ГОДУ



АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ



ВАДИМ ТИХОНОВИЧ ИВАНОВ
18.09.1937 – 08.04.2022



КАДРОВЫЙ СОСТАВ ГНЦ ИБХ РАН

1590 сотрудников, в т.ч.

725 научных сотрудников, включая

8 академиков РАН

10 членов-корреспондентов РАН

61 доктор наук

244 кандидата наук

264 исследователя в возрасте
до 39 лет

Академики РАН

БОГДАНОВ Алексей Алексеевич

ГАБИБОВ Александр Габирович

ДЕЕВ Сергей Михайлович

ДОНЦОВА Ольга Анатольевна

КИРПИЧНИКОВ Михаил Петрович

ЛУКЬЯНОВ Сергей Анатольевич

МИРОШНИКОВ Анатолий Иванович

ПЕТРОВ Рэм Викторович

Члены-корреспонденты РАН

БЕЛОУСОВ Всеволод Вадимович

ЗАВРИЕВ Сергей Кириакович

ЛИПКИН Валерий Михайлович

ЛУКЬЯНОВ Константин Анатольевич

МИРОШНИКОВ Константин Анатольевич

СЕМЬЯНОВ Алексей Васильевич

СМИРНОВ Иван Витальевич

ТОНЕВИЦКИЙ Александр Григорьевич

ЦЕТЛИН Виктор Ионович

ЧУДАКОВ Дмитрий Михайлович

Члены-корреспонденты РАН



БЕЛОУСОВ

Всеволод Вадимович



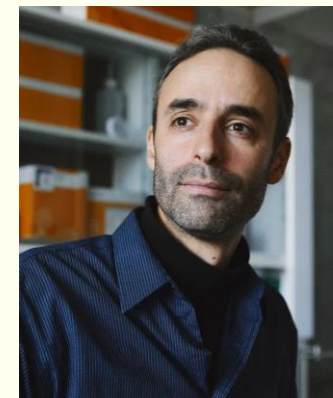
МИРОШНИКОВ

Константин Анатольевич



СМИРНОВ

Иван Витальевич



ЧУДАКОВ

Дмитрий Михайлович

Профессора РАН



БЕЛОГУРОВ

Алексей Анатольевич



БУЗДИН

Антон Александрович



В 2022 ГОДУ НАГРАЖДЕНЫ ПРАВИТЕЛЬСТВЕННЫМИ НАГРАДАМИ – МЕДАЛЬЮ ОРДЕНА "ЗА ЗАСЛУГИ ПЕРЕД ОТЕЧЕСТВОМ" II СТЕПЕНИ



ЦЕТЛИН
Виктор Ионович
*чл.-корр. РАН, д.х.н.,
зав. отделом молекулярной
нейроиммунной сигнализации*



ШАХПАРОНОВ
Михаил Иванович
*д.х.н., зав лабораторией
мембранных биоэнергетических
систем*



ОЛЕЙНИКОВ
Владимир Александрович
*д.ф.-м.н., зав. отделом
биоматериалов
и бионанотехнологий*



ОТДЕЛ ПЕПТИДНО-БЕЛКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (рук. член-корр. РАН А.Г. Тоневицкий)

ИФ 89,6

- Лаборатория биокатализа
(А.Г. Габибов)

ИФ 62,9

- Лаборатория микрофлюидных технологий для биомедицины
А.Г. Тоневицкий

ИФ 96,7

- Лаборатория белков гормональной регуляции
(А.А. Белогуров)

ИФ 68,2

- Лаборатория химии протеолитических ферментов
(И.В. Смирнов)

ИФ 29,8

- Лаборатория антибиотикорезистентности
(С.С. Терехов)

ИФ 8,2

- Группа молекулярной физиологии
(И.Е. Деев)

ИФ 20,3

- Группа экспрессии белковых факторов роста и дифференцировки (Е.И. Фролова)

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ МОДУЛЬНЫЕ CAR НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БАРНАЗЫ С БАРСТАРОМ. МОДУЛЬ НАПРАВЛЯЕТ НА ОПУХОЛЕВЫЙ АНТИГЕН ДАРПИН, СЛИТЫЙ С БАРНАЗОЙ, БАРСТАР ВХОДИТ В СОСТАВ CAR (BsCAR)

Универсальные модульные CAR на основе взаимодействия барназы с барстаром. В состав молекулы-посредника входит нацеливающая молекула на опухолевый антиген (дарпин) слитая с барназой, распознающая часть CAR представлена барстаром (BsCAR).

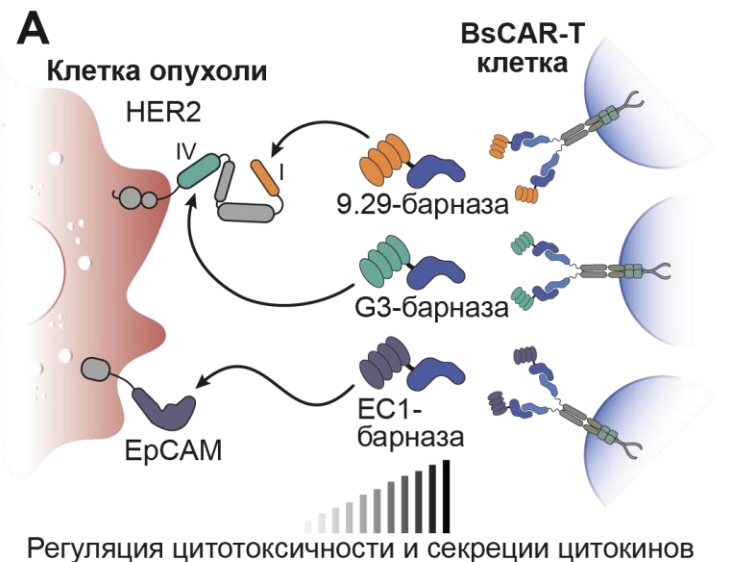
А) Специфическое связывание через молекулу-посредник опосредует дозозависимое распознавание и нацеливание BsCAR-T клеток на опухолевые клетки. Дарпин 9.29-барназа и дарпин G3-барназа направляют BsCAR T-клетки к дистальным и проксимальным к мембране внеклеточным доменам опухолевого антигена HER2 соответственно. Дарпин EC1-барназа направляет BsCAR-T клетки против EpCAM-позитивных клеток.

Б) Подтверждение дозозависимой регуляции активности *in vitro* (цитотоксический тест на клетки с гиперэкспрессией HER2).

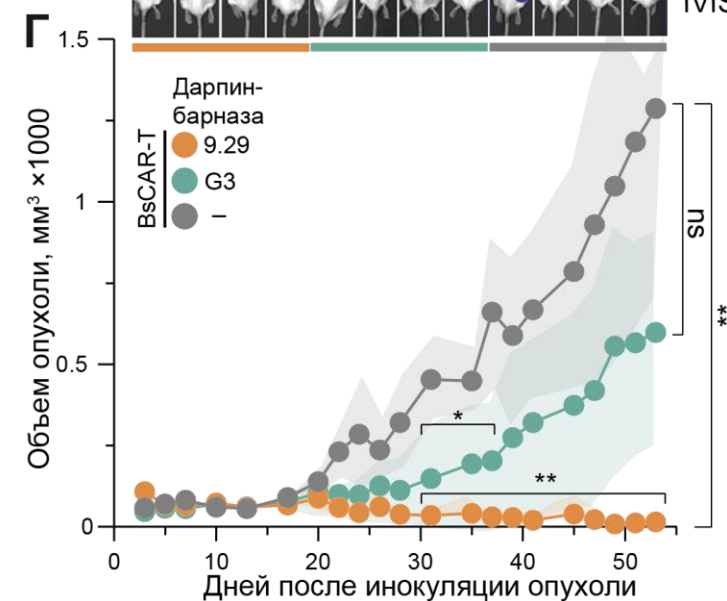
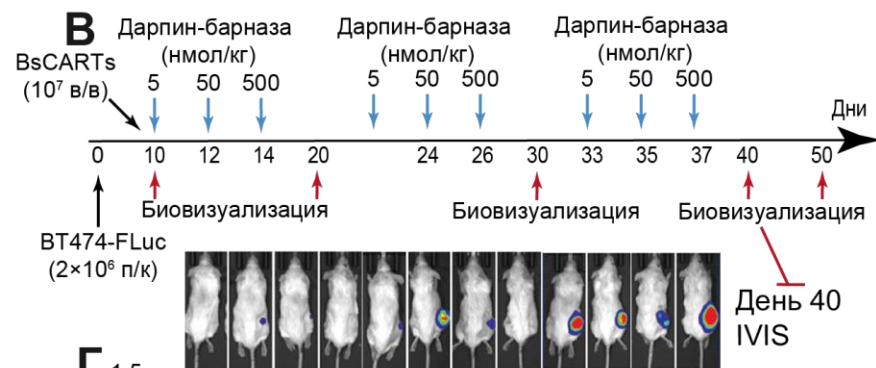
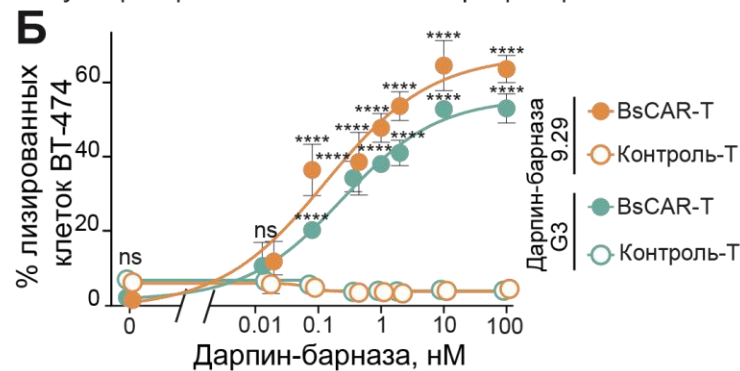
В,Г) Подтверждение работоспособности системы *in vivo*.

В: Схема лечения привитой солидной опухоли мышам NSG с помощью комбинации BsCAR-T клеток и дарпин-барназ. Всем мышам вводили CAR-T клетки, 1 группе вводили 9.29-барназу, второй G3-барназу, контрольной группе вводили PBS.

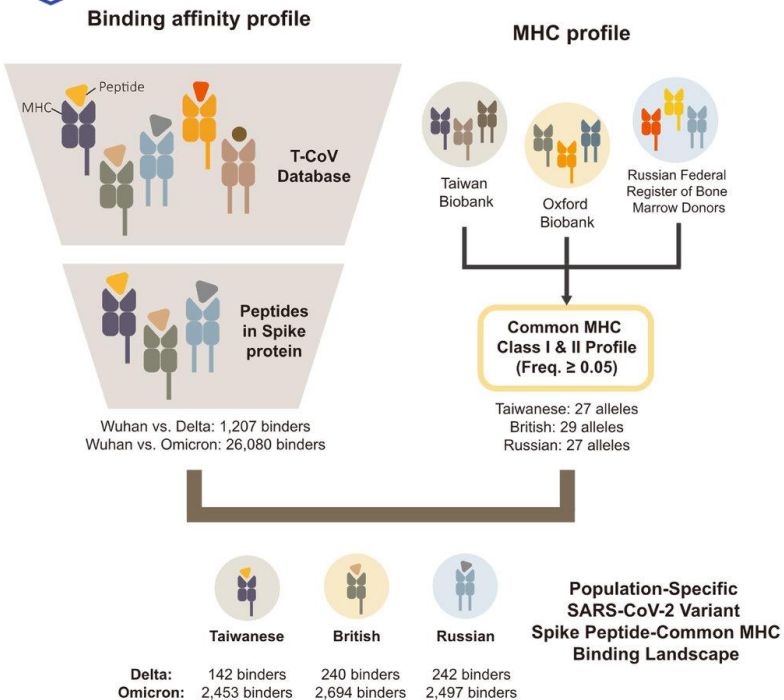
Г: Рост опухоли значительно снижала комбинация BsCAR-T-клеток и дарпин 9.29-барназы.



Регуляция цитотоксичности и секреции цитокинов



Stepanov AV et al. (2022) Switchable targeting of solid tumors by BsCAR T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=12.779, Q_{wos} 1, SJR=4.184, Q_{sjr} 1)



Иммунный ответ Т-клеток является основным фактором, определяющим эффективный клиренс SARS-CoV-2. Используя недавно разработанный биоинформационный портал T-CoV (<https://t-cov.hse.ru>), мы проанализировали особенности презентации вирусных пептидов для вариантов SARS-CoV-2 Omicron, Delta и Wuhan. Сначала мы показали отсутствие существенных различий в презентации пептидов, полученных из SARS-CoV-2, наиболее часто встречающимися аллелями HLA класса I/II и соответствующими гаплотипами HLA. Затем анализ был ограничен набором пептидов, происходящих из S-белков рассматриваемых вариантов SARS-CoV-2. Главным результатом стало разрушительное воздействие мутаций Omicron на пептид PINLVRDLPQGFSAL, который был единственным сильно связывающимся пептидом S-белка для аллеля HLA-DRB1*03:01 и некоторых соответствующих гаплотипов. В частности, мы предсказали резкое снижение аффинности связывания HLA-DRB1*03:01 и этого пептида как из-за мутаций Omicron BA.1 (делеция N211, замена L212I и вставка EPE 212-214), так и из-за мутаций Omicron BA.2 (замена V213G). Биоинформатический прогноз был экспериментально подтвержден методом ИФА с использованием соответствующих тиоредоксин-связанных пептидов и рекомбинантных молекул HLA-DR. Еще одним результатом стало значительное уменьшение количества сильно связывающихся пептидов S-белка для аллеля HLA-B*07:02 HLA класса I (как для вариантов Omicron, так и Delta). В целом, на большинство аллелей и гаплотипов HLA мутации существенно не повлияли, что свидетельствует о сохранении эффективного Т-клеточного иммунитета против вариантов Omicron и Delta. Наконец, мы внесли вариант Omicron в портал T-CoV и добавили в него функцию анализа на уровне гаплотипов.

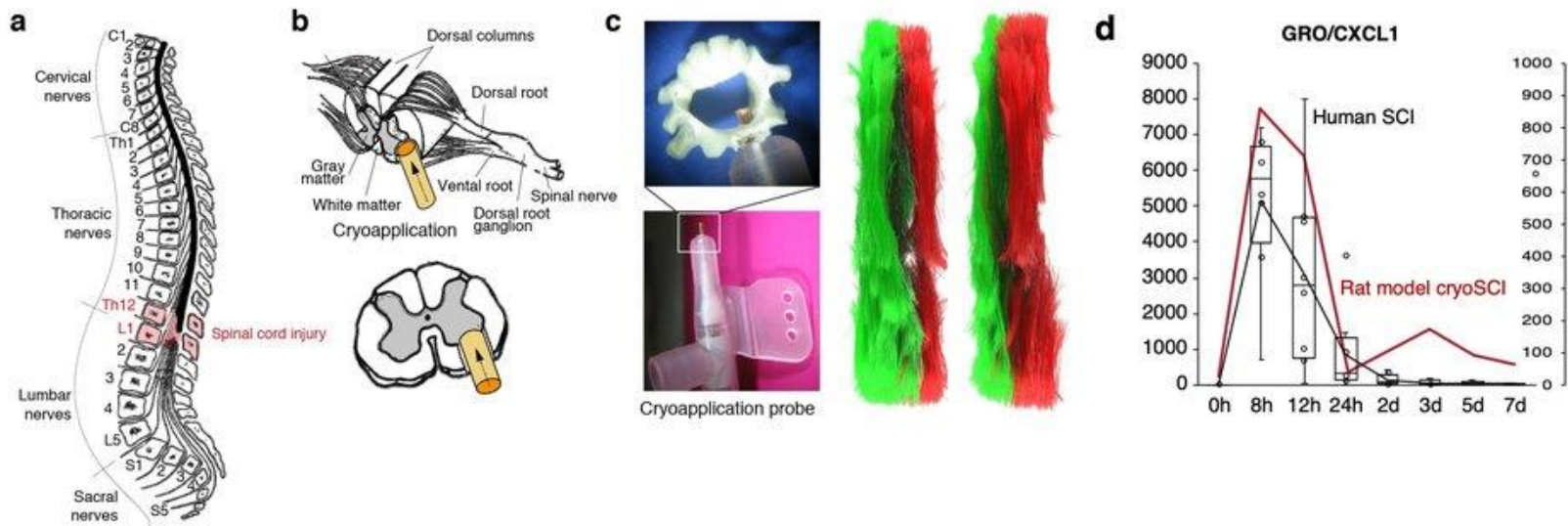
Были исследованы изменения профилей сродства связывания S-белка с HLA между штаммом Wuhan и двумя доминантными вариантами, штаммами Delta и Omicron, среди тайваньской, британской и российской популяций. Для штамма Delta сильное связывание измененных пептидов с аллелями HLA снижается во всех трех популяциях и почти исчезает в тайваньской популяции. Для штамма Omicron сильные связи в основном сохраняются для обоих классов HLA и в тайваньской и британской популяциях, с небольшим снижением HLA класса II в тайваньской (1,4%), в то время как в российской популяции сохраняется относительно высокая доля сильных связей для обоих классов HLA.

1. Chen LC et al. (2022) On the peptide binding affinity changes in population-specific HLA repertoires to the SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron. *J Autoimmun* (IF=14.511, $Q_{wos}1$, SJR=2.751, $Q_{sjr}1$)
2. Titov A et al. (2022) Immunogenic epitope panel for accurate detection of non-cross-reactive T cell response to SARS-CoV-2. *JCI Insight* (IF=9.484, $Q_{wos}1$, SJR=3.64, $Q_{sjr}1$)
3. Nersisyan S et al. (2022) Alterations in SARS-CoV-2 Omicron and Delta peptides presentation by HLA molecules. *Peer J* (IF=3.061, $Q_{wos}2$, SJR=0.766, $Q_{sjr}1$)
4. Nersisyan S et al. (2022) T-CoV: a comprehensive portal of HLA-peptide interactions affected by SARS-CoV-2 mutations. *Nucleic Acids Res* (IF=19.16, $Q_{wos}1$, SJR=8.241, $Q_{sjr}1$)

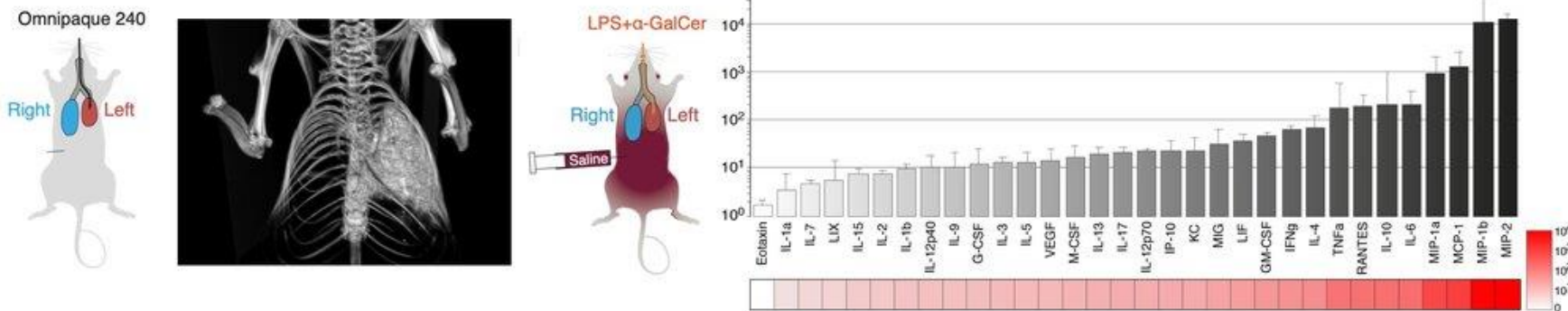
- Продемонстрирована схожая картина развития цитокинового шторма при модельной криотравме спинного мозга, оперативном вмешательстве при удалении интрамедуллярных опухолей человека и ARDS.
- Показан терапевтический потенциал антицитокиновых/хемокиновых моноклональных антител и низкомолекулярных блокаторов ("second medical use") при данных системных нарушениях гомеостаза.

- Chernov AS et al. (2022) A new mouse unilateral model of diffuse alveolar damage of the lung. *Inflamm Res* (IF=6.986, $Q_{wos}2$, SJR=1.332, $Q_{sjr}1$)
- Telegin GB et al. (2022) Plasma Cytokines Level and Spinal Cord MRI Predict Clinical Outcome in a Rat Glial Scar Cryoinjury Model. *Biomedicines* (IF=4.757, $Q_{wos}2$, SJR=0.874, $Q_{sjr}1$)

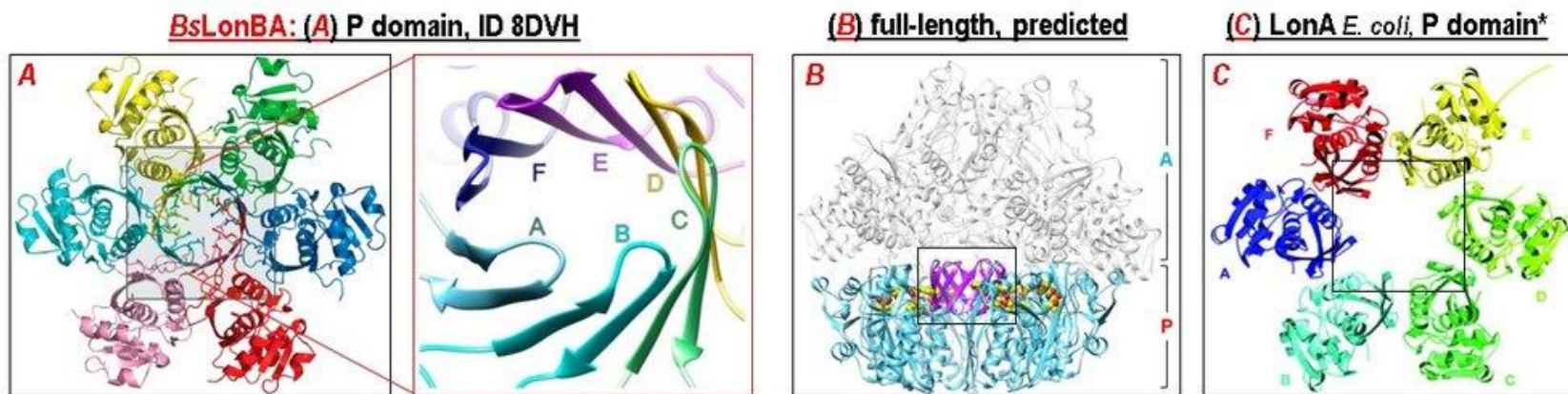
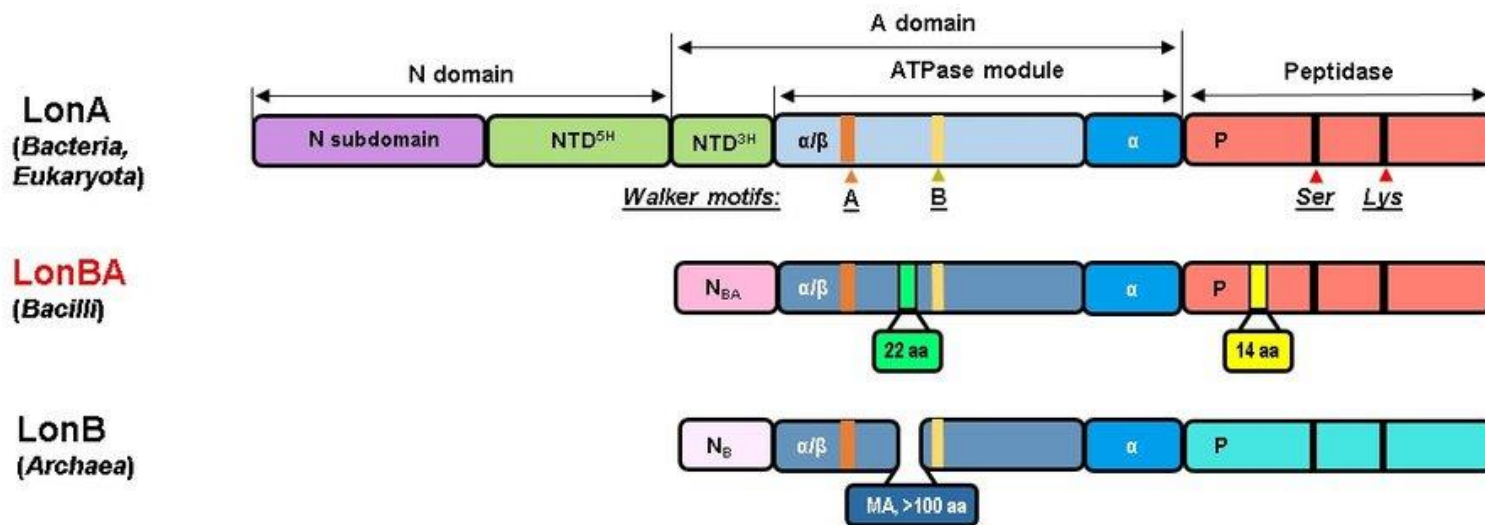
Spinal cord injury (SCI)



Acute Respiratory Distress Syndrome



НОВОЕ ПОДСЕМЕЙСТВО АТР-ЗАВИСИМЫХ LON-ПРОТЕАЗ. УНИКАЛЬНАЯ СТРУКТУРА ПЕПТИДАЗНОГО ДОМЕНА LonBA-ПРОТЕАЗЫ ИЗ *BACILLUS SUBTILIS*

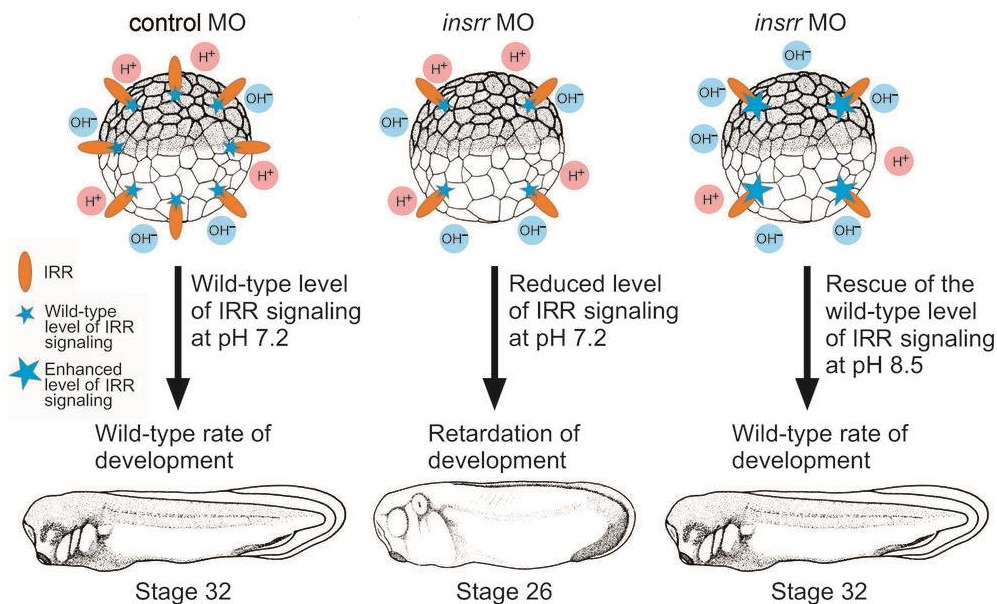


Gustchina A et al. (2022) Unique Structural Fold of LonBA Protease from *Bacillus subtilis*, a Member of a Newly Identified Subfamily of Lon Proteases. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} =1, SJR=1.176, Q_{sjr} =1)

АТР-зависимые Lon-протеазы, ключевые участники системы контроля качества клеточного протеома, преимущественно представлены ферментами подсемейств LonA и LonB.

- В бактериях отдела фирмикут обнаружена группа «гибридных» ферментов (LonBA), у которых АТРазный (А) и протеазный (Р) компоненты подобны А- и Р-компонентам разных базовых подсемейств.
- Рентгеноструктурным анализом на примере LonBA из *Bacillus subtilis* (BsLonBA) установлено, что деградационная камера Р-домена ферментов нового подсемейства включает уникальную β-структурированную бочкообразную вставку.
- Предсказана структура полноразмерной BsLonBA, которая основана на совмещении 3D-структуры Р-домена и модельной структуры А-компонента, построенной с помощью программы AlphaFold2.
- Выдвинуто предположение о возможных особенностях функционирования LonBA-протеаз.

Рецептор, подобный рецептору инсулина (IRR), кодируемый геном *insrr*, является третьим членом семейства рецептора инсулина, включающего также рецептор инсулина (IR) и рецептор инсулино-подобного фактора роста (IGF-1R). IRR – сенсор внеклеточный щелочной среды. У мышей *insrr* экспрессируется только в небольших популяциях клеток в специфических тканях, содержащих экстракорпоральные жидкости, pH которых может сильно варьироваться как в кислую, так и в щелочную область. Ранее было установлено, что IRR регулирует вывод избытка бикарбоната в почках. Однако физиологическая роль рецептора IRR во время эмбриогенеза *Xenopus laevis* была неизвестна, хотя ген *insrr* имеет сильную экспрессию у зародышей лягушки.



Мы исследовали функцию IRR во время развития шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* посредством морфолино-опосредованного селективного нокадауна *insrr*.

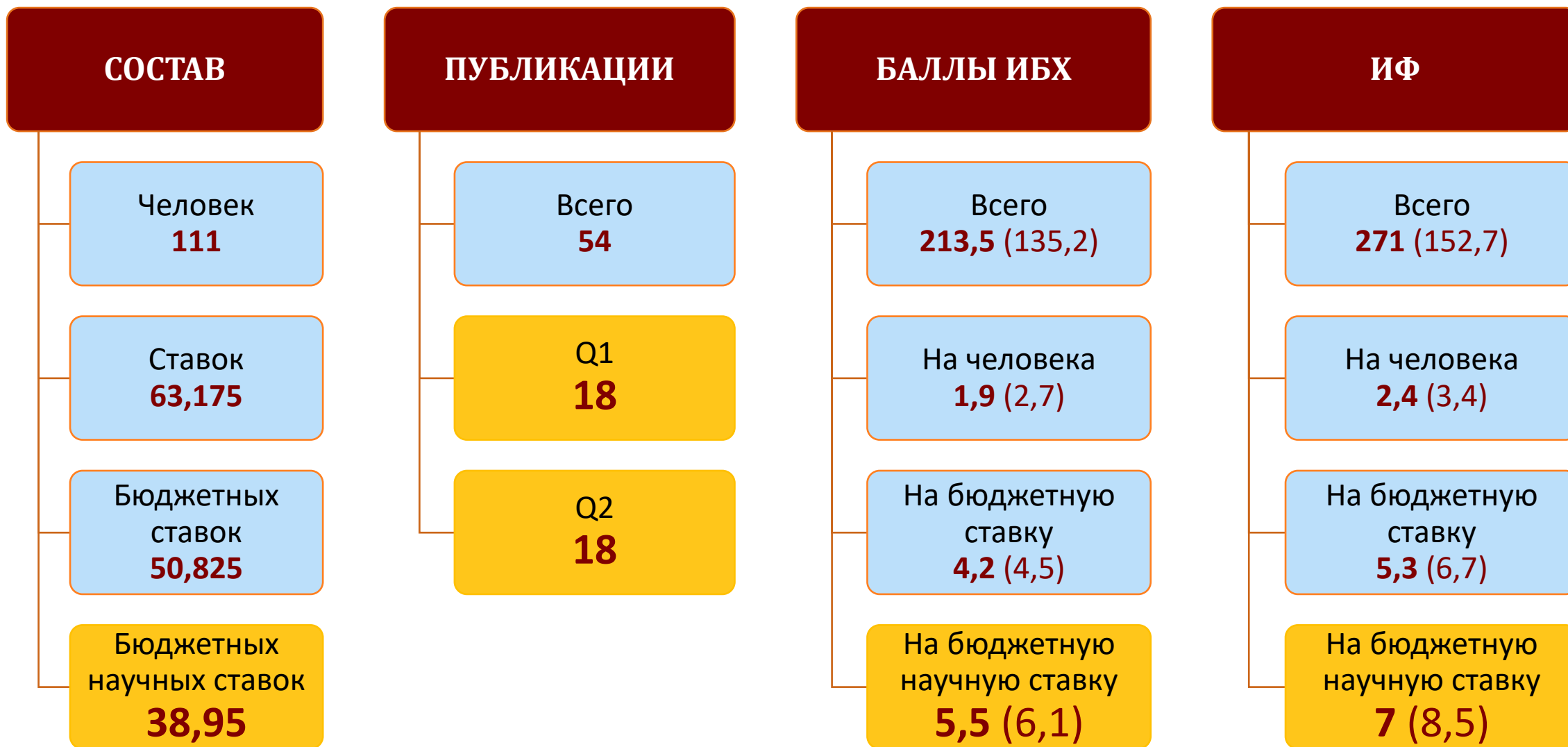
- Было продемонстрировано, что снижение экспрессии *insrr* приводит к задержке развития эмбрионов, которая может быть восстановлена инкубацией эмбрионов в щелочной среде с pH 8.5.
- Секвенирование транскриптома эмбрионов на стадии средней нейрулы показало, что подавление *insrr* вызывает общий сдвиг экспрессии в сторону генов, специфично экспрессирующихся до и в начале гаструляции. В то же время обработка щелочью частично восстанавливала экспрессию нейруло-специфических генов.

Также для выявления роли рецептора IRR в эмбриогенезе мы провели эксперименты по оценке развития преимплантационных эмбрионов мышей дикого типа и мышей, нокаутных по гену *insrr*, с использованием MEA-теста (mouse embryo assay). Оценку развития осуществляли с помощью индекса выхода бластоцист – процента образования бластоцист от общего количества извлеченных зигот.

- Выход бластоцист у нокаутных животных оказался значительно ниже, чем у животных дикого типа, 6.7% от общего количества извлеченных клеток у нокаутных животных и 43.8% у животных дикого типа.
- Отличалось и количество извлеченных зигот у мышей дикого типа и нокаутных по гену *insrr*. В среднем, количество извлеченных зигот из одной самки составило 18.9 зигот для мышей дикого типа, и 11.8 зигот для нокаутных по *insrr* мышей.

Полученные нами результаты указывают на важную роль рецепторной тирозинкиназы IRR в эмбриональном развитии позвоночных.

1. Korotkova DD et al. (2022) Insulin Receptor-Related Receptor Regulates the Rate of Early Development in *Xenopus laevis*. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)
2. Gantsova EA et al. (2022) Analysis of the Development of *insrr* Knockout Mouse Preimplantation Embryos. *Russ J Dev Biol* (IF=0.744, Q_{wos} 4, SJR=0, Q_{sjr} 0)





ОТДЕЛ ИММУНОЛОГИИ (рук. академик Р.В. Петров)

ИФ 101,2

- Лаборатория клеточных взаимодействий
А.М. Сапожников

ИФ 251,1

- Лаборатория молекулярной иммунологии
С.М. Деев

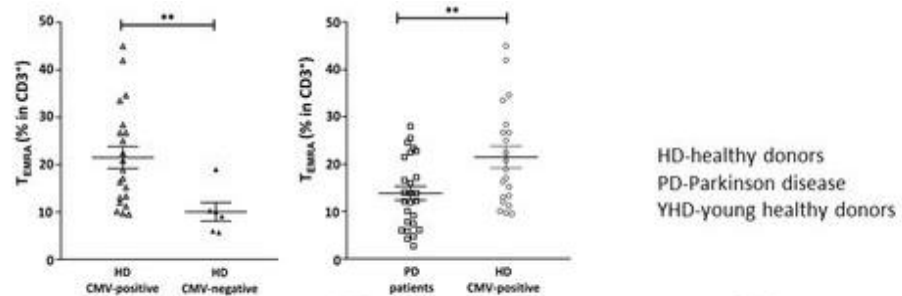
ИФ 30,7

- Лаборатория молекулярной тераностики
В.И. Мартынов

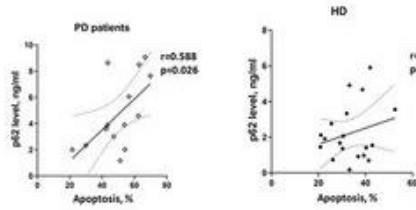
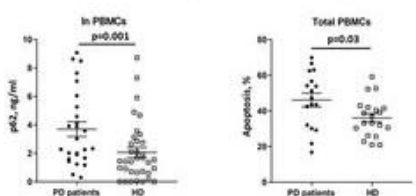
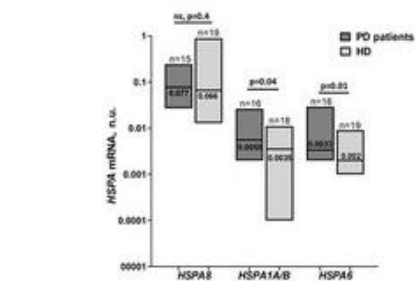
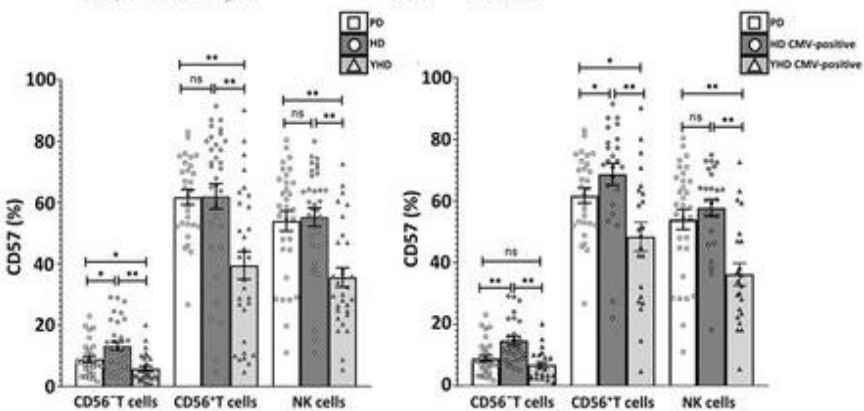
ИФ 97,6

- Группа онконанотехнологий
А.В. Звягин

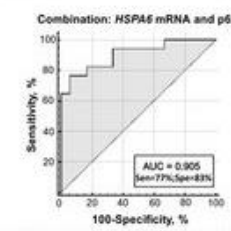
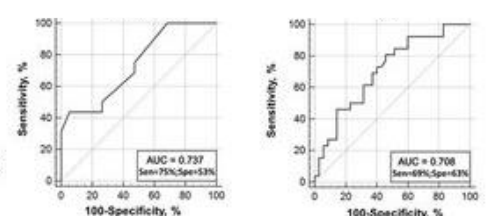
БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА СОПРОВОЖДАЕТСЯ СНИЖЕНИЕМ СТАРЕНИЯ Т-КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ ЦМВ, А ТАКЖЕ ИЗМЕНЕНИЯМИ СИСТЕМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПРОТЕОСТАЗА: БЕЛКОВ HSP70 И БЕЛКА АУТОФАГИИ p62



HD-healthy donors
PD-Parkinson disease
YHD-young healthy donors

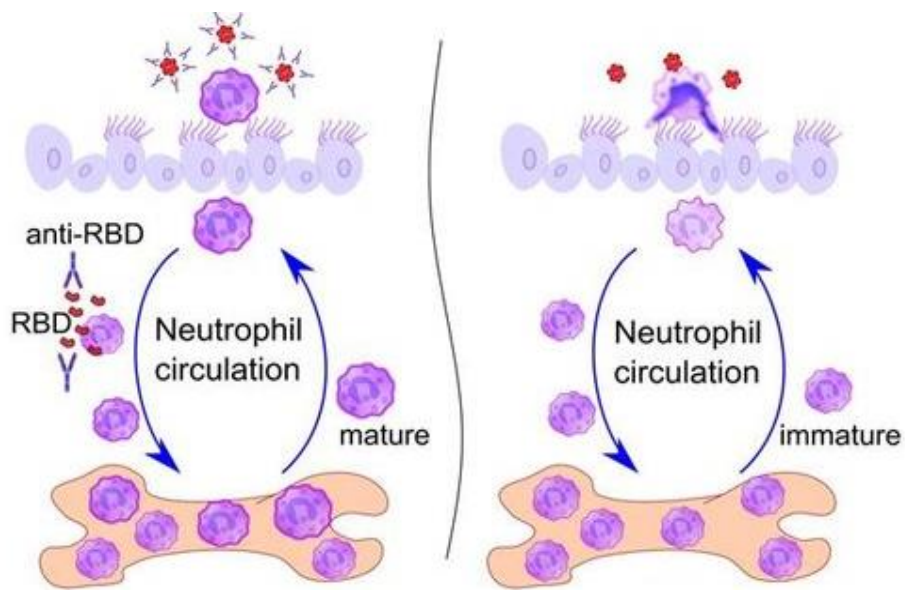


- Vavilova JD et al. (2022) Alterations in Proteostasis System Components in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Parkinson Disease: Focusing on the HSP70 and p62 Levels. *Biomolecules* (IF=6.064, $Q_{wos}2$, $SJR=1.019$, $Q_{sjr}2$)
- Vavilova JD et al. (2021) Reduced Immunosenescence of Peripheral Blood T Cells in Parkinson's Disease with CMV Infection Background. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, $SJR=1.176$, $Q_{sjr}1$)



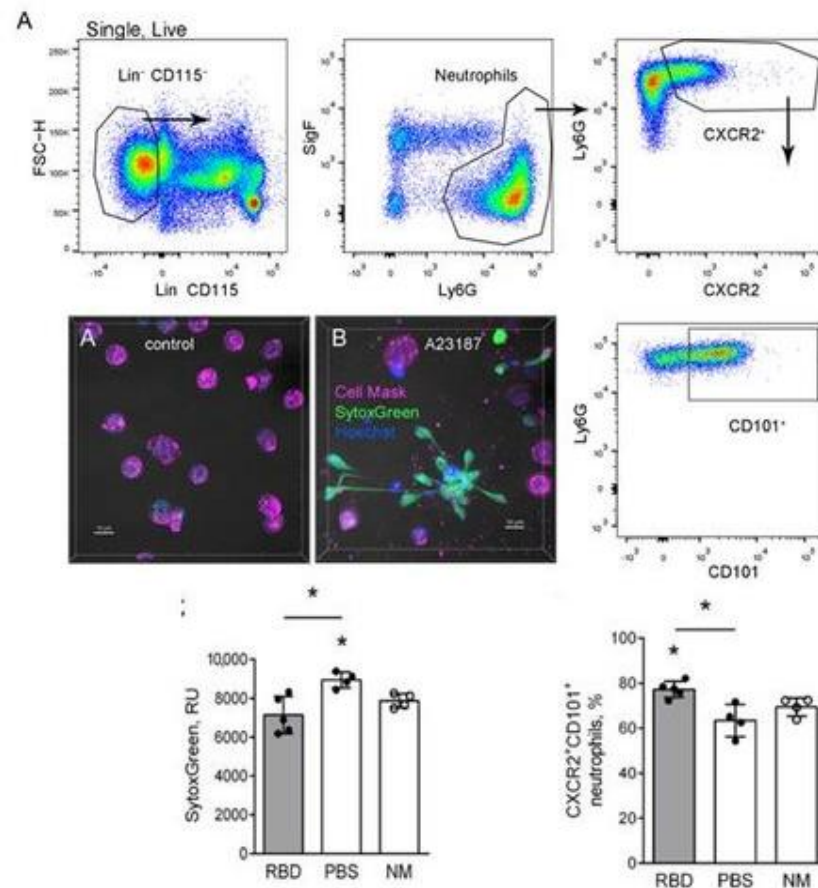
- Пациенты с БП оказались на 100% CMV-позитивными, тогда как среди здоровых доноров того же возраста и молодых доноров процент CMV-инфицированных был 76 и 73 соответственно. Доля эффекторных Т-клеток памяти, реэкспрессирующих CD45RA, CD57+CD56- и CD57+CD56+ Т-клеток были значительно снижены у пациентов с БП по сравнению с CMV-серопозитивными здоровыми индивидуумами того же возраста. Соотношение CD57+CD56- Т-клеток у пациентов с БП было сходным с таковым у CMV-серопозитивных молодых здоровых доноров.
- Таким образом, для БП характерно снижение «иммуностарения» Т-клеток периферической крови даже на фоне инфекции CMV.

- Обнаружено увеличение транскрипционной активности стресс- индуцированных генов HSPA1A/B и HSPA6 в периферических мононуклеарах (PBMC) пациентов с БП.
- Базальный уровень содержания белка p62 повышен в PBMC пациентов с БП.



Циркулирующие нейтрофилы иммунизированных мышей были более зрелыми и менее подверженными активации

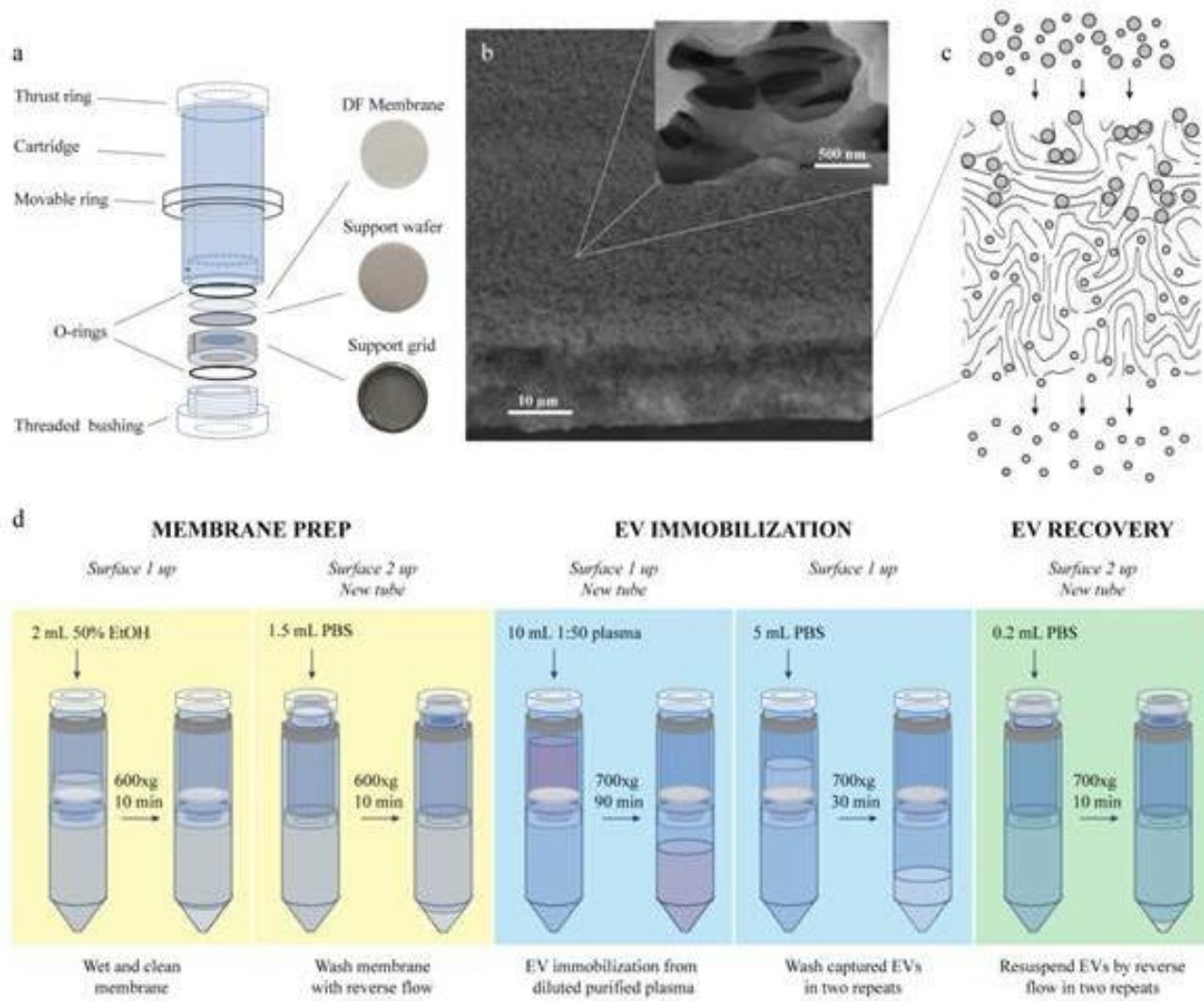
Bolkhovitina EL et al. (2022) Short-Term Effect of SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor-Binding Domain-Specific Antibody Induction on Neutrophil-Mediated Immune Response in Mice. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, SJR=1.176, $Q_{sjr}1$)



Исследование было выполнено при поддержке РФФИ 20-04-60311

Вакцинация защищает от тяжелого течения COVID-19 посредством образования антител, специфически распознающих рецептор-связывающий домен (RBD) спайк-протеина SARS-CoV-2, но она также оказывает влияние на врожденную иммунную систему.

- В данной работе показали, что индукция RBD-специфических антител сопряжена с увеличением доли зрелых клеток среди нейтрофилов, готовых выйти в кровотоки в ответ на попадающие в респираторный тракт мышей частицы размером 100 нм, покрытые RBD. Кроме того, у мышей с RBD-специфическими антителами нейтрофилы были менее подвержены формированию внеклеточных сетей при неспецифической активации.
- Полученные данные позволяют предположить, что вакцинация приводит к активации зрелых нейтрофилов в ответ на патоген, что препятствует развитию неконтролируемого воспаления.



Разработан новый одноступенчатый колоночный метод выделения внеклеточных везикул (EV) из биологических жидкостей, дающий в 2-3 раза более высокий выход по сравнению с ультрацентрифугированием и хроматографией. Метод основан на удерживании EV в порах ассиметричного фильтра, отмывки EV и последующей элюции экзосом из перевёрнутой колонки.

- Продемонстрировано, что концентрация выделенных EV пропорциональна концентрации белка в везикулах, что позволяет определять количество EV простым способом.

Коллабораторы:

- Сколковский институт науки и технологий
- Московский физико-технический институт
- Центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РФ
- Институт биохимии и физиологии микроорганизмов, Пущино
- Университет Юты, США

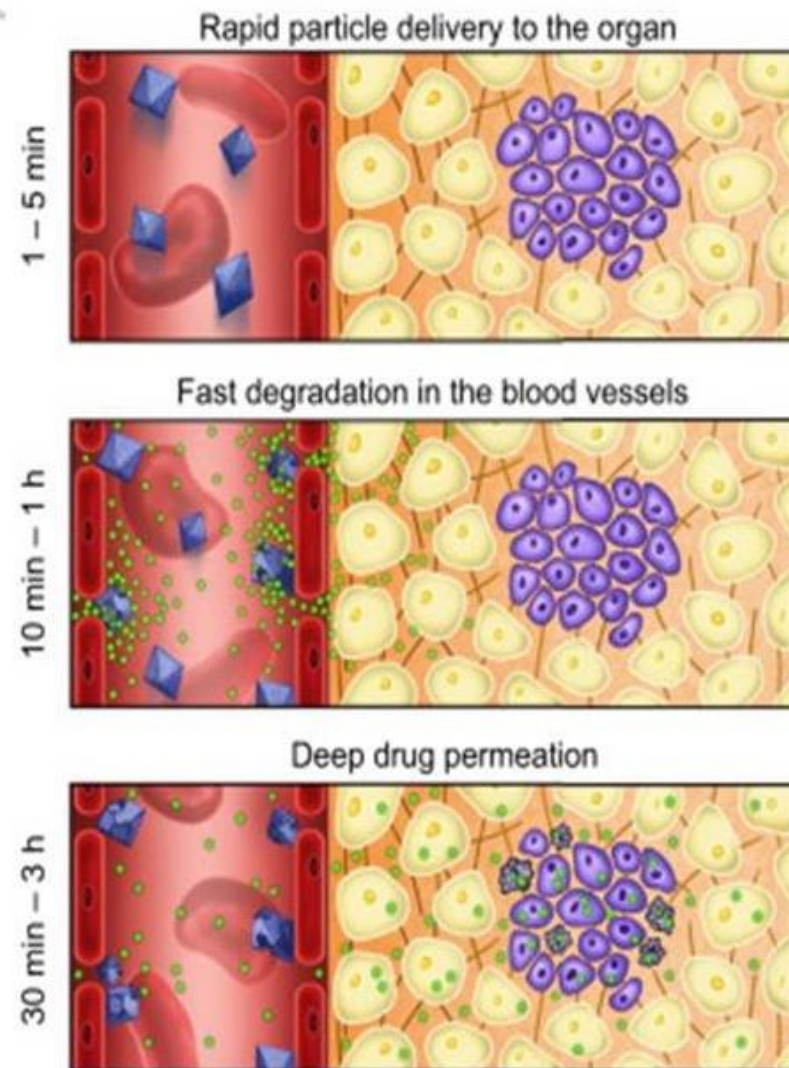
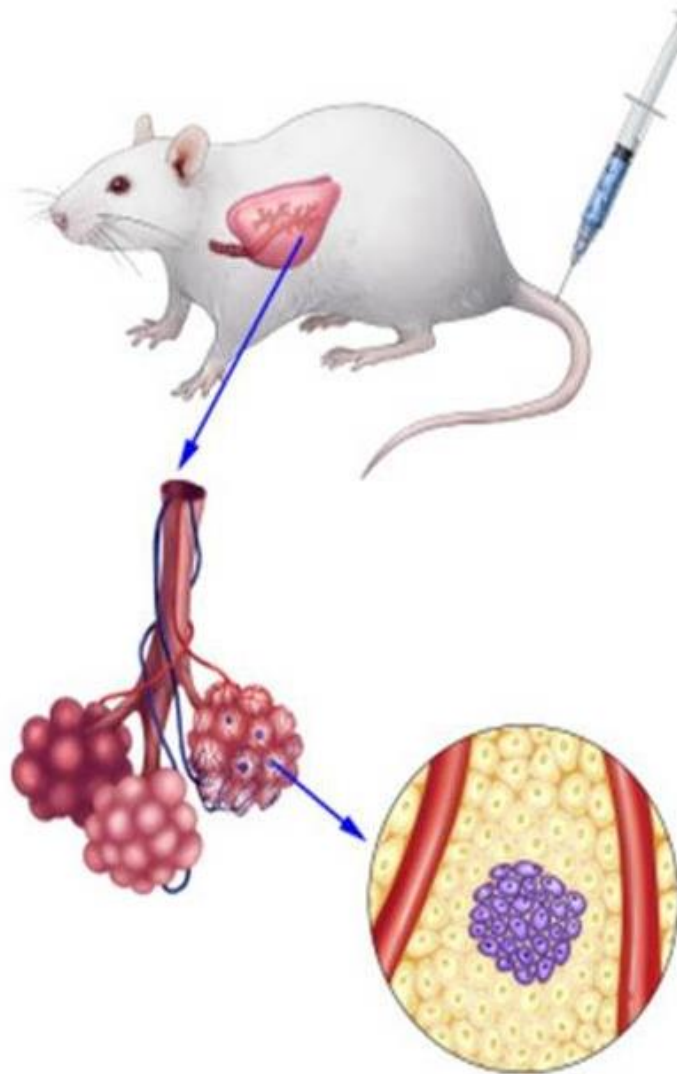
Chernyshev VS et al. (2022) Asymmetric depth-filtration: A versatile and scalable method for high-yield isolation of extracellular vesicles with low contamination.

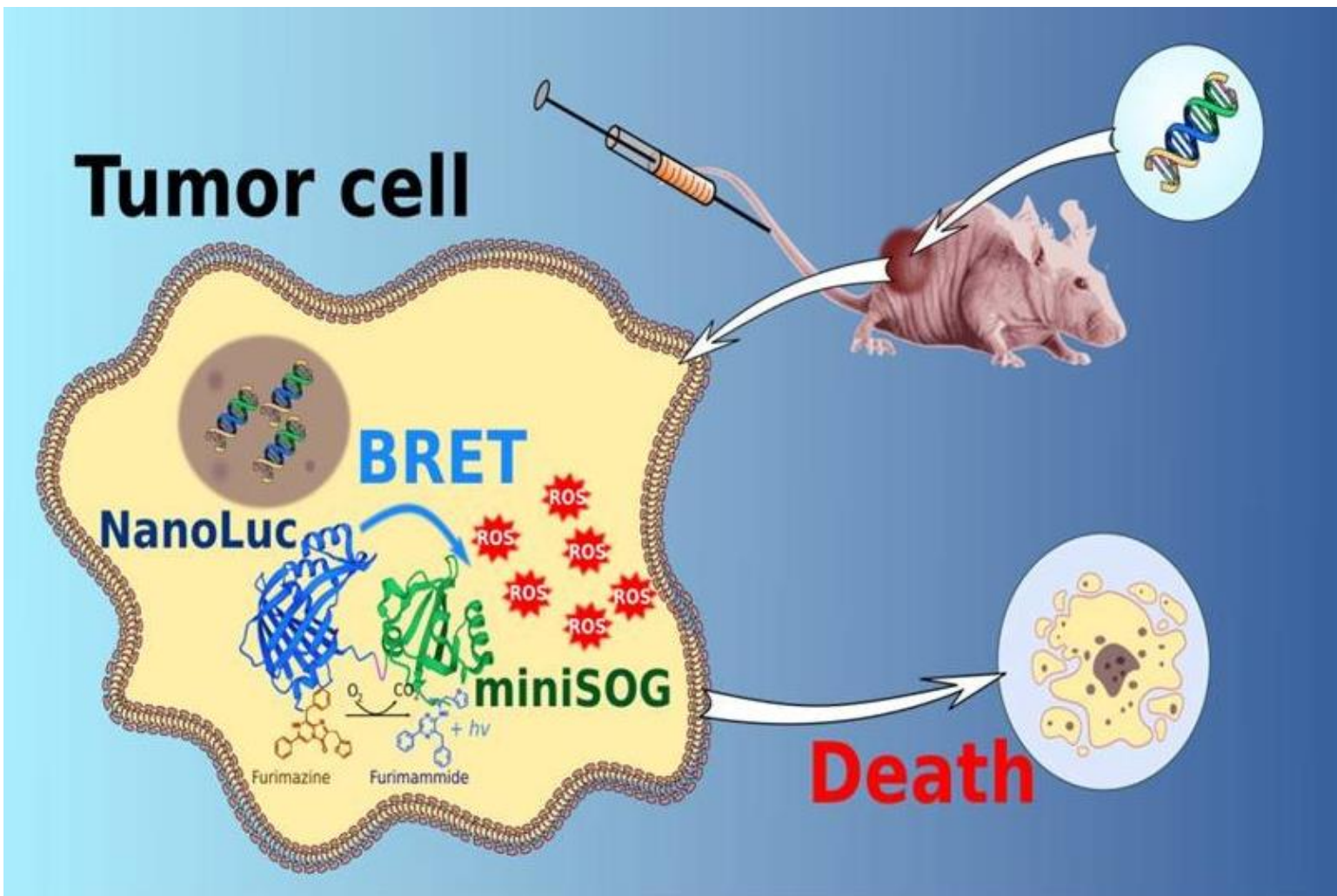
J Extracell Vesicles (IF=17.337, Q_{wos} 1, SJR=4.878, Q_{sjr} 1)

МГНОВЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВА ИЗ НАНОЧАСТИЦ, НАКОПИВШИХСЯ В БЛИЖАЙШИХ К ОПУХОЛИ СОСУДАХ, МНОГОКРАТНО УСИЛИВАЕТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

- Разработан принципиально новый подход доставки лекарств, основанный не на EPR-эффекте, а на быстром разрушении в кровотоке наноконтейнеров, нагруженных химиопрепаратом.
- Метод включает экстравазацию не наночастиц, а лекарства из сосуда в интерстиций, и далее в паренхиму опухоли.
- Эффективность подхода, продемонстрированная *in vivo* на модели ранних метастазов меланомы в легких, на порядок превосходит эффективность традиционной химиотерапии.

Zelepukin IV et al. (2022) Flash drug release from nanoparticles accumulated in the targeted blood vessels facilitates the tumour treatment. *Nat Commun* (IF=17.694, $Q_{wos}=1$, SJR=4.846, $Q_{sjr}=1$)





Разработана генетически-кодируемая система для фотодинамической терапии на основе биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET).

Данная система содержит так называемый «внутренний» источник света (люциферазу NanoLuc) и фотосенсибилизатор (фототоксичный белок miniSOG). NanoLuc-miniSOG представляют собой BRET-пару, в которой окисленная форма люциферазного субстрата является донором энергии для возбуждения miniSOG, который, в свою очередь, генерирует АФК. Будучи генетически кодируемой, данная конструкция может быть доставлена к опухолям, расположенным практически на неограниченной глубине.

Используя псевдотипированные лентивирусы, специфичные к опухоли-ассоциированному антигену, была продемонстрирована адресная доставка созданной генетической конструкции непосредственно в опухолевые клетки *in vivo* и проведена ФДТ без внешнего источника света. При этом коэффициент ингибирования роста опухоли (TGI) составил более 67%.

Таким образом, проведенное исследование является доказательством возможности проведения ФДТ глубоких новообразований без внешнего источника света.

Shramova EI et al. (2022) Genetically encoded BRET-activated photodynamic therapy for the treatment of deep-seated tumors. *Light Sci Appl* (IF=20.257, Q_{wos} 1, SJR=5.497, Q_{sjr} 1)

Флуоресценция – один из самых чувствительных методов детекции в живых системах.

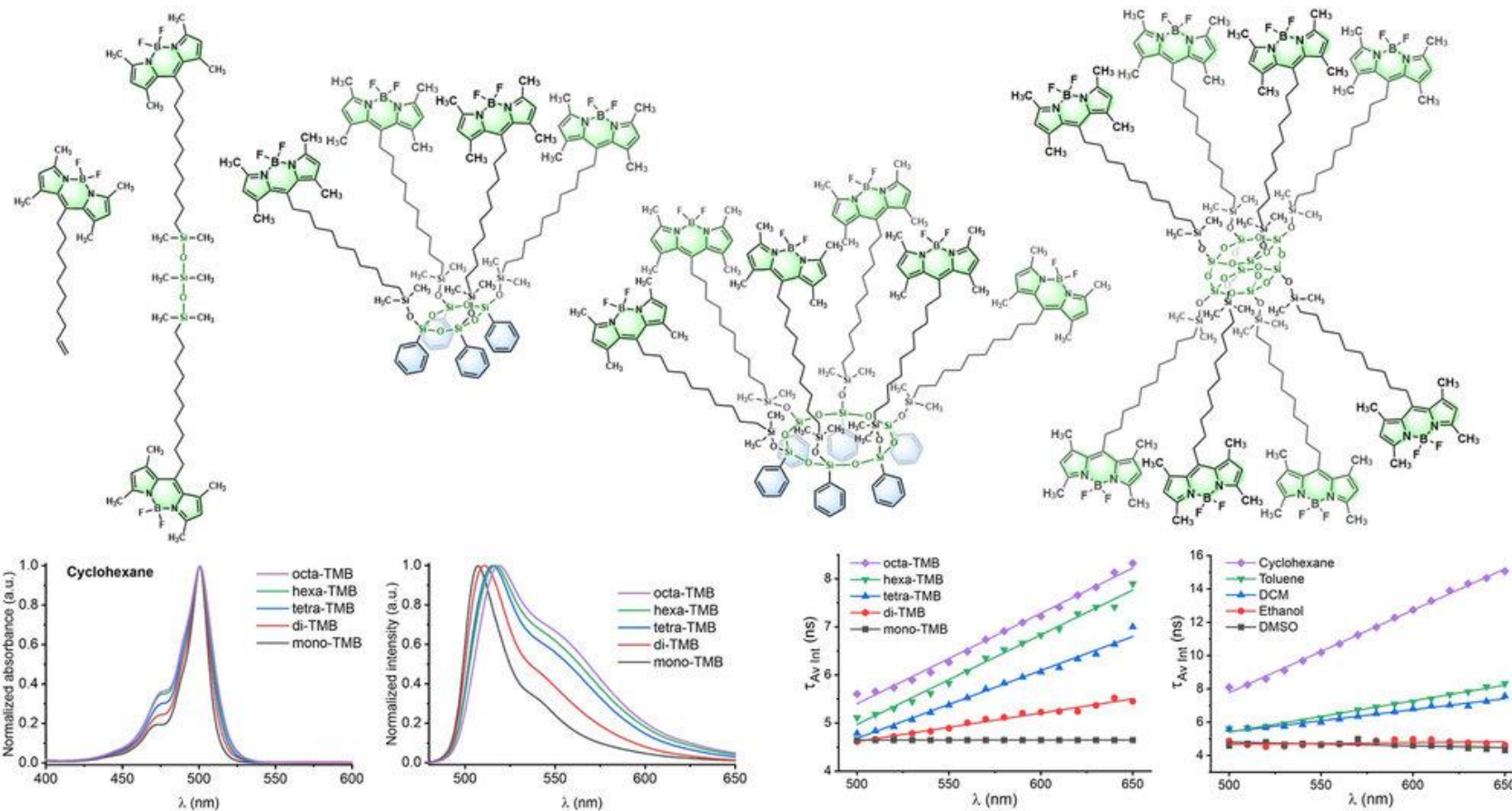
Чувствительность этого метода в значительной степени зависит от яркости флуорофоров.

В данной работе получены флуоресцентные красители с высокой яркостью путем объединения нескольких флуорофоров на основе силоксановой матрицы.

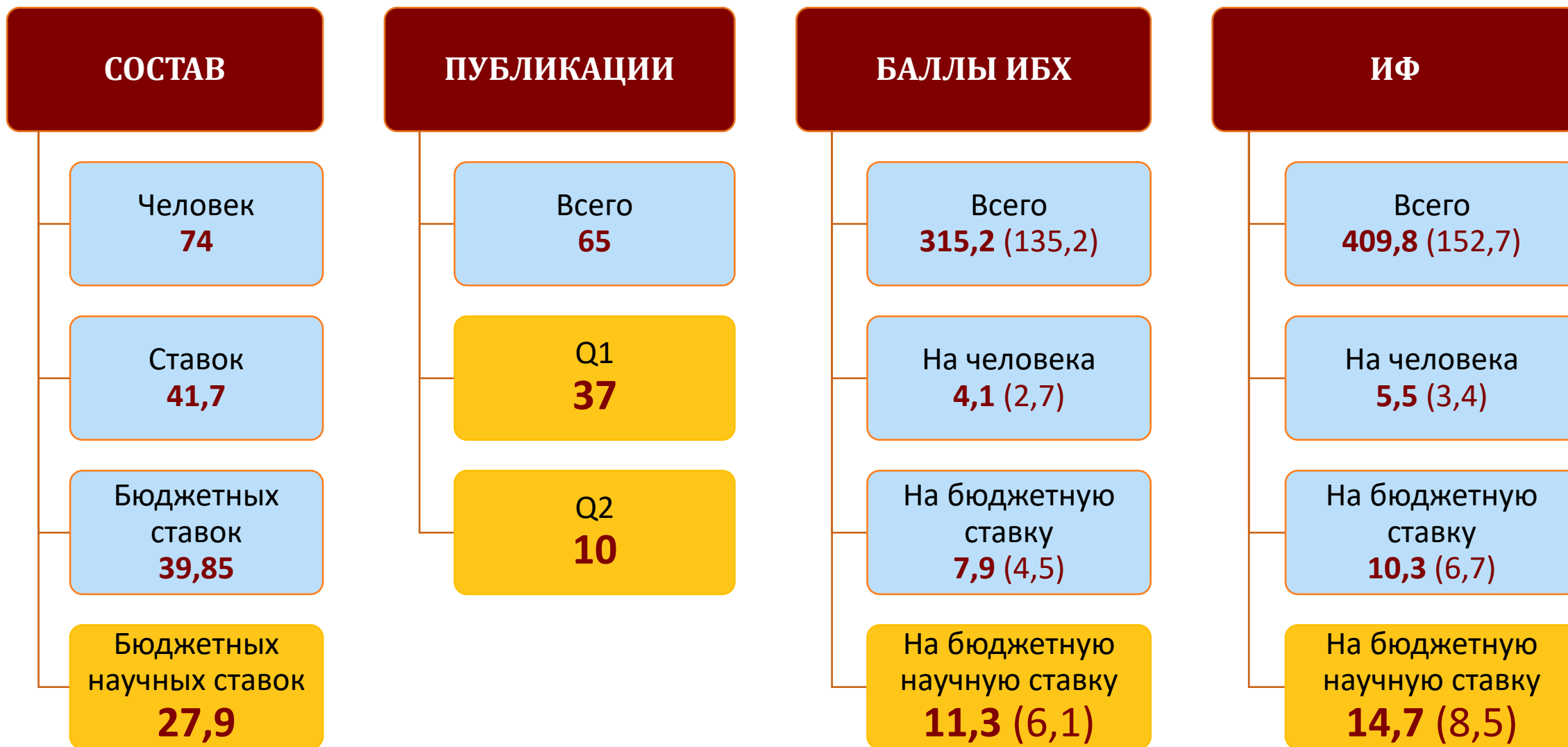
Были синтезированы BODIPY-силоксановые конъюгаты, содержащие от двух до восьми BODIPY флуорофоров.

Исследованы фотофизические свойства этих соединений и факторы, влияющие на яркость и время жизни флуоресценции.

Как оказалось, время жизни флуоресценции полученных соединений зависит от внешнего окружения, что позволяет использовать их в качестве индикаторов полярности, вязкости и температуры среды.



Pakhomov AA et al. (2022) Modulation of the photophysical properties of multi-BODIPY-siloxane conjugates by varying the number of fluorophores. *Dyes Pigm* ($IF=5.122$, $Q_{wos}1$, $SJR=0.699$, $Q_{sjr}1$)





ОТДЕЛ СТРУКТУРНОЙ БИОЛОГИИ (рук. д.х.н. А.С. Арсеньев)

ИФ 94,5

- Лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии
К.С. Минеев

ИФ 93,6

- Лаборатория моделирования биомолекулярных систем
Р.Г. Ефремов

ИФ 72,4

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

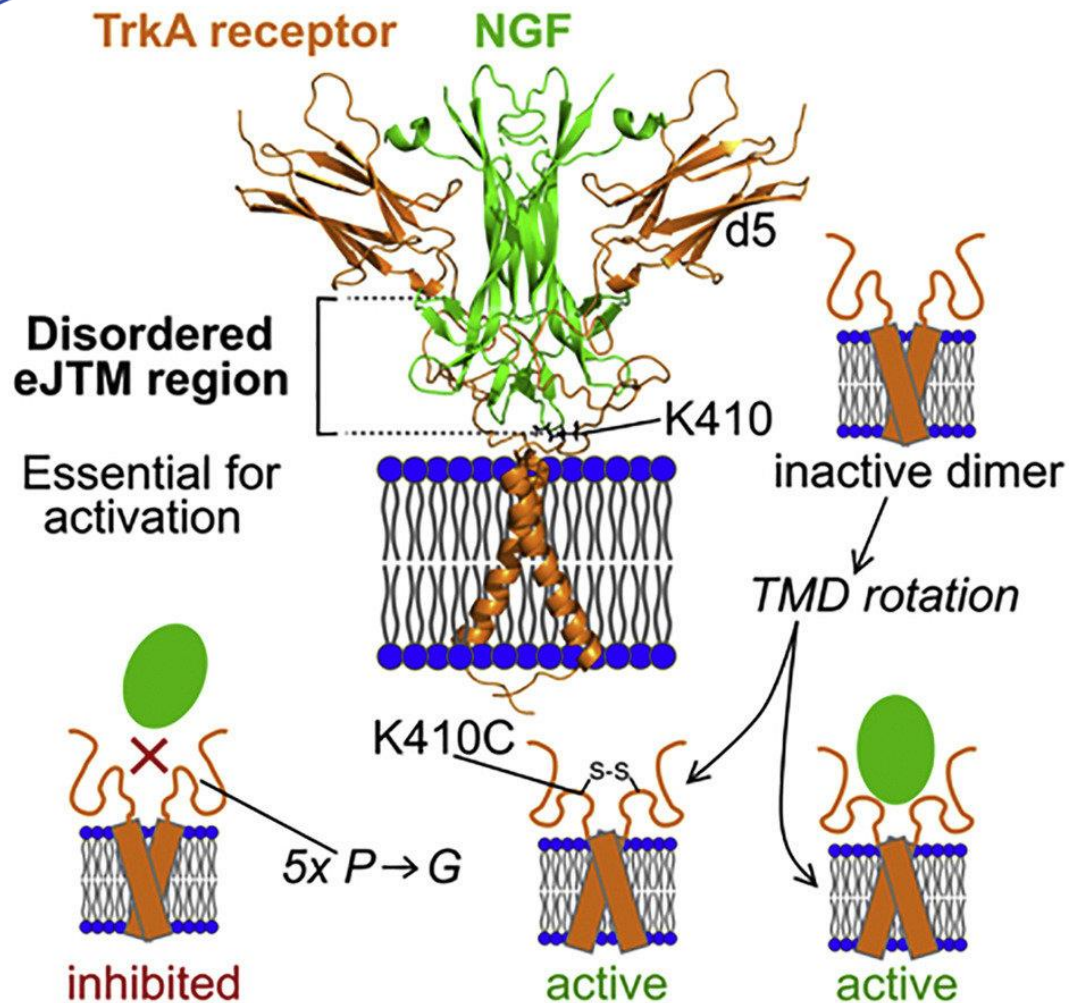
ИФ 39,4

- Лаборатория структурной биологии ионных каналов
З.О. Шенкарев

ИФ 25,2

- Группа анализа структуры мембранных белков *in silico*
А.О. Чугунов

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ПРИМЕМБРАННОГО РЕГИОНА НЕЙРОТРОФИНОВОГО РЕЦЕПТОРА Trk ПРИ ЕГО АКТИВАЦИИ

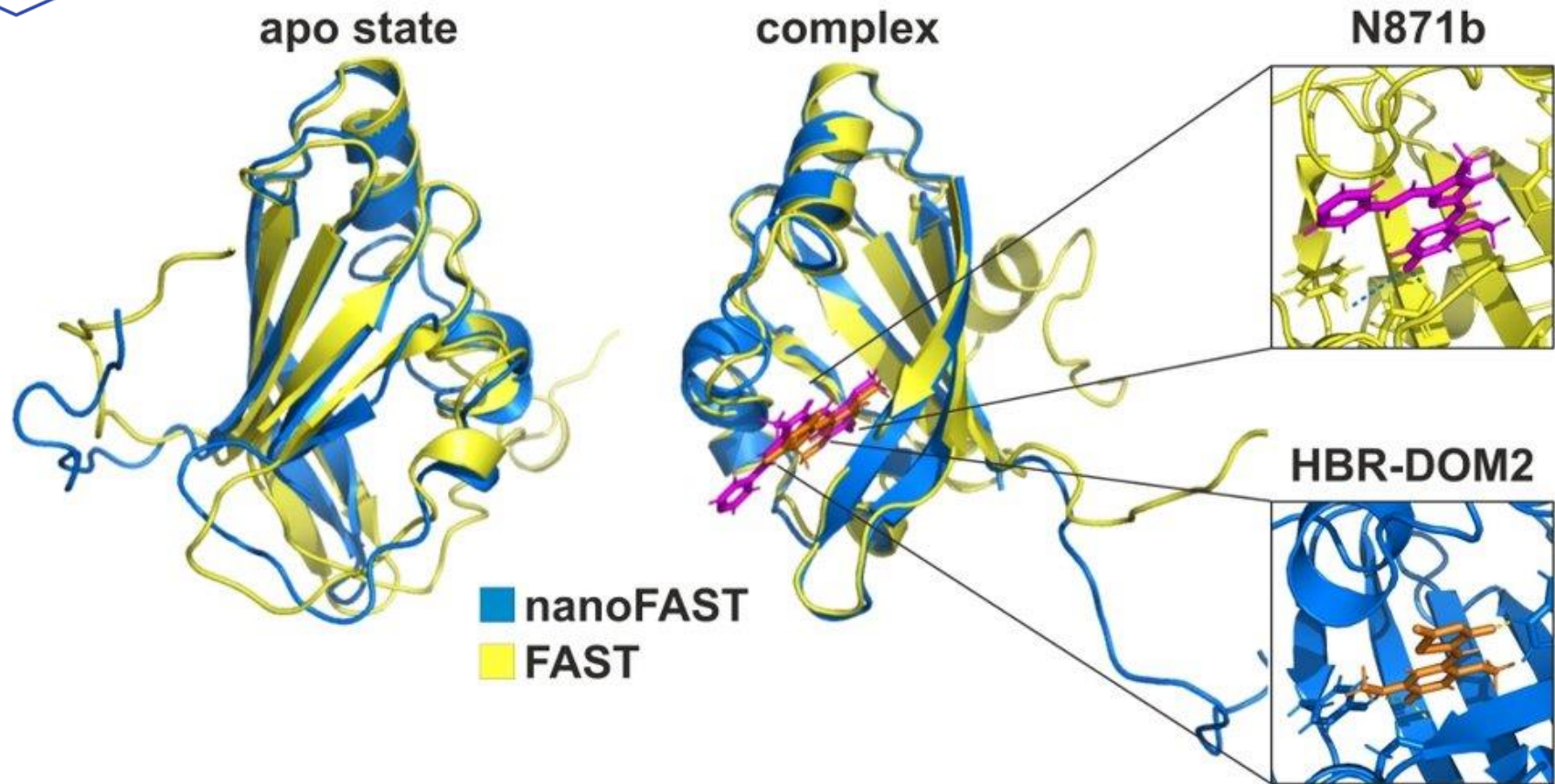


Unstructured eJTM region binds NGF directly?

Нейротрофины и их рецепторы играют центральную роль в жизни нейронов, однако механизмы, лежащие в основе передачи сигнала внутрь клетки, до сих пор плохо изучены. Согласно одной из основных гипотез, в результате связывания с лигандом димер нейротрофинового рецептора Trk претерпевает ряд конформационных перестроек, которые приводят к запуску сигнальных каскадов внутри клетки.

- В результате совместной работы с коллегами из Института биомедицины в Валенсии были обнаружены два состояния трансмембранного домена, которые отвечают за активное и неактивное состояние рецептора.
- Кроме того, было впервые показано, что протяженный внеклеточный примембранный регион является неупорядоченным.
- Это позволило выдвинуть новую гипотезу, согласно которой лиганд связывается не только с внеклеточным глобулярным доменом, но и с неупорядоченным примембранным регионом, что приводит к его стабилизации и передаче сигнала внутрь клетки.

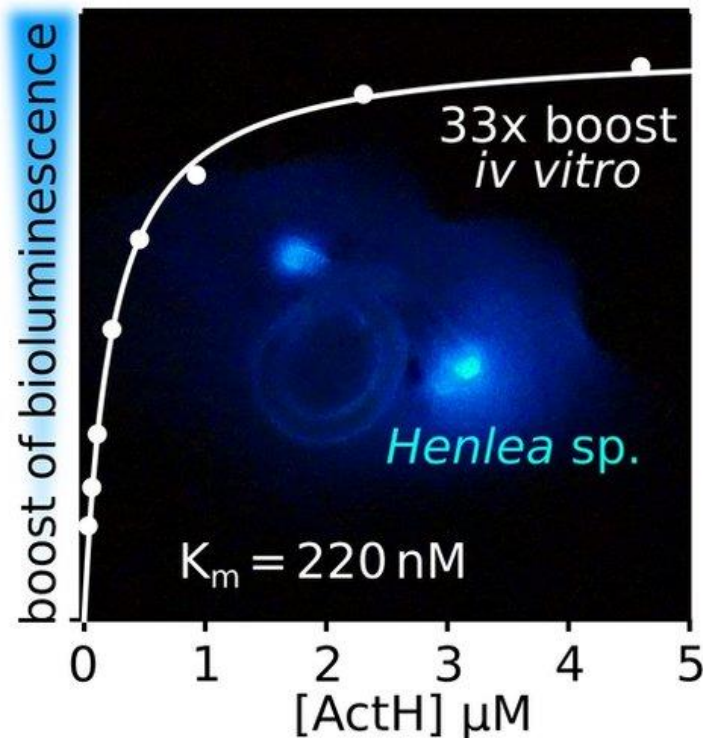
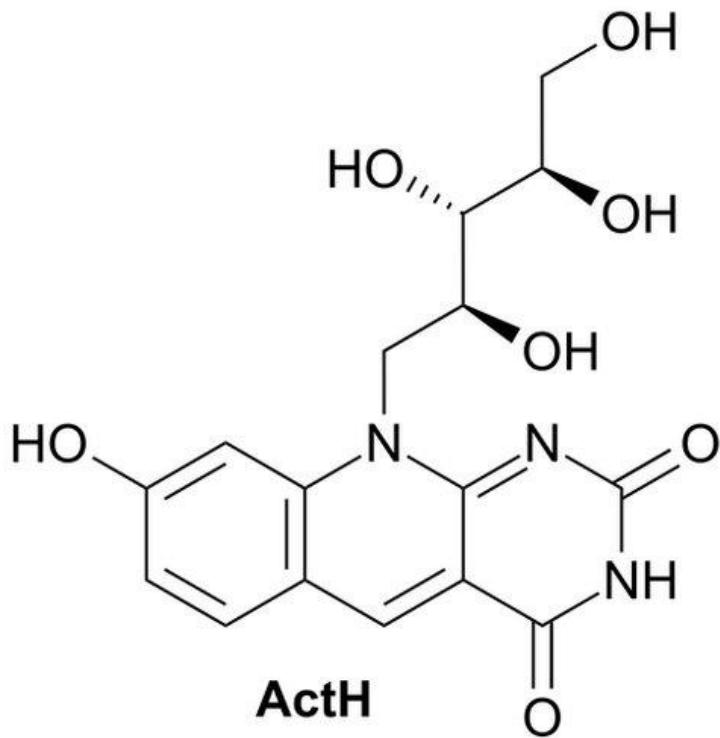
Kot EF et al. (2022) Intrinsically disordered regions couple the ligand binding and kinase activation of Trk neurotrophin receptors. *iScience* (IF=6.107, Q_{wos} 1, SJR=1.592, Q_{sjr} 1)



Флуороген-активирующие белки (ФАБ) - перспективные агенты для флуоресцентного окрашивания в живых системах. Для создания на основе ФАБ эффективных инструментов молекулярной биологии, необходимо оптимизировать как ФАБ, так и их лиганды, с целью уменьшения размера метки, увеличения яркости, квантового выхода и цветового разнообразия.

- В результате совместной работы нескольких лабораторий ИБХ РАН были исследованы пространственная структура и подвижность ФАБ FAST и nanoFAST с различными лигандами.
- Было получено структурное объяснение специфичности nanoFAST к определенному кругу лигандов, что в дальнейшем поможет расширить набор флуорогенов этого белка.
- На основании структурных данных, полученных для белка FAST были созданы мутантные варианты ФАБ с повышенной яркостью в комплексе с группой флуорогенов - аналогов флуорофора белка GFP.

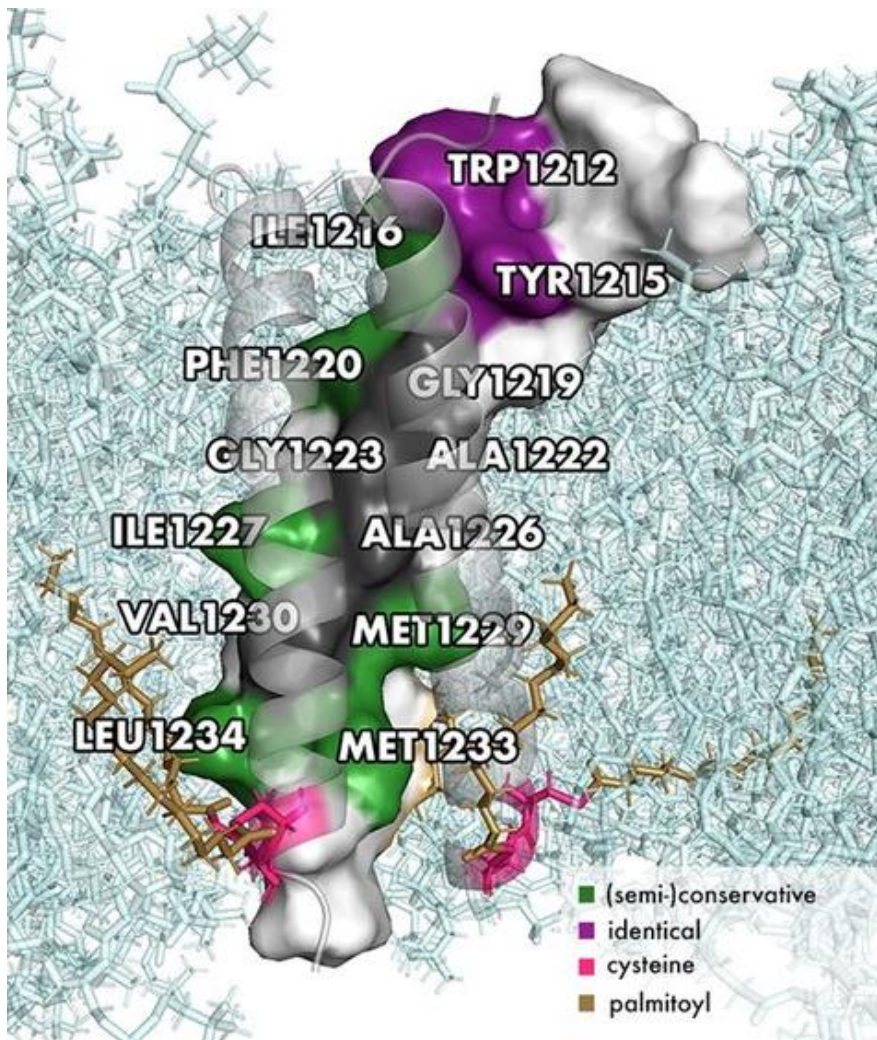
1. Goncharuk MV et al. (2022) Structure-based rational design of an enhanced fluorogen-activating protein for fluorogens based on GFP chromophore. *Commun Biol* (IF=6.548, Q_{wos} 1, SJR=2.256, Q_{sjr} 1)
2. Lushpa VA et al. (2022) Spatial Structure of NanoFAST in the Apo State and in Complex with its Fluorogen HBR-DOM2. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)



Сибирские биолюминесцентные земляные черви *Henlea* sp. (*Henlea petushkovi* и *Henlea rodionovae*) обитают на частных огородах Красноярского края и Иркутской области. Их уникальная биолюминесцентная система требует наличия пяти компонентов для испускания голубого (464 нм) света: люциферин, люцифераза, кислород воздуха, ионы кальция и низкомолекулярный компонент (“активатор”), который многократно увеличивает яркость свечения *in vitro*.

- ❑ Природные активаторы были доступны лишь в микрограммовых количествах. Несмотря на это, в результате совместной работы Красноярского института биофизики и ИБХ РАН удалось установить структуры двух активаторов биолюминесценции. Ими оказались деазафлавин ActH (ранее известный как “кофактор F0”) и его новое ранее неизвестное в природе сульфопроизводное ActS.
- ❑ Для получения ActH был предложен и реализован новый путь синтеза в четыре стадии.
- ❑ Синтетический ActH усиливает биолюминесценцию в 33 раза и участвует в реакции с константой Михаэлиса $K_m=220$ нМ.
- ❑ Активатор, предположительно, испускает (либо переизлучает) энергию, которая образуется в процессе окисления люциферина.
- ❑ Также активатор, возможно, участвует в окислительно-восстановительной реакции, принимая протоны и электроны, которые высвобождаются в процессе окисления люциферина.

Petushkov VN et al. (2022) Deazaflavin cofactor boosts earthworms *Henlea* bioluminescence. *Org. Biomol Chemistry (submitted)* (IF=3.89, Qwos1, Qsjr=1)

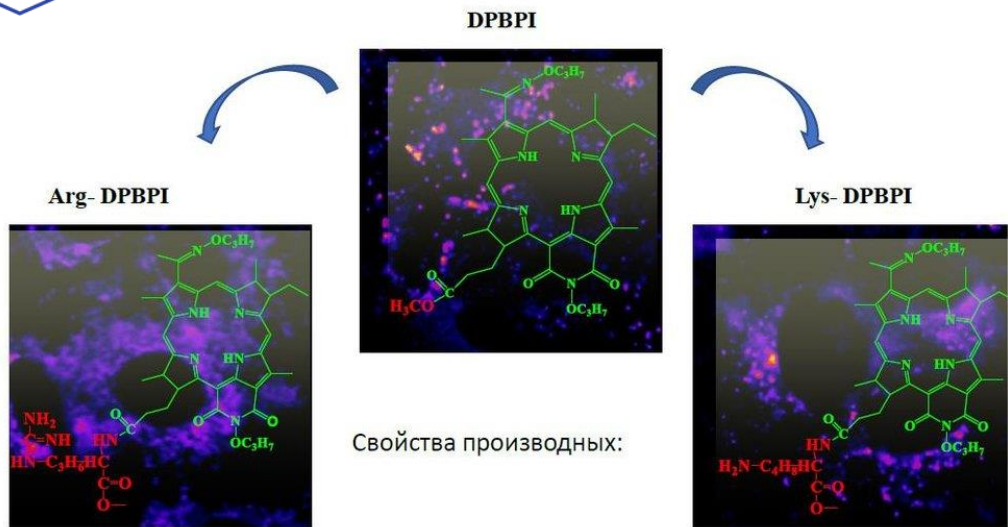


S-белок SARS-CoV-2 осуществляет слияние мембран и проникновение вируса в клетку-мишень. В оболочке вируса его заякоривает трансмембранный домен (ТМД), состоящий из трех альфа-спиралей. Несмотря на то, что ряд моделей S-белка включает ТМД, точной его конфигурации внимания практически не уделяли. Между тем, понимание механизма слияния мембран требует реалистичных моделей этого домена, но надежных инструментов для предсказания 3D структуры спиральных ТМ гомотримеров пока нет.

- Мы разработали комплексный подход, объединивший разнообразные вычислительные инструменты, в первую очередь созданные в нашей лаборатории программы для картирования молекулярного гидрофобного потенциала (МГП) - PLATINUM и PREDDIMER.
- После такого картирования и анализа первичной структуры было выполнено моделирование на шаблоне и уточнение модели методом молекулярной динамики в явно заданном бислое ПОФХ для корректировки “динамических МГП портретов”.
- Полученная модель имеет плотную упаковку (практически без зон свободного объема в тримере) и обладает уникальной стабильностью (в том числе при пальмитоилировании в соответствии с экспериментальными данными) по сравнению с рядом альтернативных структур, включая недавно опубликованную ЯМР-структуру тримерного пептида с близкой аминокислотной последовательностью.
- Наша модель соответствует известным принципам упаковки трансмембранных спиралей (например, имеет консервативные остатки на интерфейсе) и создана с учетом липидного окружения.
- В дальнейшем модель ТМД будет необходима для изучения процесса слияния мембран, опосредованного S-белком SARS-CoV-2.

Aliper ET et al. (2022) A Uniquely Stable Trimeric Model of SARS-CoV-2 Spike Transmembrane Domain.
Int J Mol Sci (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR =1.176, Q_{sjr} 1)

КОНЪЮГАЦИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА О-ПРОПИЛОКСИМ-N-ПРОПОКСИБАКТЕРИОПУРПУРИНИМИДА С АРГИНИНОМ ИЛИ ЛИЗИНОМ УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭТОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

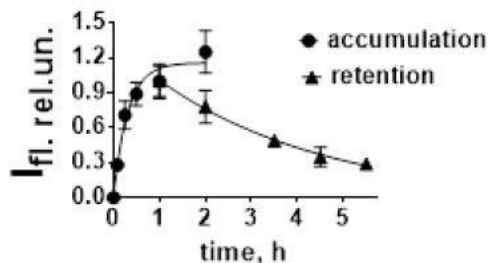
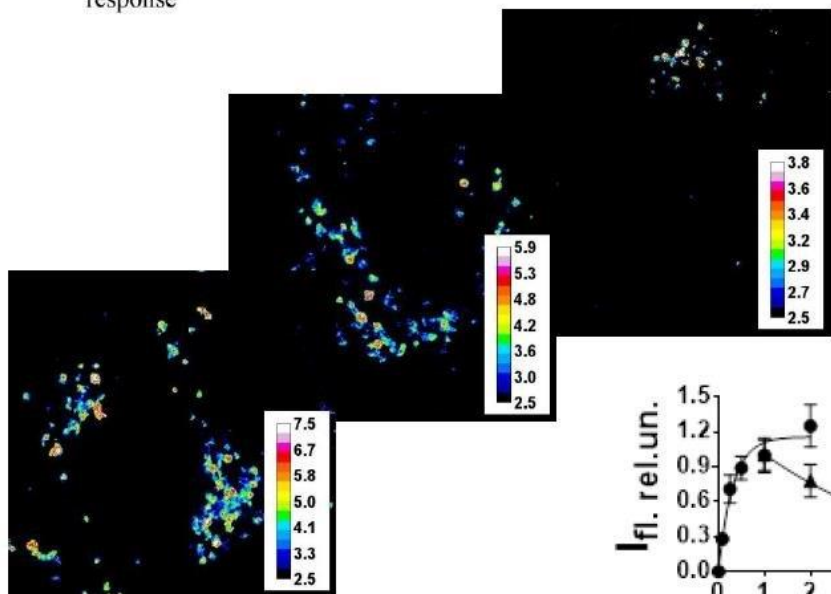
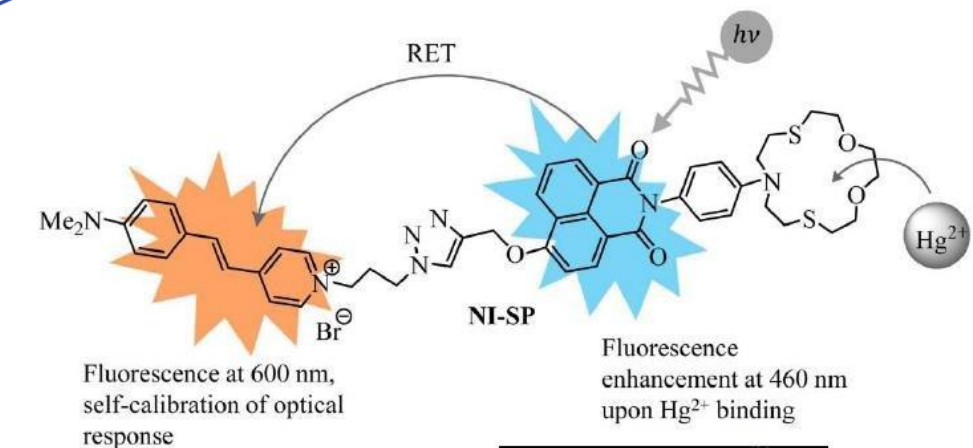


- улучшенная растворимость и стабильность в эмульсии Cremophore EL с сохранением всех спектральных и фотохимических характеристик;
- многократное усиление внутриклеточного накопления и фотоцитотоксичности в отношении раковых клеток;
- фотобактерицидный эффект в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* в планктонной форме;
- фотобактерицидный эффект в отношении бактерий *S. aureus* в биопленках (Arg-DPBPI).

Метилловый эфир О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринимида является гидрофобным фотосенсибилизатором (ФС) ближнего инфракрасного диапазона с подтвержденной противоопухолевой активностью *in vivo*.

- Мы показали, что конъюгация метилового эфира О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринимида с аргинином или лизином по α-аминогруппе
 - значительно улучшает растворимость и стабильность этих производных в эмульсии Cremophore EL с сохранением всех спектральных и фотохимических характеристик;
 - способствует многократному усилению внутриклеточного накопления и фотоцитотоксичности модифицированных ФС в отношении раковых клеток;
 - сохраняет активность ФС в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* в планктонной форме, а для производного с аргинином – и в отношении бактерий *S. aureus* в биопленках.
- Исследования проведены совместно со специалистами Института тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова МИРЭА – Российского технологического университета (П. В. Островерхов, М.А. Грин).

Efremenko A et al. (2022) Photodynamic properties of lysine and arginine derivatives of bacteriopurpurinimide. *Future Med Chem* (IF=4.767, $Q_{wos}2$, SJR=0.649, $Q_{sjr}2$)



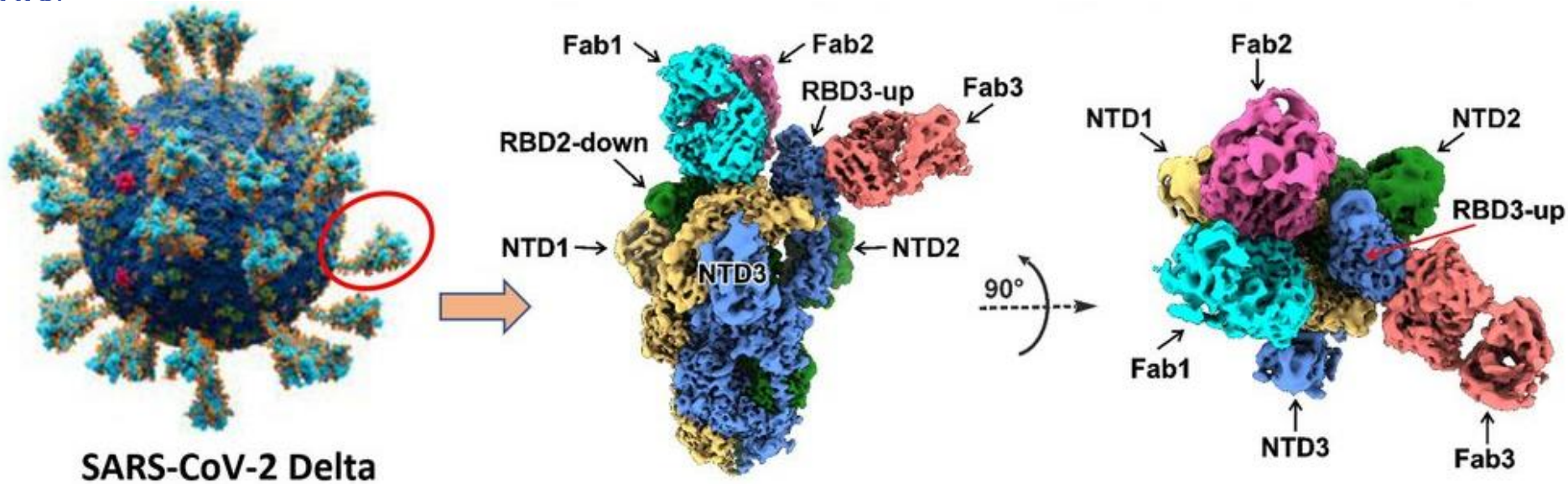
Исследованы свойства нового флуоресцентного хемосенсора, на основе 1,8-нафталимида и стирилпиридина (NI-SP).

Показано, что хемосенсор:

- применим для селективной высокочувствительной визуализации и ратиометрического определения концентрации ионов Hg^{2+} в живых клетках;
- эффективно накапливается в клетках различного гистогенеза;
- обеспечивает количественный анализ внутриклеточной концентрации ионов Hg^{2+} в диапазоне 0,04–1,65 мкМ.

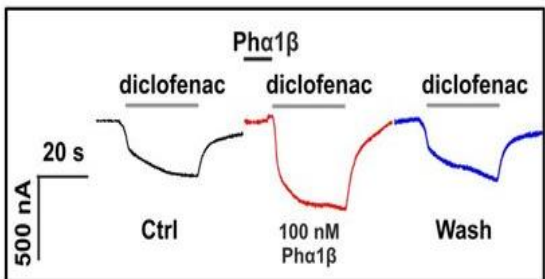
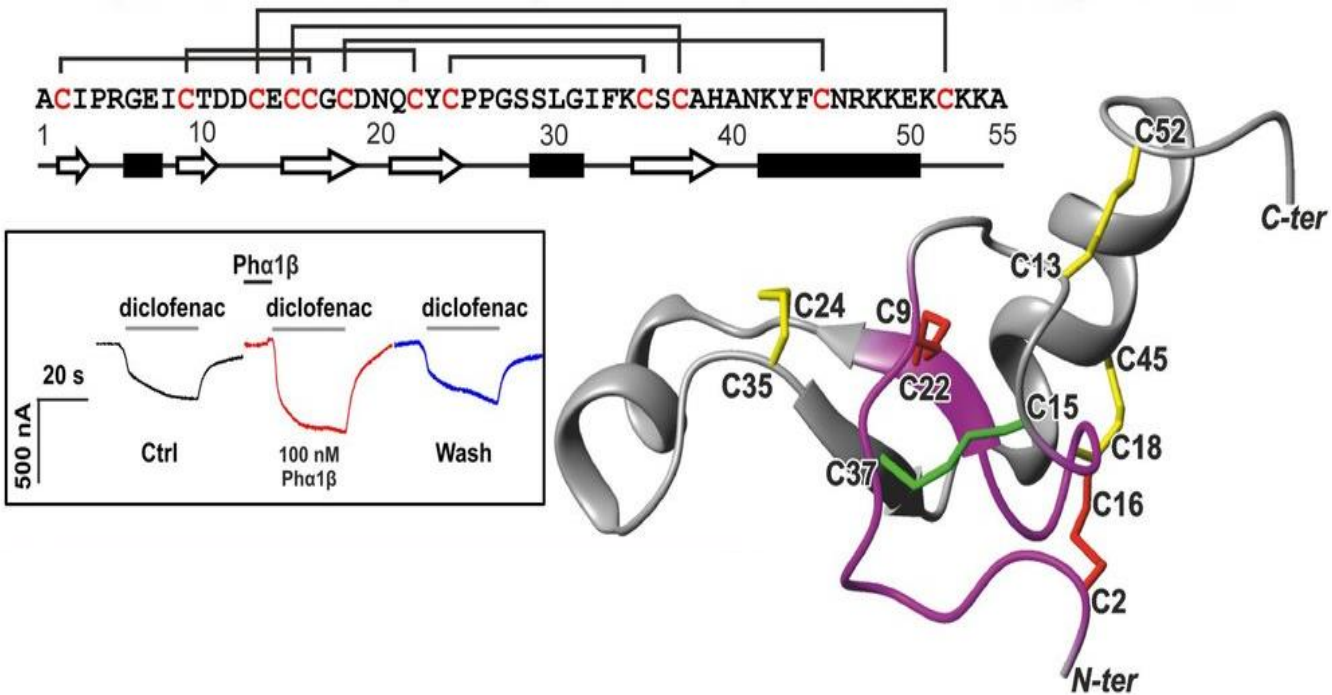
Исследования проведены совместно со специалистами ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН) (П.А. Панченко, А.С. Полякова, М.А. Устимова, Ю.В. Федоров, О.А. Федорова).

Panchenko PA et al. (2022) Fluorescent RET-Based Chemosensor Bearing 1,8-Naphthalimide and Styrylpyridine Chromophores for Ratiometric Detection of Hg^{2+} and Its Bio-Application. *Biosensors (Basel)* (IF=5.743, $Q_{wos}1$, SJR=0.786, $Q_{sjr}2$)



Shenkarev, et al, *Commun Biol*, revision 2022, Q1, IF 6.5

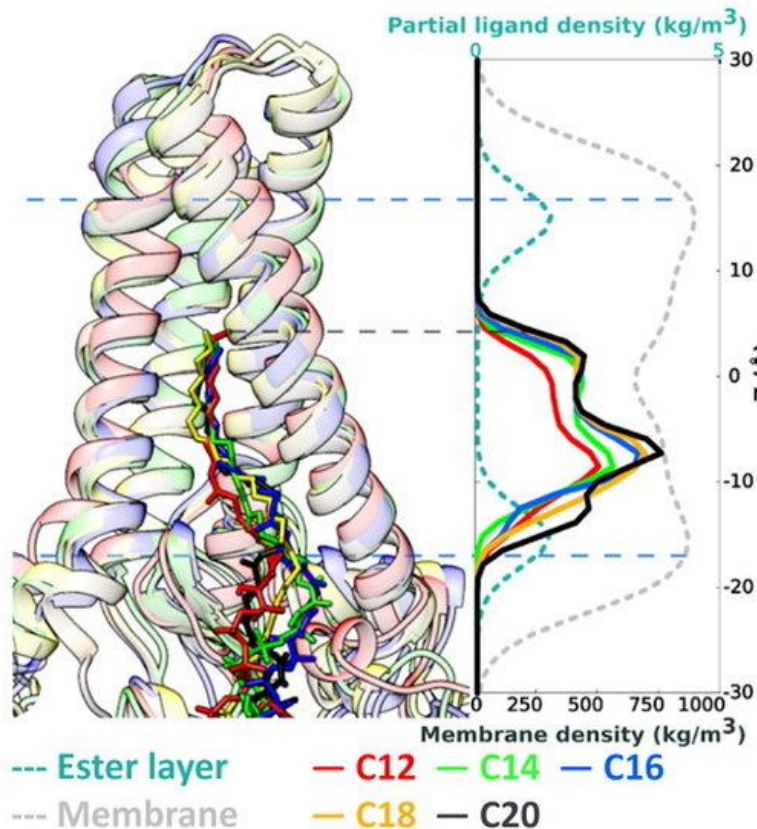
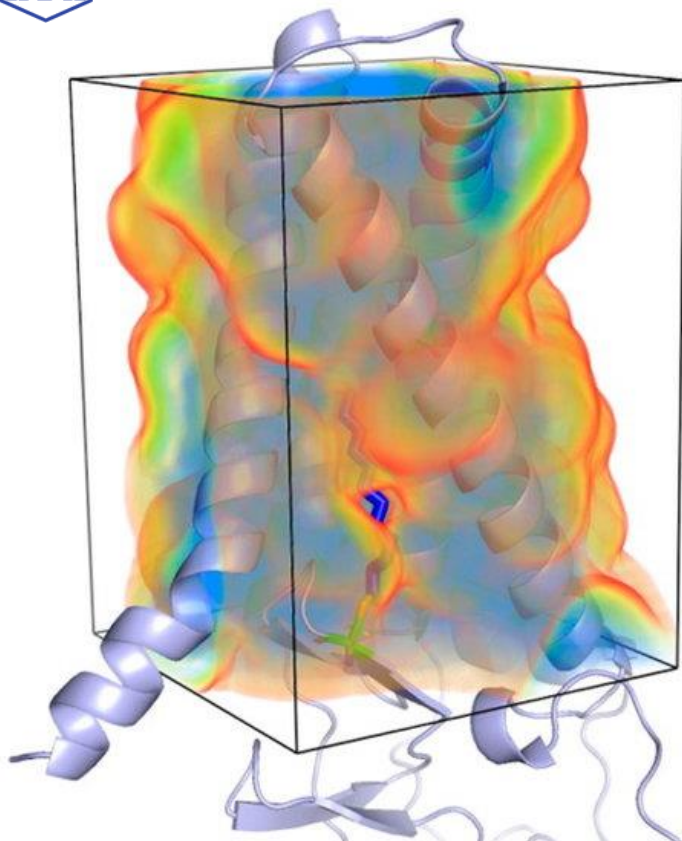
- ❑ Методом крио-ЭМ с разрешением 2.5 Å установлена структура полноразмерного тримерного S-белка дельта-варианта вируса SARS-CoV-2 в комплексе с Fab фрагментом нейтрализующего антитела REGN10987.
- ❑ Отдельные участки комплексов рецептор-связывающий домен (RBD) / Fab были локально уточнены до разрешения 3.2-3.4 Å. Два RBD находились в «нижнем/закрытом» состоянии, а третий RBD наблюдался в открытой («верхней») конформации.
- ❑ Fab взаимодействовал с RBD в обеих конформациях и занимал часть рецептор-связывающего мотива, блокируя взаимодействие RBD с рецептором мишенью ACE2.
- ❑ Анализ вариабельности крио-ЭМ структур выявил высокую подвижность областей RBD/Fab.
- ❑ Расчеты молекулярной динамики и свободной энергии связывания позволили объяснить различия, наблюдаемые при взаимодействии REGN10987 с дельта и омикрон вариантами S-белка.
- ❑ Результаты исследования дают структурное представление о роли мутаций, наблюдаемых в RBD штамма омикрон, в уклонении от антитела REGN10987.
- ❑ Полученные данные важны для разработки новых терапевтических антител.



Канал TRPA1 – важная мишень для разработки новых анальгетиков и противовоспалительных препаратов. TRPA1 ответственен за острые болевые ощущения и вовлечен в процесс перехода от острой боли к хронической. В настоящее время известно лишь несколько природных соединений, ингибирующих TRPA1. Одним из таких соединений является токсин Ph α 1 β (PnTx3-6) из яда бразильского странствующего паука (*Phoneutria nigriventer*), принадлежащий семейству нейротоксинов 09 (Tx3-6). На животных моделях Ph α 1 β уменьшает как острую, так и хроническую боль.

- Для структурно-функциональных исследований Ph α 1 β была разработана рекомбинантная система продукции в бактериальных клетках.
- Получен ¹⁵N-меченый вариант токсина.
- Рекомбинантный Ph α 1 β был протестирован на рецепторах TRPA1 в ооцитах *Xenopus laevis*.
- Вопреки ожиданиям, инкубация ооцитов с 100 нМ Ph α 1 β в течение 20 с приводила к обратимому увеличению тока на ~50% (p<0.05).
- Методом ЯМР спектроскопии определена пространственная структура Ph α 1 β – первая структура токсина из семейства Tx3-6. Токсин содержит шесть дисульфидных связей, три из которых образуют цистеиновый узел (Cys-knot).

Mironov, et al, *Toxins*, submitted 2022, Q1, IF 5.1



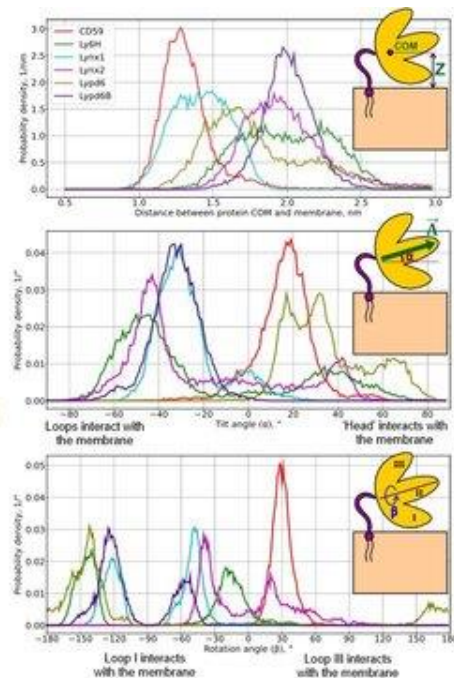
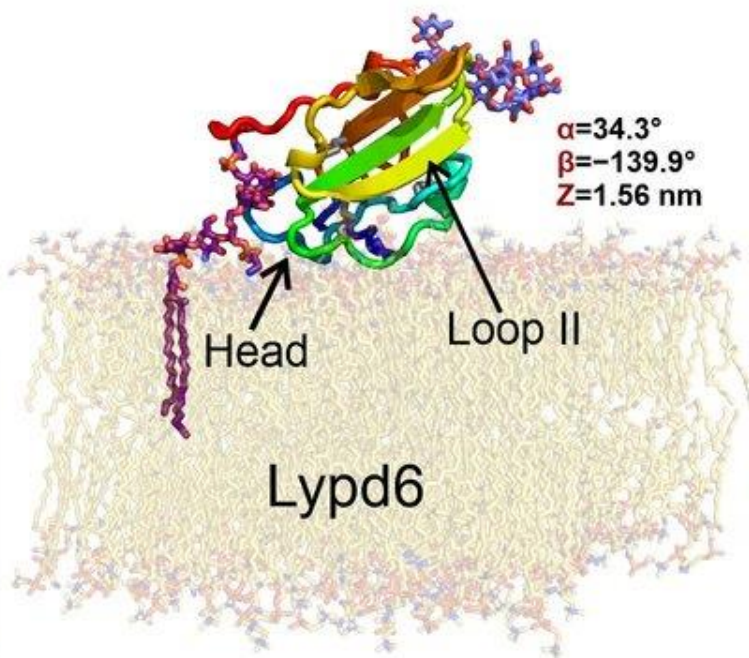
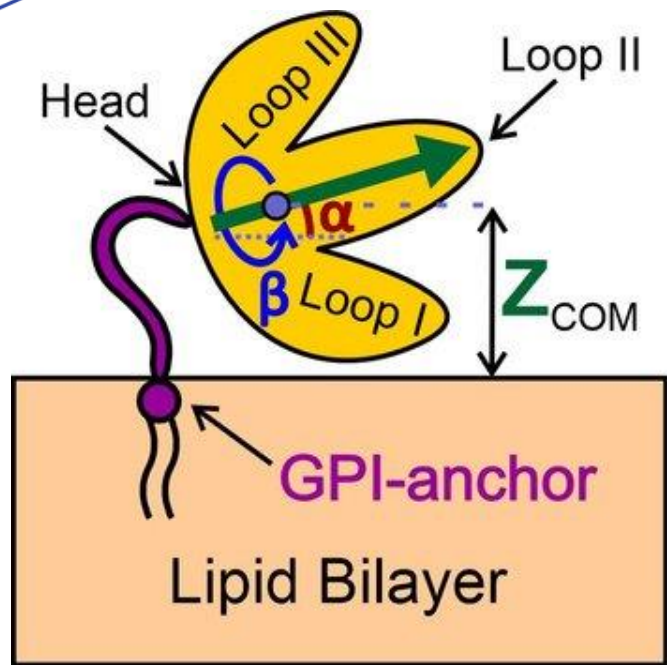
S-ацилирование — распространенная посттрансляционная модификация мембранных белков, играющая важную роль в нормальной и патологической биохимии, включая репликацию вирусов в клетках. Эта реакция катализируется 23 ферментами семейства [DHHС-ацилтрансфераз](#) (имеющими каталитический Asp-His-His-Cys мотив) в два этапа: 1) *ауто*ацилирование фермента с участием [ацил-КоА](#); 2) *транс*ацилирование белка-субстрата.

В этом цикле из [двух работ](#) мы провели расчеты молекулярной динамики фермента hDHHС20 перед аутоацилированием и уже после него — в комплексах с ацил-КоА разной длины: C12—C20 (поскольку разные ферменты семейства предпочитают разные «хвосты»).

Мы показали, что:

- 1) вне зависимости от длины цепи, ее кончик всегда упирается в «потолок» связывающей полости фермента;
- 2) только для C16 длина и геометрия комплекса оказываются оптимальными для эффективного аутоацилирования, что согласуется с данными биохимии;
- 3) мутации hDHHС20 вблизи «потолка» могут как увеличить, так и уменьшить предпочтительную длину ацильной цепи. Выдвинутая гипотеза геометрического и физико-химического соответствия поможет предсказать селективность еще не изученных членов семейства DHHС, а также спроектировать мутанты с предпочтением к ацильным субстратам нужной длины.

1. Panina IS et al. (2022) The Mechanism of Selective Recognition of Lipid Substrate by hDHHС20 Enzyme. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)
2. Panina I et al. (2022) Molecular Dynamics of DHHС20 Acyltransferase Suggests Principles of Lipid and Protein Substrate Selectivity. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)



Zaigraev MM et al. (2022)
 Orientational Preferences of GPI-
 Anchored Ly6/uPAR Proteins.
Int J Mol Sci (IF=6.208, $Q_{wos}1$,
 $SJR=1.176$, $Q_{sjr}1$)

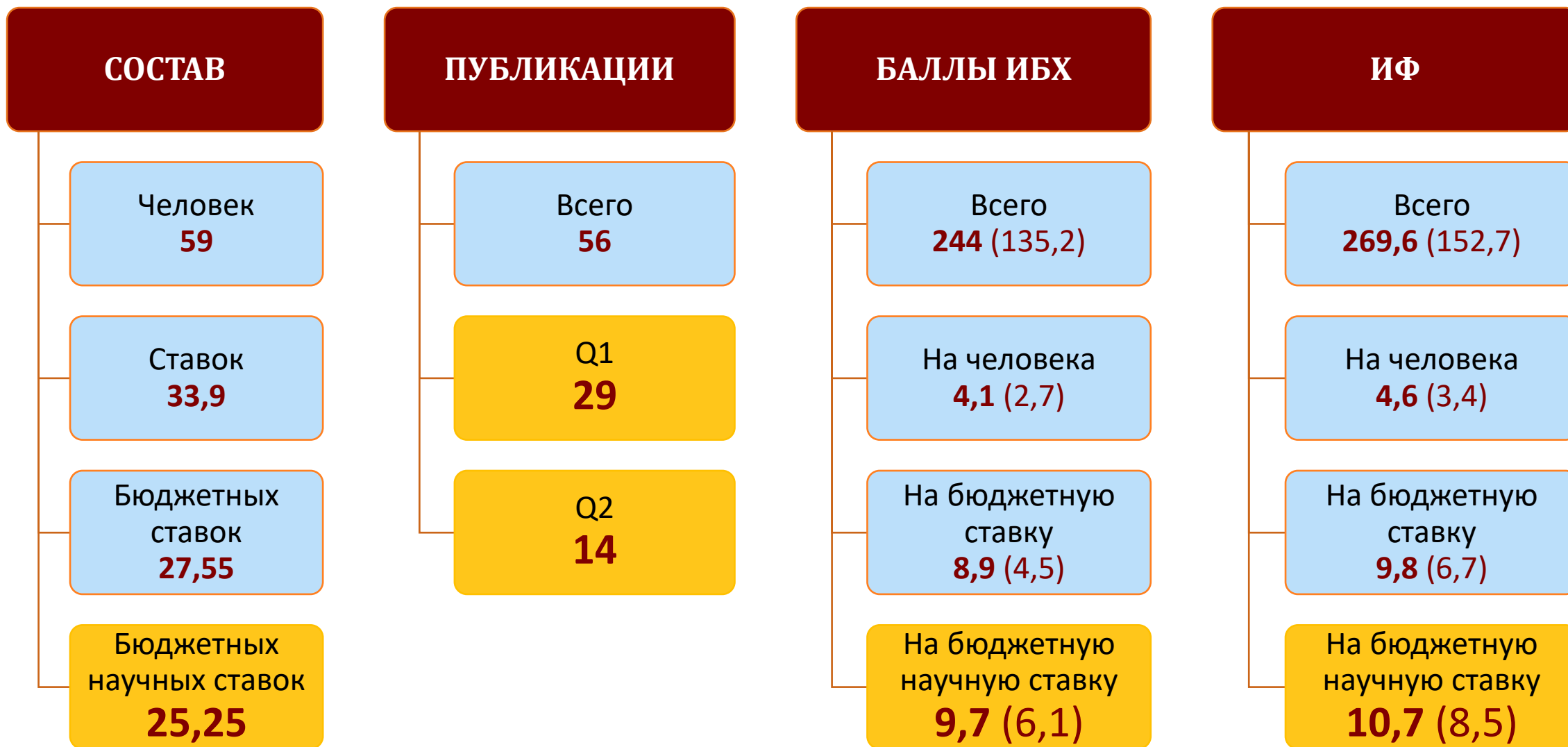
Белки семейства Ly6/uPAR — важные нейро- и иммуномодуляторы, напоминающие по структуре ладонь с тремя пальцами (β -тяжами). Часто они «заякорены» в мембране клеток с помощью ковалентно пришитого к С-концу гликозилфосфатидинозитола (GPI), что ограничивает их подвижность и ориентацию при взаимодействии с мишенями (различными мембранными белками, в первую очередь — ацетилхолиновыми рецепторами никотинового типа).

Экспериментально описать, как ведут себя такие заякоренные белки, вряд ли возможно, поэтому мы изучили этот вопрос с помощью моделирования молекулярной динамики (МД) шести модуляторов в не связанном с мишенями состоянии: Lynx1, Lynx2, Ly6d6, Ly6d6B, Ly6H и CD59, заданных с учетом всех особенностей молекул GPI, липидной мембраны и гликозилирования. Длина траекторий МД для каждого белка составляла 2–3 мкс, что позволило достаточно подробно изучить положение и ориентацию молекул в координатах «высоты» над поверхностью мембраны, «крена» и «тангажа» — проще говоря, пронаблюдать, как нам «машут» трехпальцевые «ладони».

Собранная статистика говорит, что большинство белков — Lynx1, Lynx2, Ly6d6B, Ly6H — взаимодействует с мембраной единым образом: теми же частями, что и связывается с рецептором; остальные два связываются каждый по-своему, оставляя взаимодействующую с мишенью часть свободной. Оказалось, что «заякоривание» за молекулу GPI не создает пред-формированной ориентации модуляторов для взаимодействия с рецептором.



ОТДЕЛ СТРУКТУРНОЙ БИОЛОГИИ (рук. д.х.н. А.С. Арсеньев)





ОТДЕЛ ГЕНОМИКИ И ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (рук. академик С.А. Лукьянов)

ИФ 42,2

- Лаборатория структуры и функций генов человека
И.П. Чернов

ИФ 16

- Лаборатория регуляторной транскриптомики
Т.Л. Ажикина

ИФ 31,8

- Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза
А.Г. Зарайский

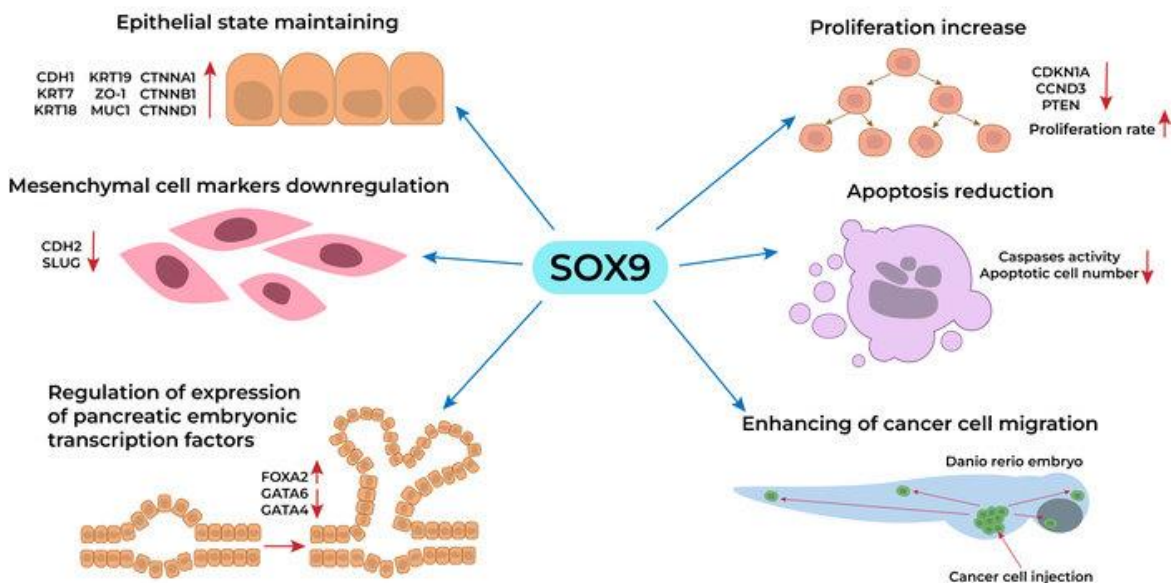
ИФ 71,9

- Группа геномного анализа сигнальных систем клетки
А.А. Буздин

ИФ 19

- Группа генной иммуноонкотерапии
И.В. Алексеенко

Multiple SOX9 functions in pancreatic cancer

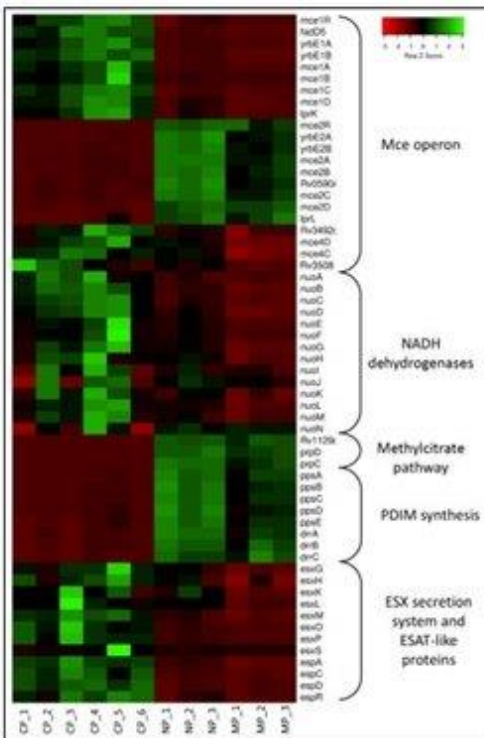


Kopantzev E et al. (2022) SOX9 Protein in Pancreatic Cancer Regulates Multiple Cellular Networks in a Cell-Specific Manner. *Biomedicines* (IF=4.757, $Q_{wos}2$, $SJR=0.874$, $Q_{sjr}1$)

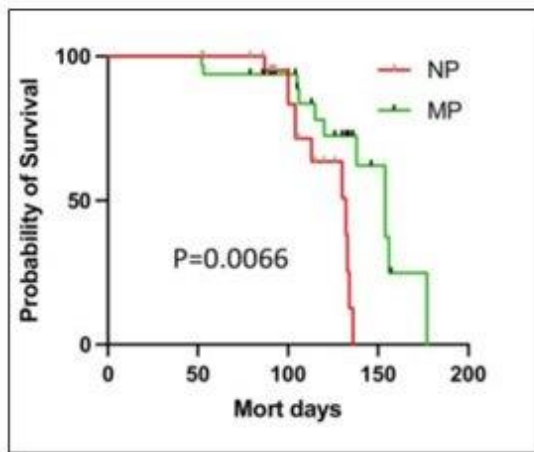
Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы является одним из самых смертоносных видов рака во всем мире. В большинстве случаев протоковой аденокарциномы поджелудочной железы наблюдается повышенная экспрессия гена SOX9. Мы предположили, что повышенная экспрессия критического фактора развития поджелудочной железы SOX9 необходима для формирования и поддержания опухолевых фенотипов в клетках рака поджелудочной железы.

Было изучено шесть клеточных линий рака поджелудочной железы, которые характеризуются разными уровнями дифференцировки и обладают специфическими онкогенными мутациями. Функциональная роль фактора SOX9 в клетках рака поджелудочной железы была исследована с помощью подавления его экспрессии методом РНК интерференции.

- Было обнаружено, что подавление экспрессии SOX9 в клеточных линиях приводит к специфическим для каждой клеточной линии изменениям в уровнях экспрессии эпителиальных и мезенхимальных белковых маркеров (CDH1, CDH3, KRT7, KRT18, KRT19, ZO-1, MUC1, CDH2, VIM, SNAI2 и др.).
- Кроме того, снижение экспрессии SOX9 оказывает специфическое влияние на экспрессию основных генов развития поджелудочной железы (HNF1A, GATA-4, GATA-6 и FOXA2).
- Наибольшее влияние даунрегуляция SOX9 оказала на уровни экспрессии белковых регуляторов клеточной пролиферации (CCND3, CDKN1A, CDKN1B и BIRC5).
- В трех из четырех исследованных клеточных линий подавление экспрессии SOX9 приводило к значительному снижению пролиферативной активности и активации проапоптотических каспаз в клетках.
- Полученные результаты свидетельствуют о том, что транскрипционный фактор SOX9 выполняет свои многочисленные функции плейотропного регулятора дифференцировки и потенциального промотора опухолевого роста клеточно-специфическим образом в клетках рака поджелудочной железы.



Gene	MP vs CP	NP vs CP
esxF	-2.04	NS
esxE	-2.01	NS
PE_PGR545	-1.68	NS
Rv3161c	-1.21	NS
dinF	-0.69	0.90
sugC	1.25	-0.47
thyA	1.32	NS
mazF8	1.99	NS
Rv2808	NS	-1.26
Rv3766	NS	-1.09
Rv3395c	NS	1.10
Rv2837c	NS	1.20
groEL2	NS	1.24
PPE49	NS	1.35
hspR	NS	1.64
Rv0446c	NS	1.72
Rv2005c	NS	1.74
Rv2003c	NS	1.76
Rv0569	NS	1.77
devR	NS	2.12
Rv1812c	NS	2.20
Rv3131	NS	2.21
Rv2004c	NS	2.21
grpE	NS	2.49
Rv2625c	NS	2.79
Rv3128c	NS	2.89

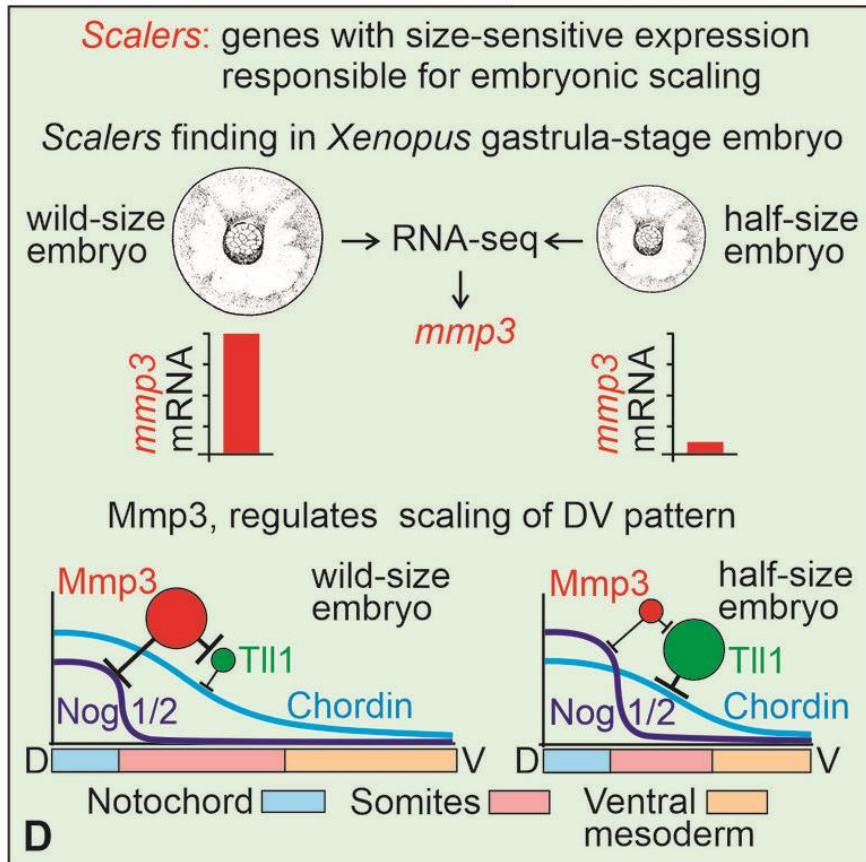


Выживаемость мышей линии I/St, инфицированных *M. tuberculosis*, прошедшим фагоцитоз в нейтрофилах (NP) и макрофагах (MP)

Mycobacterium tuberculosis персистирует в фагоцитах разного типа. Нейтрофилы не обладают эффективными бактерицидными механизмами против микобактерий, поэтому микобактерии, фагоцитированные нейтрофилами, оказываются недоступными для эффективного врожденного иммунного ответа.

- Мы исследовали профили экспрессии генов *M. tuberculosis*, которые прошли через фагоцитоз макрофагами или нейтрофилами хозяина in vivo, и параметры инфекции у генетически чувствительных к туберкулезу мышей, зараженных такими микобактериями.
- Пребывание внутри нейтрофилов модулирует транскриптом микобактерий: снижается экспрессия генов общего метаболизма, некоторых факторов вирулентности и компонентов синтеза клеточной стенки.
- Такие изменения могут вести к более быстрому переходу части микобактерий в состояние метаболического покоя, что потенциально увеличивает срок выживания популяции в организме хозяина.

Kondratieva E et al. (2022) An In Vivo Model of Separate *M. tuberculosis* Phagocytosis by Neutrophils and Macrophages: Gene Expression Profiles in the Parasite and Disease Development in the Mouse Host. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, $SJR=1.176$, $Q_{sjr}1$)



Эмбрионы многих организмов способны сохранять инвариантность своей структуры, не зависимо от размера - т.н. явление эмбрионального скейлинга (от англ. scale – масштаб). Например, эмбрионы морского ежа или лягушки, развившиеся из отдельных клеток, изолированных вскоре после начала дробления яйца, регулируют свою структуру так, что выглядят как уменьшенные копии нормальных. Этот феномен, известный уже более 100 лет, является наиболее ярким проявлением фундаментального, но все еще плохо изученного, свойства живых организмов использовать на систематической основе неравновесную самоорганизацию для своего структурирования.

- Мы впервые предсказали и математически доказали существование специальных генов-скейлеров, играющих роль размерных сенсоров благодаря зависимости их экспрессии от размеров эмбрионов.
- Также мы разработали метод прицельного поиска скейлеров и описали на примере одного из них, гена матричной металлопротеиназы 3 (Mmp3), не известный ранее механизм размер- зависимой регуляции эмбрионального паттернинга у шпорцевой лягушки.

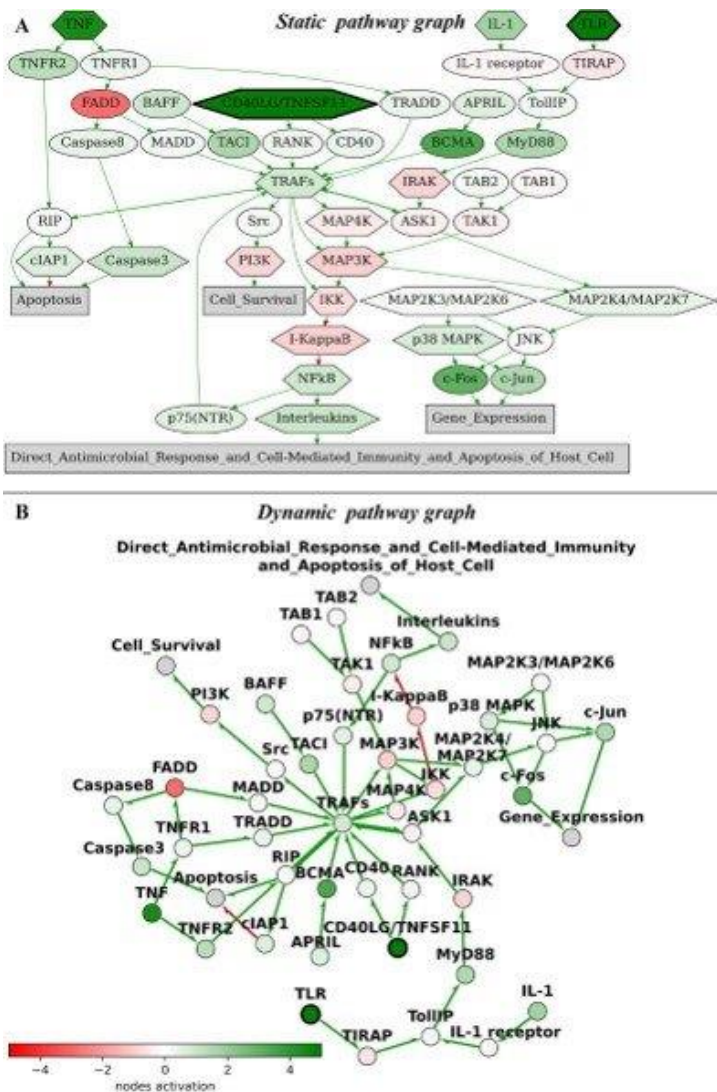
Orlov EE et al. (2022) Targeted search for scaling genes reveals matrix metalloproteinase 3 as a scaler of the dorsal-ventral pattern in *Xenopus laevis* embryos. *Dev Cell* (IF=13.417, $Q_{vos}1$, SJR=4.705, $Q_{sjr}1$)

Сотрудники группы геномного анализа сигнальных систем клетки приняли лидирующее участие в создании онлайн-платформы, позволяющей провести быстрый качественный и количественный анализ активности более 50,000 молекулярных путей человека по транскриптомным данным с удобной навигацией и визуализацией данных.

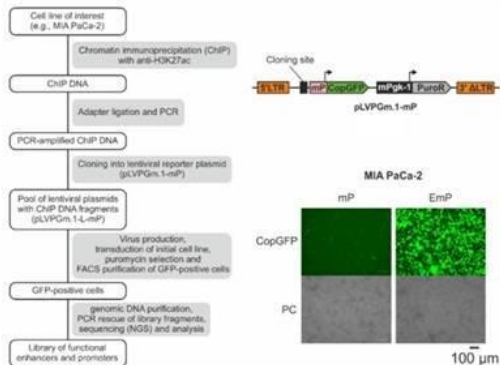
- Создан онлайн-ресурс OncoBoxPD (OncoBox pathway databank), доступный бесплатно и без регистрации по ссылке <https://open.oncobox.com>, содержащий коллекцию из 51 672 единообразно обработанных молекулярных путей человека. Суперпозиция всех путей образовала интерактивный граф белок-белковых взаимодействий и метаболических реакций, содержащий 361 654 взаимодействия и 64 095 молекулярных участников. Пути единообразно классифицированы по биологическим процессам, а каждый узел пути алгоритмически функционально аннотирован по специфической роли активатора/репрессора. Это позволяет в режиме онлайн рассчитывать подкрепленные статистическим анализом уровни активации путей с помощью встроенных биоинформатических инструментов, используя пользовательские профили экспрессии РНК/белков. Каждый путь может быть визуализирован в виде статического или динамического графа, где вершины - это молекулы, участвующие в пути, а ребра - взаимодействия или реакции между ними. Дифференциально экспрессированные узлы в пути визуализированы в двухцветном режиме с возможностью выбора пользователем цветовой шкалы (Рисунок 1). Для каждого сравнения OncoBoxPD также генерирует итоговый отчетный график, обобщающий самые высоко и слабо активированные пути.
- Платформа не требует специальной биоинформатической подготовки и может быть интересна всем исследователям, анализирующим экспрессию генов человека.
- Работа проведена в сотрудничестве с МФТИ, Сеченовским университетом, компанией Онкобокс (Россия), Университетом Циндао (КНР), компанией Омиксвей (США), а также Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC).

Рис. 1. Визуализация молекулярного пути TRAF с помощью платформы OncoBoxPD. А) Статический граф путей. В) Проекция динамического интерактивного графа путей.

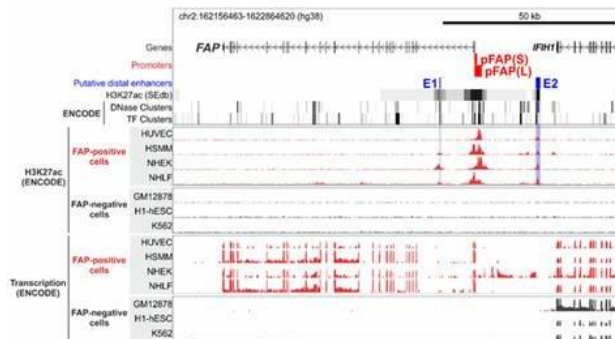
Zolotovskaia MA et al. (2022) OncoBoxPD: human 51 672 molecular pathways database with tools for activity calculating and visualization. *Comput Struct Biotechnol J* $IF=6.155$, $Q_{wos}1$, $SJR=1.538$, $Q_{sjr}1$ (



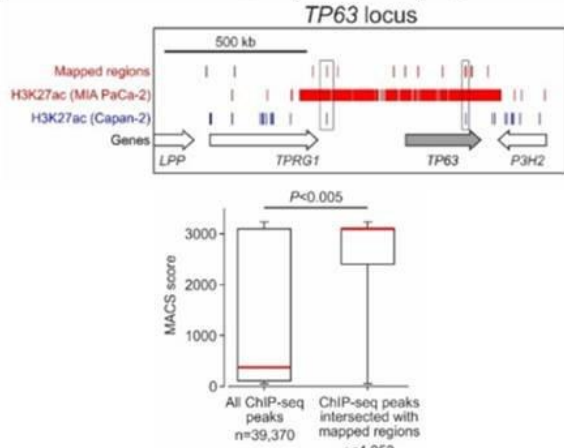
Метод ChIP-lentiMPRA



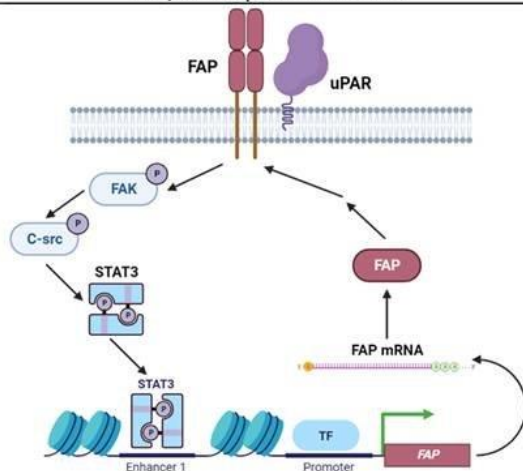
Выявленные энхансерные элементы, регулирующие экспрессию гена FAP



ChIP-lentiMPRA позволяет специфично анализировать эпигенетический ландшафт в высоком разрешении



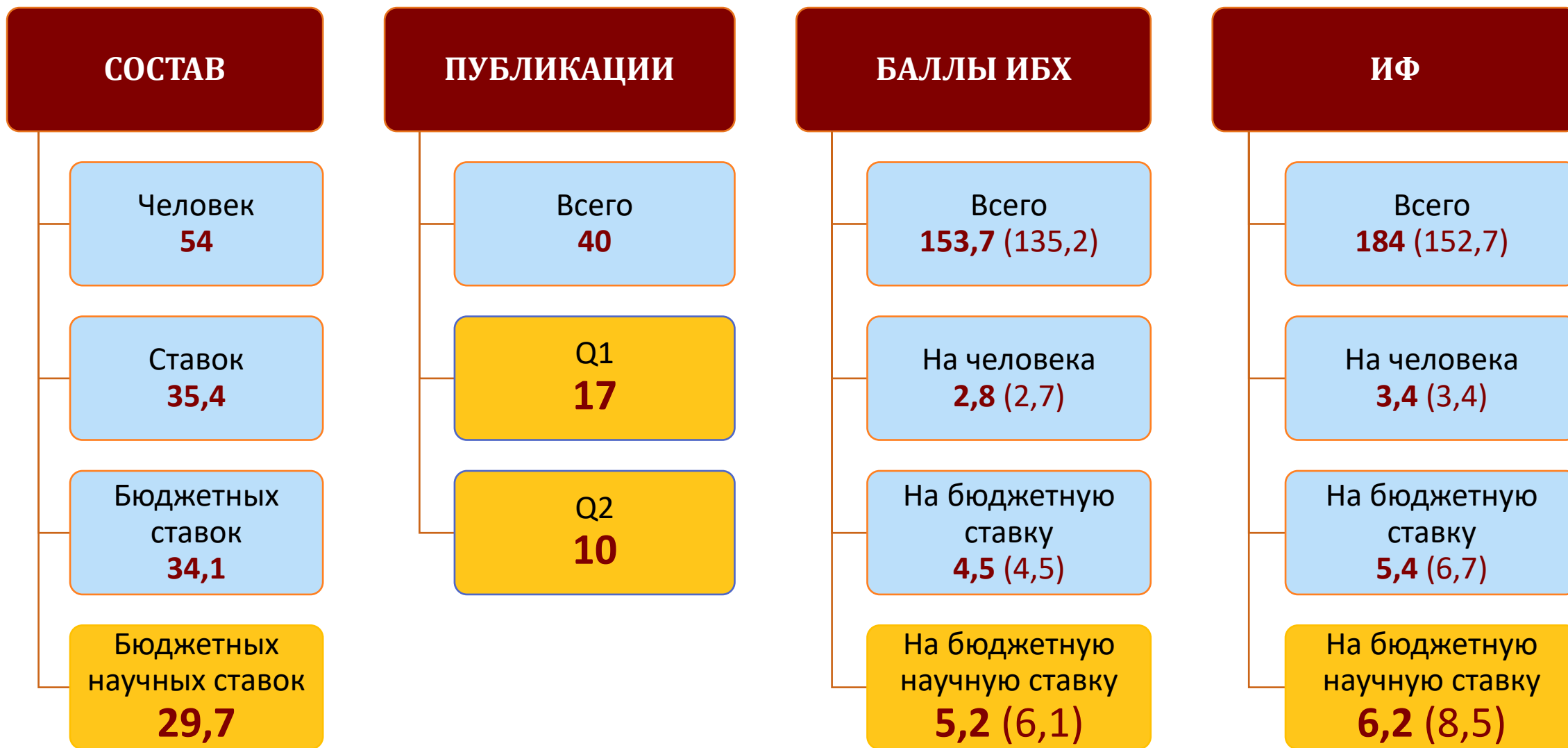
Петля положительной обратной связи FAP/активированный STAT3



Kashkin KN et al. (2022) Efficient Selection of Enhancers and Promoters from MIA PaCa-2 Pancreatic Cancer Cells by ChIP-lentiMPRA. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)

В 2022 году список ключевых признаков рака был пополнен 4 новыми признаками, одним из которых является не-мутационное эпигенетическое репрограммирование. Один из важных аспектов опухолевого патогенеза – нарушение работы регуляторов транскрипции генов, в связи с чем изучение эпигенетического ландшафта опухолевых клеток является актуальной задачей.

- Нами был разработан высокопроизводительный подход, позволяющий получать полногеномные библиотеки регуляторных элементов генома (энхансеры/промоторы), обогащенные специфичными для исследуемых типов клеток элементами. Предложенный подход основан на сочетании иммунопреципитации хроматина с множественным параллельным репортерным анализом с использованием лентивирусной системы (ChIP-lentiMPRA). Данный подход может быть использован для создания систем специфической экспрессии терапевтических генов в заданных типах клеток с целью повышения эффективности и безопасности противоопухолевой генной терапии.
- Также нами был детально изучен эпигенетический ландшафт гена FAP – кодирующего высокоспецифичный поверхностный маркер отдельных типов раковых и стромальных клеток (опухоль-ассоциированных фибробластов) солидных опухолей. Мы идентифицировали и подробно описали дистальные энхансеры, которые обеспечивают специфичность экспрессии гена FAP. Эпигенетический анализ найденных энхансеров позволил предположить существование петли положительной обратной связи между экспрессией FAP и активацией транскрипционного фактора STAT3. Такая взаимосвязь FAP и STAT3 может быть частью более обширной регуляторной петли, поддерживающей воспаление в опухоли и ее прогрессию. Выявленное взаимодействие FAP и STAT3 может быть перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.





ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОИММУННОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ (рук. член-корр. РАН В.И. Цетлин)

ИФ 67,2

- Лаборатория молекулярной токсикологии
Ю.Н. Уткин

ИФ 50

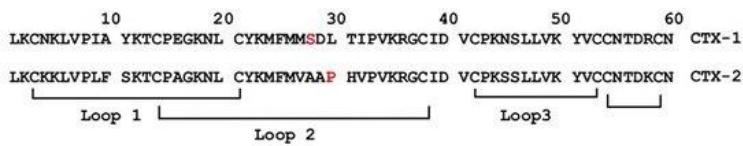
- Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий
И.Е. Кашеверов

ИФ 18,8

- Лаборатория оксипинов
В.В. Безуглов

ИФ 13,6

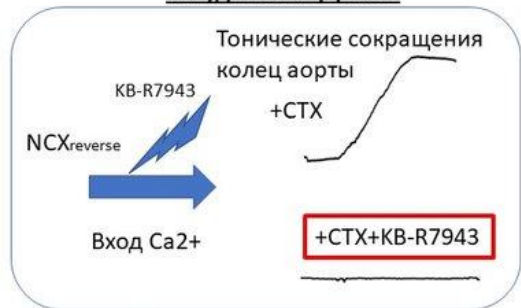
- Лаборатория нейроиммунных процессов
И.В. Шелухина



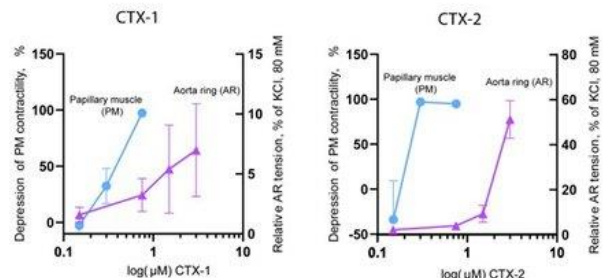
Кардиотоксины кобры *Naja oxiana* CTX-1 и CTX-2

Известны два типа кардиотоксинов (CTX), отличающихся структурой своей центральной петли (Loop 2) - S-тип (CTX-1) и P-тип (CTX-2).

Сосудистые эффекты

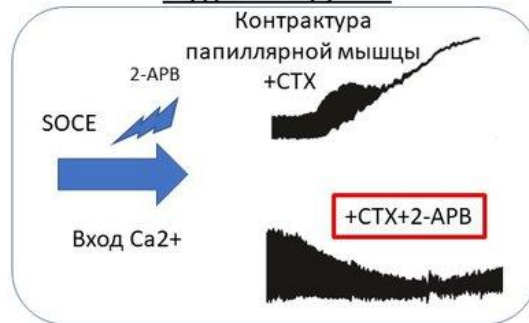


KB-R7943 - ингибитор обратного режима Na⁺/Ca²⁺ обмена (NCXreverse)



CTX-2 (P-типа) нарушает функции папиллярных мышц (PM) сердца и колец аорты (AR) сильнее, чем CTX-1 (S-типа)

Сердечные эффекты



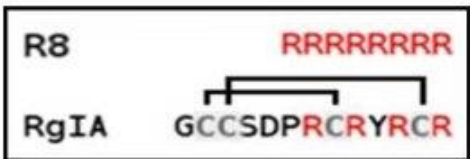
2-APB - блокатор депо-управляемого входа кальция (SOCE)

Кардиотоксины (CTX), присутствующие в ядах кобр, нарушают функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС). Структурно CTX содержат консервативные гидрофобные петли, характеризующиеся высокой гомологией аминокислотных последовательностей в бета-цепях и вариациями, влияющими на их биологическую активность, в участках изгибов. Известны два типа кардиотоксинов (S и P), различающиеся по структуре центральной петли.

- Исследование механизмов действия токсинов CTX-1 (S-тип) и CTX-2 (P-тип) кобры *Naja oxiana* на ССС с использованием препаратов папиллярных мышц (ПМ) и колец аорты (КО) показало, что оба токсина оказывали дозо-зависимое действие, проявляющиеся в контрактуре ПМ и сокращении КО. CTX-2 P-типа нарушал функции ПМ и КО сильнее, чем CTX-1 S-типа.
- Различие между эффектами CTX S- и P-типа также наблюдалось на изолированном сердце крысы.
- Установлено, что действие CTX на ССС не связано с выбросом эндогенного адреналина, а обусловлено, в основном, нарушением транспортных систем, ответственных за приток Ca²⁺.
- Впервые показано участие реверсивного обмена Na⁺/Ca²⁺ в действии CTX на аорту крыс.
- Следовательно, действие антидотов должно быть направлено на нормализацию транспорта ионов кальция.

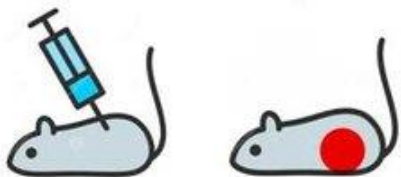
- Averin A et al. (2022) The effects of cobra cardiotoxins on the papillary muscle and langendorf perfused rat heart are not associated with adrenaline release. *RJBPC* (IF=0, Q_{wos}0, SJR=0, Q_{sjr}0)
- Averin AS et al. (2022) S- and P-type cobra venom cardiotoxins differ in their action on isolated rat heart. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* (IF=2.293, Q_{wos}3, SJR=0.419, Q_{sjr}2)
- Averin AS et al. (2022) Effects of Cardiotoxins from *Naja oxiana* Cobra Venom on Rat Heart Muscle and Aorta: A Comparative Study of Toxin-Induced Contraction Mechanisms. *Toxins (Basel)* (IF=5.075, Q_{wos}1, SJR=0.884, Q_{sjr}1)

ОЛИГОАРГИНИН R8 УМЕНЬШАЕТ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ОКСАЛИПЛАТИНОМ, ПОДОБНО α -КОНОТОКСИНУ RgIA И МОЖЕТ РАССМАТРИВАТЬСЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ АНАЛЬГЕТИК

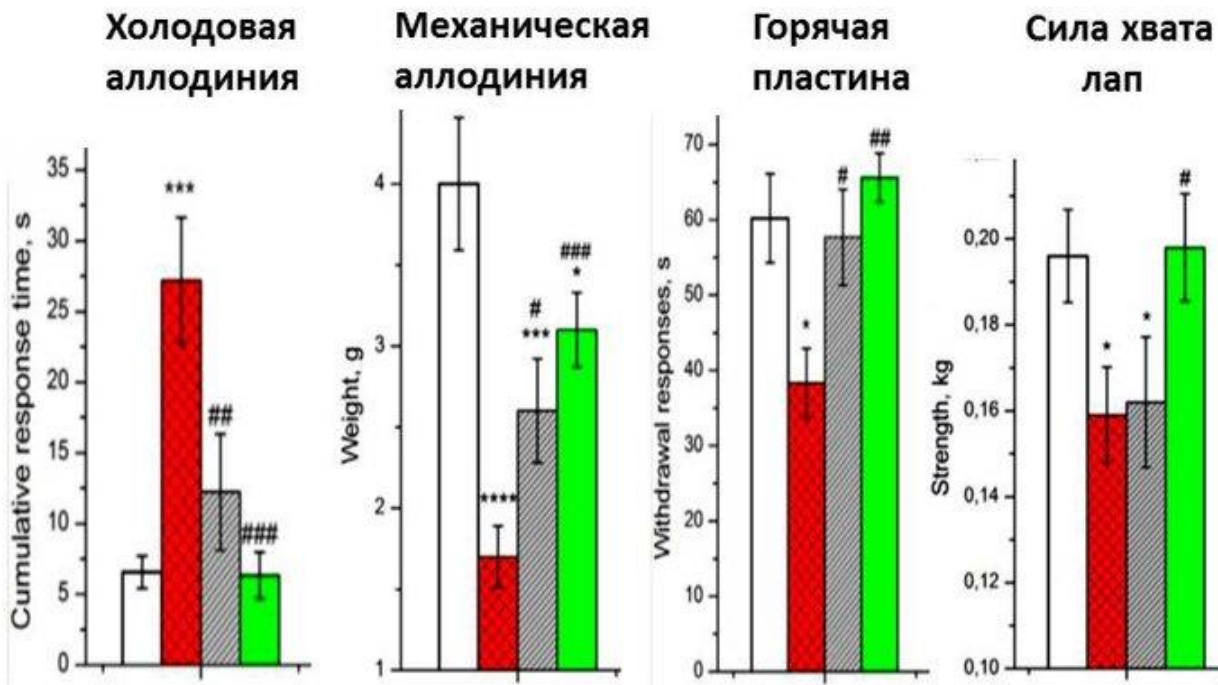
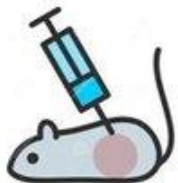


Исследования в различных тестах на нейропатию, индуцированную введением оксалиплатина (результаты на 35 день после 2 недель закола R8/RgIA)

оксалиплатин
(1-4, 8-11, 15-18 дни)



R8 или RgIA (21-42 дни)



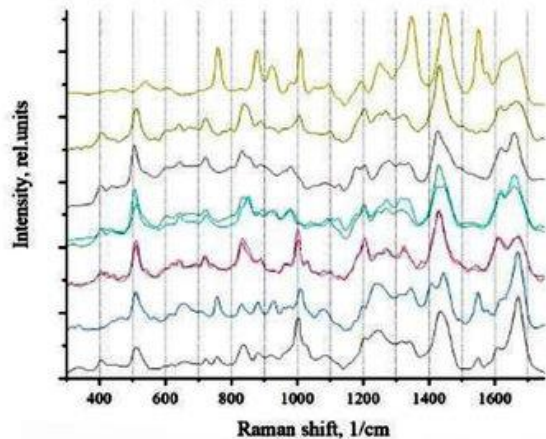
Продолжено исследование биологической активности олигоаргининов - открытого нами ранее нового класса ингибиторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) - и установлено, что окта-олигоаргинин R8, нетоксичный линейный пептид, взаимодействующий с высоким сродством с $\alpha 9\alpha 10$ подтипом nAChR, на мышинной модели химиотерапии в тестах механической аллодинии, механической чувствительности и температурной гиперчувствительности уменьшает эффекты индуцированной оксалиплатином нейропатии не менее эффективно, чем рассматриваемый в качестве возможного лекарственного средства анальгетического действия α -конотоксин RgIA (более сложный и дорогой в синтезе 13-ти членный пептид с двумя дисульфидными связями).

Dyachenko IA et al. (2022) α -Conotoxin RgIA and oligoarginine R8 in the mice model alleviate long-term oxaliplatin induced neuropathy. *Biochimie* (IF=4.372, Q_{wos} =2, SJR=0.876, Q_{sjr} =1)

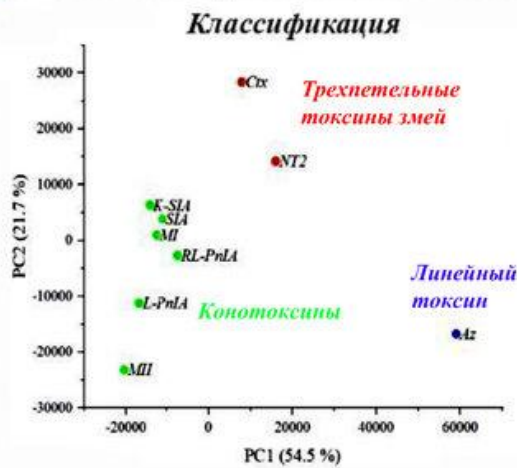
Белковые и пептидные токсины



Рамановские спектры токсинов



Анализ методом главных компонент

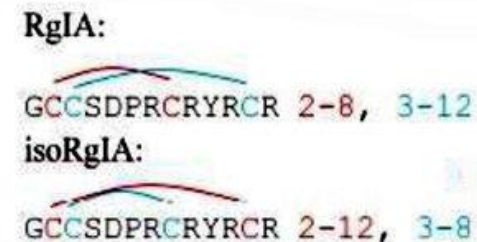


Яды животных представляют собой сложную смесь различных биологических молекул, многие из которых, в частности, токсины, имеют потенциал в качестве лекарственных препаратов. Большое структурное разнообразие пептидных и белковых токсинов делает актуальной разработку метода их быстрого структурного анализа.

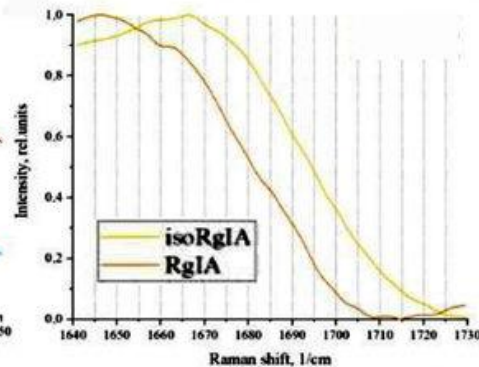
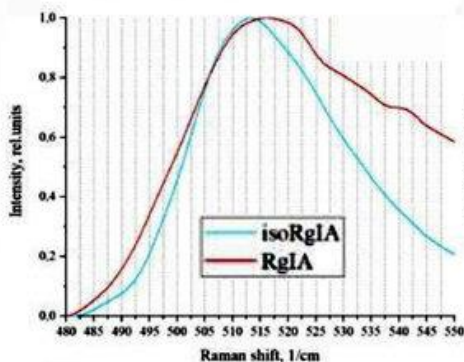
- Совместно с ИОФ РАН мы разработали экспресс-метод, основанный на рамановской спектроскопии в сочетании с методом главных компонент, позволяющий классифицировать эти природные токсины в соответствии с их структурными особенностями, используя микрограммовые количества вещества в сухом виде.
- Данный подход был опробован на большой серии трехпальцевых токсинов змей, конотоксинов и линейном пептиде и показал возможность не только выявлять принадлежность к этим большим группам соединений, но и различать конфигурацию дисульфидных связей в одном токсине.

Различие рамановских спектров двух изомеров конотоксина RgIA

Два синтетических дисульфидных изомера конотоксина RgIA



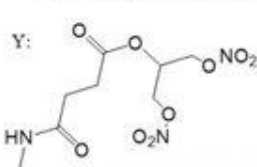
Рамановские спектры



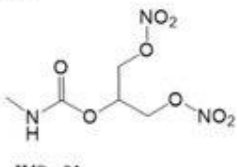
Mozhaeva V et al. (2022) Toxins' classification through Raman spectroscopy with principal component analysis. *Spectrochim Acta A* (IF=4.831, $Q_{wos}=1$, $SJR=0.59$, $Q_{sij}=2$)



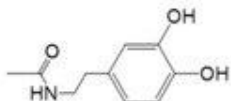
X: -CH₃ NMG 1120, NMG1118
-H LAV060, NMG 1107, NMG1110, IVS-a01



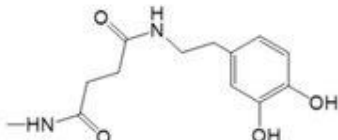
NMG 1120, LAV060



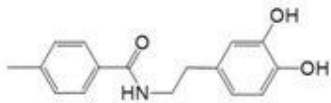
IVS-a01



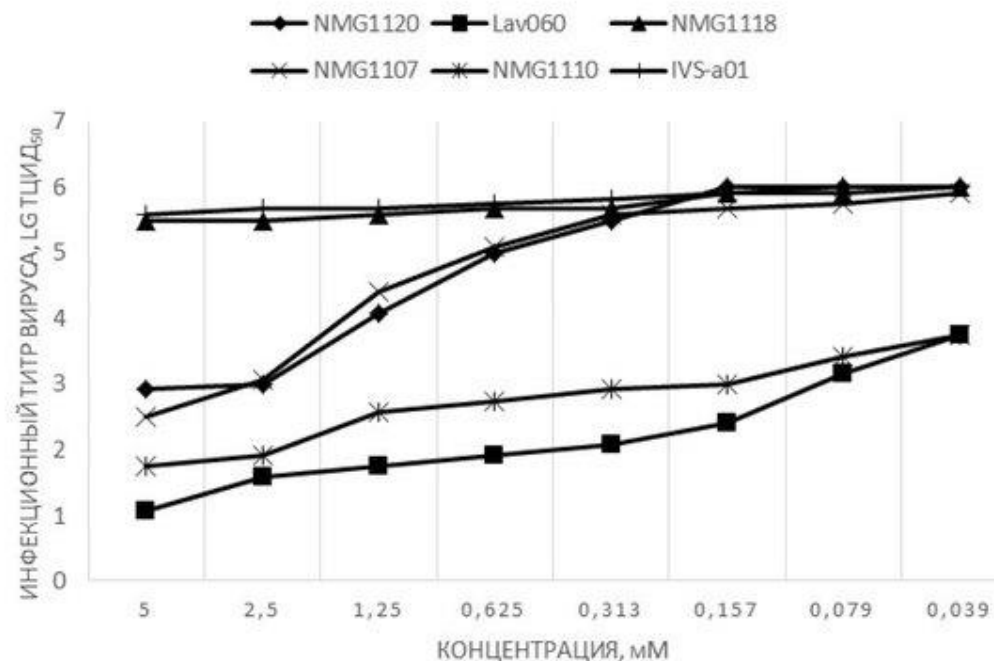
NMG1107



NMG1118



NMG 1110



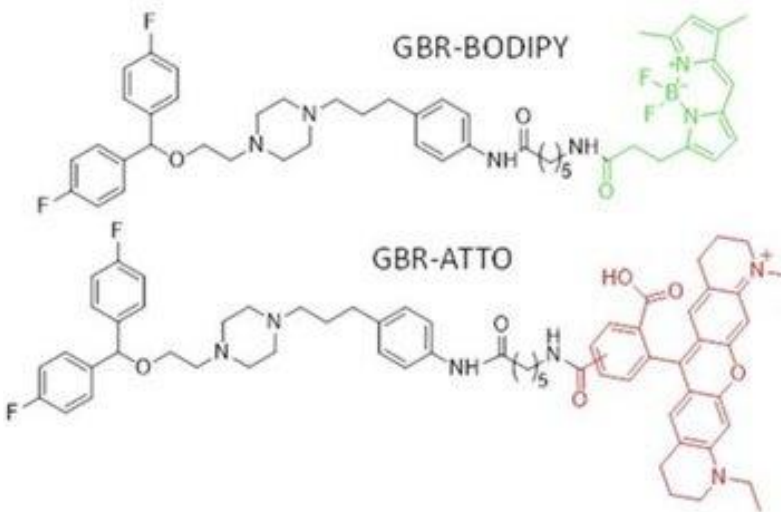
Инфекционный титр вируса гриппа A/California/04/09 (H1N1) в культуре клеток МДСК под действием препаратов.

Среди группы синтезированных нами производных адамантана были выявлены два соединения, представляющие собой NO-донорное производное сукцината аминоадамантана (Lav060) и дофаминовое производное адамантанбензойной кислоты (NMG1110), обладающие способностью ингибировать инфекционную активность штамма вируса гриппа H1N1 с высоким химиотерапевтическим эффектом.

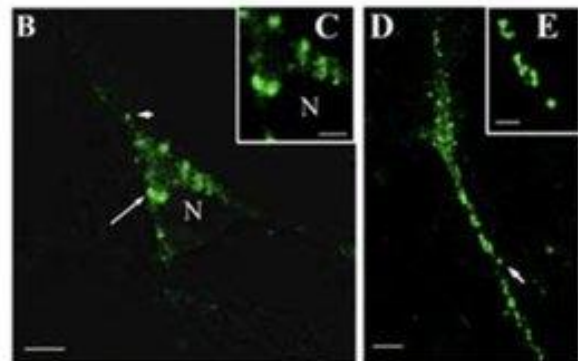
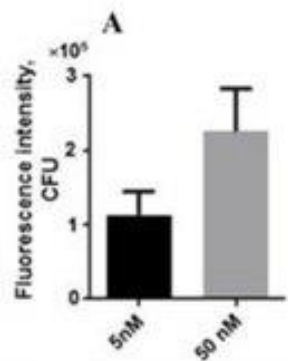
Любимов ИИ et al. (2022) Исследование антивирусной активности адамантансодержащих химических соединений. *Antibiot Med Biotekhnol* (IF=0, Q_{wos}=0, SJR=0.129, Q_{sjr}=4)

Совместно с ФГБУ Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН

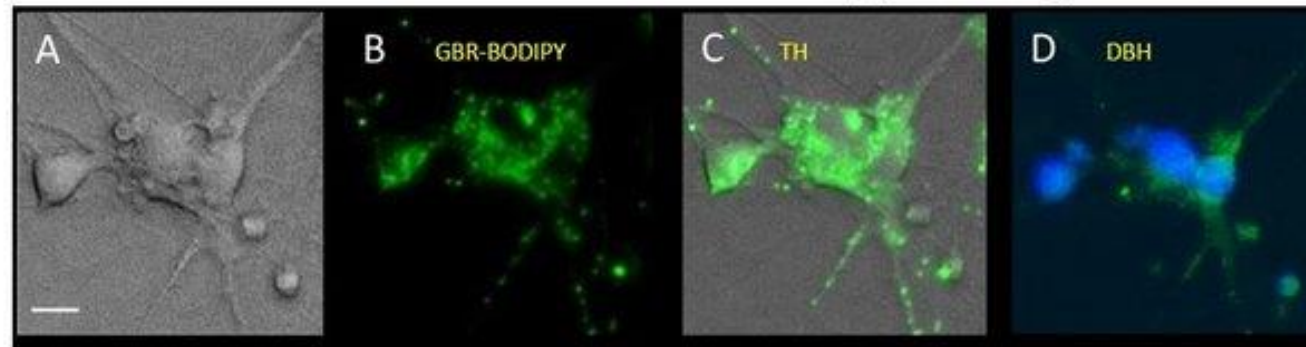
НОВЫЙ МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЖИВЫХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ



Микрофотография клеток среднего мозга мыши (первичная культура). TH – антитела против тирозингидроксилазы; DBH – антитела против дофамин-бета-гидроксилазы



Интенсивность флуоресценции клеток среднего мозга эмбрионов мыши после инкубации с GBR-BODIPY в концентрации 5 нМ или 50 нМ. (B,C) расположение GBR-BODIPY в телах нейронов; (D,E) расположение GBR-BODIPY в отростках нейронов (культура среднего мозга).



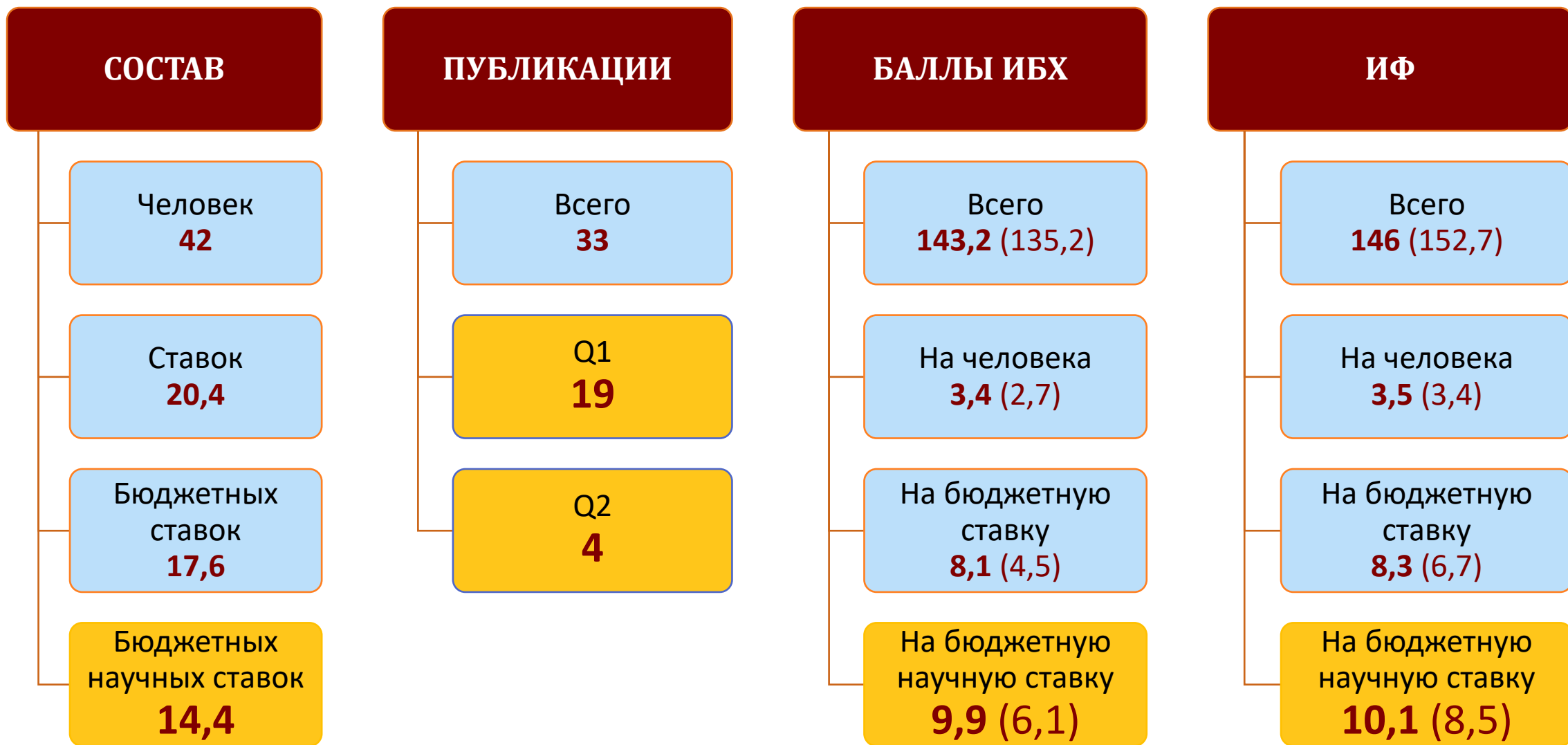
Изучена интернализация синтезированных флуоресцентных производных ингибитора транспортера обратного захвата дофамина GBR-12909 в дофаминергические нейроны мышей как в первичной культуре, так и на переживающих срезах среднего мозга. GBR-BODIPY, в отличие от GBR-ATTO, специфически проникает в дофаминергические и некоторые норадренергические и серотонергические нейроны по клатринзависимому механизму, но не проникает в не-моноаминергические нейроны. GBR-12909 не токсичен для клеток. Эти результаты открывают перспективу селективной визуализации дофаминергических нейронов в смешанной популяции клеток.

Blokhin V et al. (2022) A New Method for the Visualization of Living Dopaminergic Neurons and Prospects for Using It to Develop Targeted Drug Delivery to These Cells. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}=1$, $SJR=1.176$, $Q_{sjr}=1$)

Совместно с ФГБУ Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН



ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОИММУННОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ (рук. член-корр. РАН В.И. Цетлин)





ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (рук. академик М.П. Кирпичников)

ИФ 63,9

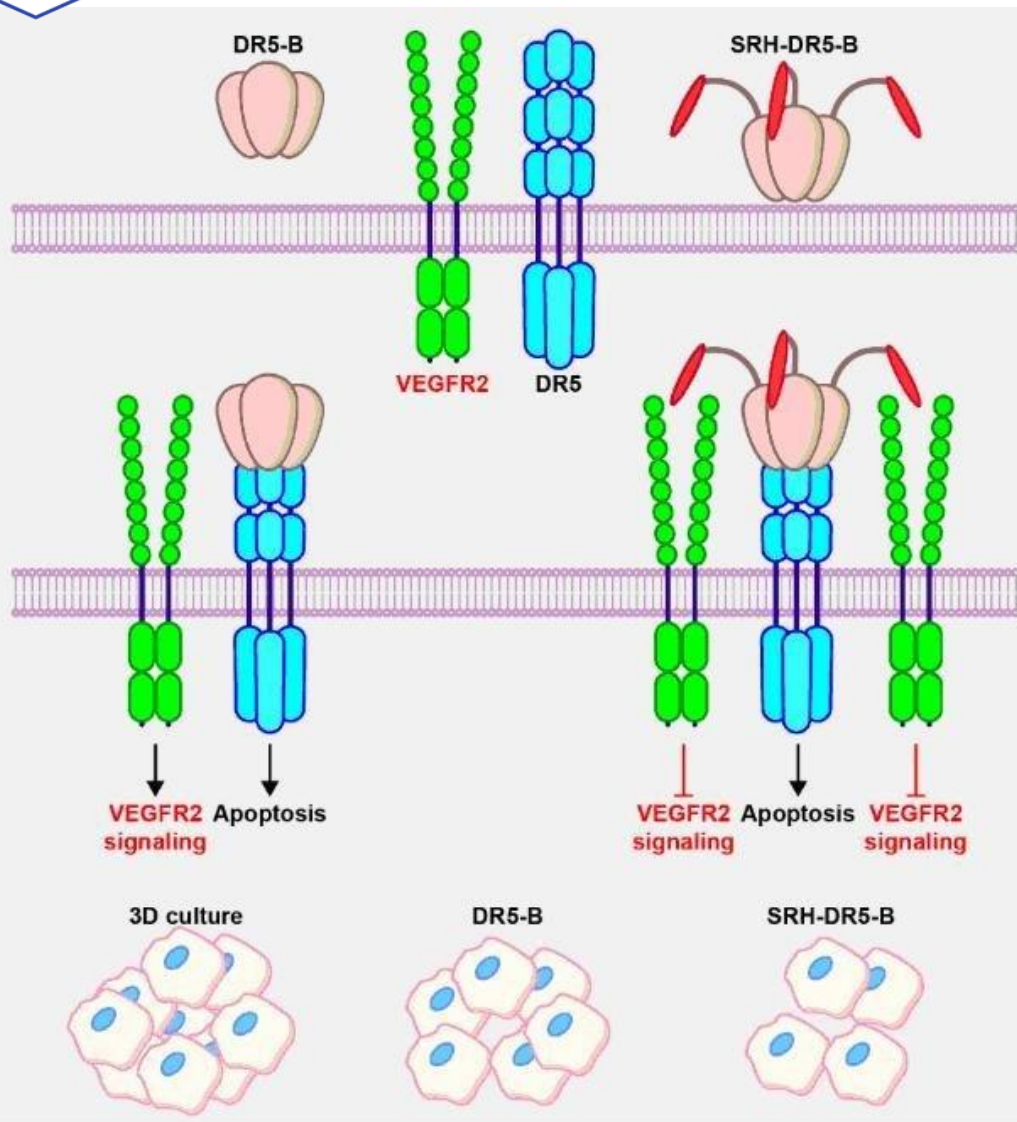
- Лаборатория инженерии белка
Д.А. Долгих

ИФ 39,1

- Лаборатория биоинженерии нейромодуляторов и
нейрорецепторов
Е.Н. Люкманова

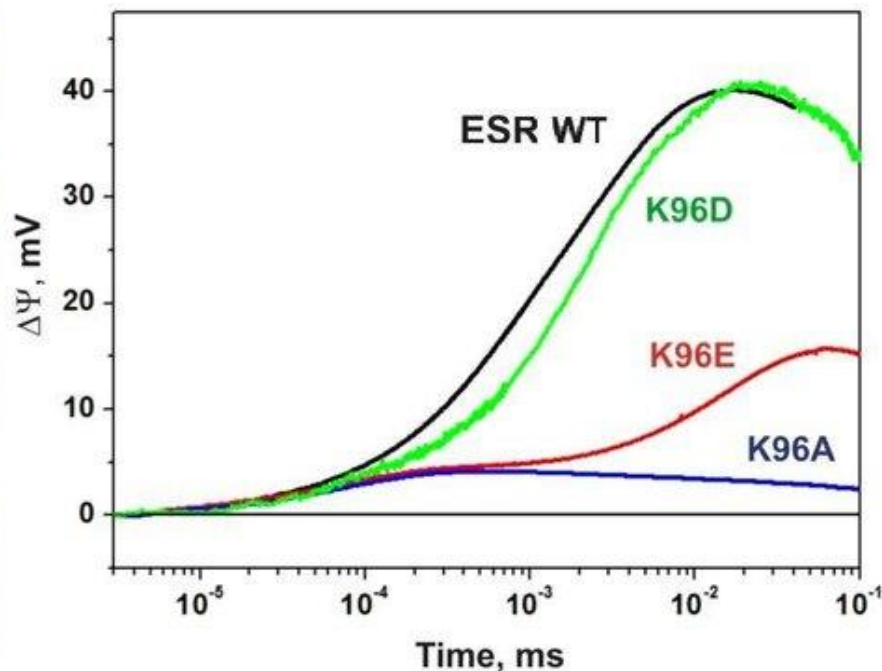
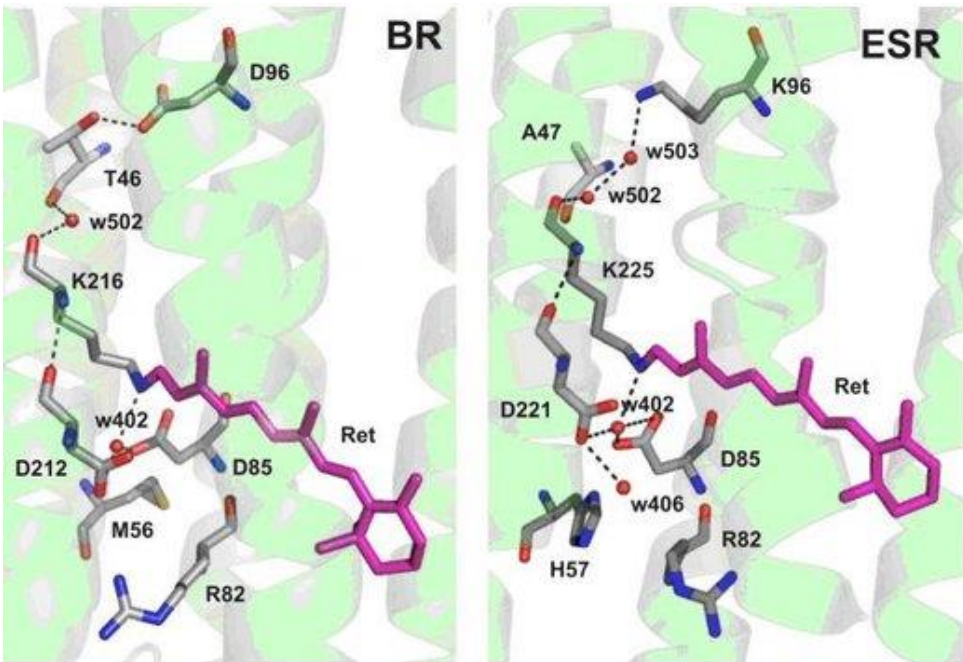
ИФ 26

- Лаборатория нанобиоинженерии
О.В. Некрасова



- Сконструирован и получен гибридный биспецифичный белок HRH-DR5-B на основе DR5-селективного мутантного варианта TRAIL с антиангиогенным синтетическим пептидом HRHTKQRHTALH.
- С помощью методов белковой инженерии проведена оптимизация экспрессии, повышена стабильность белка и его содержание в растворимой клеточной фракции.
- Полученный фьюжн-белок SRH-DR5-B с высокой аффинностью связывается с рецепторами VEGFR2 и DR5 и имеет повышенную цитотоксическую активность в мультиклеточных 3D сфероидах из различных опухолевых клеток, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного терапевтического препарата с двойной антиангиогенной и противоопухолевой активностью.

1. Isakova A et al. (2022) Application of an Autoinduction Strategy to Optimize the Heterologous Production of an Antitumor Bispecific Fusion Protein Based on the TRAIL Receptor-Selective Mutant Variant in *Escherichia coli*. *Mol Biotechnol* (IF=2.86, Q_{wos} 3, SJR=0.519, Q_{sjr} 2)
2. Yagolovich AV et al. (2022) Optimized Heterologous Expression and Efficient Purification of a New TRAIL-Based Antitumor Fusion Protein SRH-DR5-B with Dual VEGFR2 and DR5 Receptor Specificity. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)

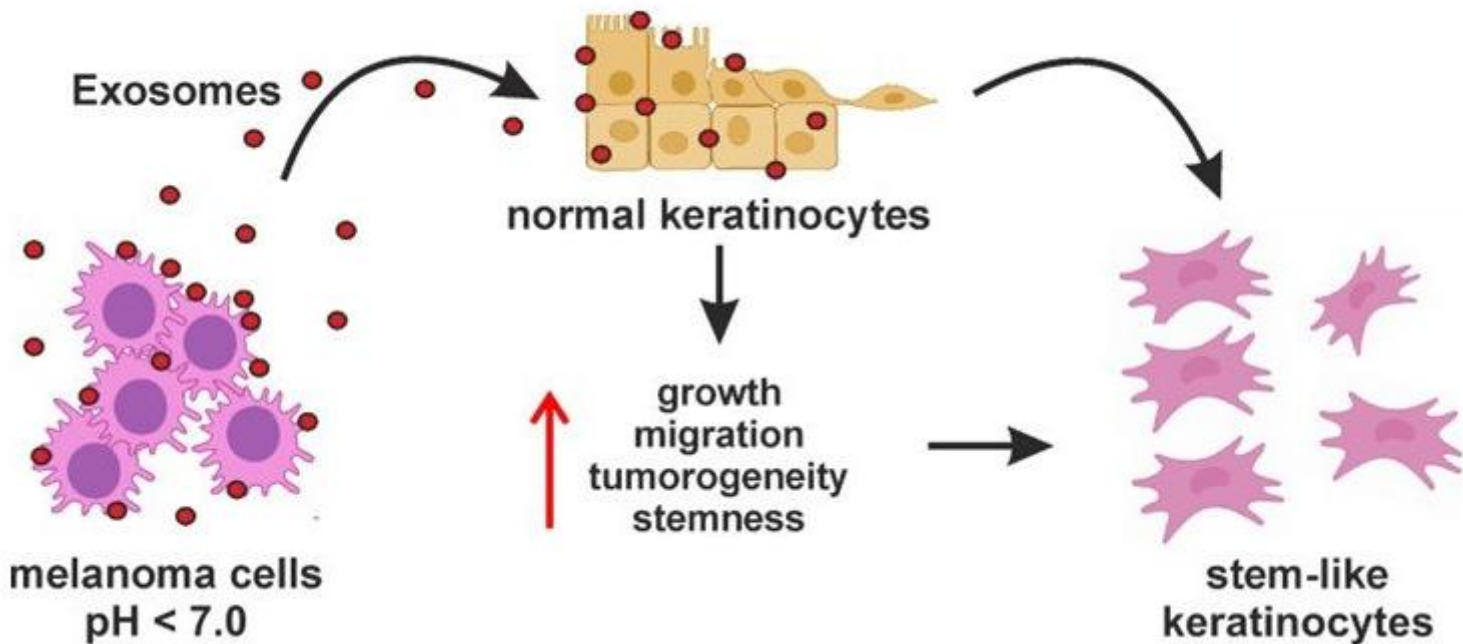


- Интерес к микробным родопсинам связан с перспективами использования их в оптогенетике с целью регуляции активности нейронов, в том числе для терапии различных заболеваний.
- Бактериальный родопсин *Exiguobacterium sibiricum* (ESR) отличается от бактериородопсина, наиболее изученного ретинального белка, наличием остатка лизина в положении 96, которое соответствует внутрибелковому донору протонов для основания Шиффа.
- С помощью мутагенеза по этому положению показано, что остатки Asp или Glu могут эффективно выполнять функцию донора в молекуле в ESR, но кинетики фотоцикла и переноса зарядов в этих мутантных вариантах существенно отличаются от таковых в бактериородопсине, что указывает на альтернативный механизм репротонирования основания Шиффа в ESR.

- Siletsky SA et al. (2022) Application of direct electrometry in studies of microbial rhodopsins reconstituted in proteoliposomes. *Biophys Rev* (IF=0, Q_{wos} 0, SJR=1.463, Q_{sjr} 1)
- Petrovskaya LE et al. (2022) Proton transfer reactions in donor site mutants of ESR, a retinal protein from *Exiguobacterium sibiricum*. *J Photochem Photobiol B* (IF=6.814, Q_{wos} 1, SJR=0.925, Q_{sjr} 1)



ВЕЗИКУЛЫ МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ МЕЛАНОМ СТИМУЛИРУЮТ «СТВОЛОВОСТЬ», РОСТ И МИГРАЦИЮ КЕРАТИНОЦИТОВ И ПЕРЕНОСЯТ ГЕНЫ ПРООНКОГЕННЫХ БЕЛКОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ $\alpha 7$ -НАХР



Метастатическая меланома является высокозлокачественной опухолью, клетки которой секретируют внеклеточные везикулы, усиливающие злокачественность опухоли и способствующие трансформации нормальных клеток.

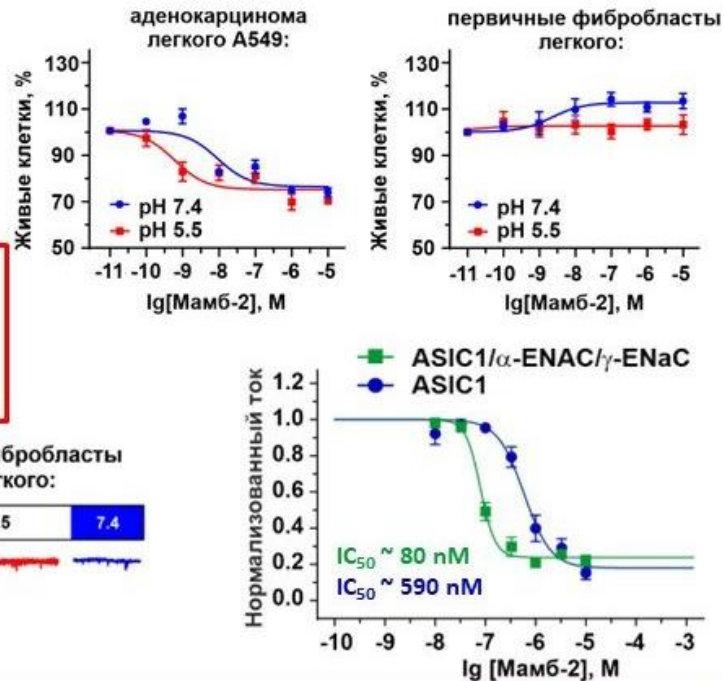
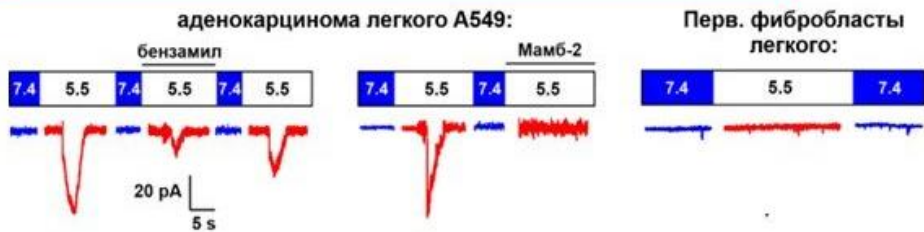
- Нами показано, что клетки меланомы при закислении внешней среды до 6.5 секретируют более проонкогенные везикулы, чем клетки, культивируемые при pH 7.4: с повышенной экспрессией проонкогенной микроРНК mi221, фактора стволовости CD133, про-миграционного фактора SNAI1, а также про-онкогенного рецептора $\alpha 7$ -nAChR.
- Инкубация с везикулами стимулировала рост и миграцию как метастатических клеток меланомы и нормальных кератиноцитов.
- Также везикулы из закисленных меланом изменяли морфологию кератиноцитов на более «стволовую», что подтверждалось повышением экспрессии факторов стволовости KLF4 и CD133.
- В целом, наши данные означают, что везикулы метастатической меланомы играют важную роль в трансформации нормальных кератиноцитов.

1. Bychkov ML et al. (2022) Extracellular Vesicles Derived from Metastatic Melanoma Cells Transfer $\alpha 7$ -nAChR mRNA, Thus Increasing the Surface Expression of the Receptor and Stimulating the Growth of Normal Keratinocytes. *Acta Naturae* (IF=2.204, Q_{wos} 4, SJR=0.442, Q_{sjr} 3)
2. Bychkov ML et al. (2022) Extracellular Vesicles Derived from Acidified Metastatic Melanoma Cells Stimulate Growth, Migration, and Stemness of Normal Keratinocytes. *Biomedicines* (IF=4.757, Q_{wos} 2, SJR=0.874, Q_{sjr} 1)



мамбалгин-2
ингибитор
каналов,
содержащих
ASIC1

- Закисление микроокружения – характерная черта многих опухолей
- Адаптация опухолей к закислению осуществляется за счет сенсоров pH, например, каналов DEG/ENaC



Прогрессия опухолей зачастую сопровождается закислением окружения, а протон-активируемые ионные каналы (ASIC) – сенсоры протонов, обеспечивают адаптацию раковых клеток к закислению.

- Мы изучили эффекты и молекулярные мишени мамбалгина-2 из яда черной мамбы *Dendroaspis polylepis*, - ингибитора каналов ASIC1a, в клетках аденокарциномы легкого.
- Мамбалгин-2 ингибирует рост и миграцию клеток аденокарциномы легкого, которые экспрессируют ASIC1a, но не действует на нормальные легочные фибробласты, в которых экспрессия ASIC1a отсутствует.
- Мамбалгин-2 в клетках аденокарциномы легкого вызывает арест клеточного цикла в G2/M фазе и апоптоз. Показано, что антипролиферативная и антимиграционная активность мамбалгина-2 в клетках A549 обусловлена взаимодействием с опухолеспецифичными гетероканалами ASIC1a/α-ENaC/γ-ENaC. Выявлено, что мамбалгин-2 ингибирует каналы ASIC1a/α-ENaC/γ-ENaC с большей эффективностью, чем каналы ASIC1a.
- Показано, что повышенная экспрессия ASIC1 и γ-ENaC коррелирует с худшим прогнозом выживания пациентов с аденокарциномой легкого.
- Таким образом, таргетирование опухолеспецифичного гетеротримера ASIC1a/α-ENaC/γ-ENaC может стать перспективной стратегией онкотерапии.

Sudarikova AV et al. (2022) Mambalgin-2 Inhibits Lung Adenocarcinoma Growth and Migration by Selective Interaction With ASIC1/α-ENaC/γ-ENaC Heterotrimer. *Front Oncol* (IF=5.738, Q_{wos}=2, SJR=1.291, Q_{sjr}=1)

Совместно с Институтом цитологии РАН

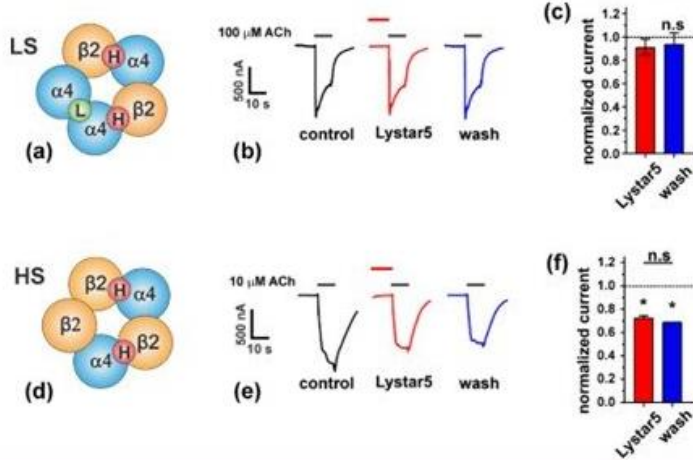
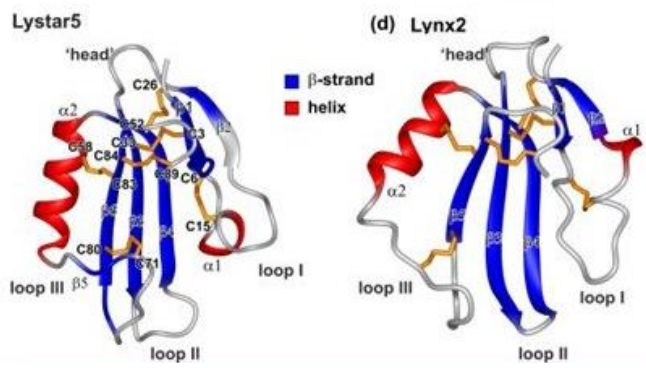
ОПИСАН ПЕРВЫЙ МОДУЛЯТОР ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОРСКОЙ ЗВЕЗДЫ *ASTERIAS RUBENS*, - ГОМОЛОГ НЕЙРОМОДУЛЯТОРА ЧЕЛОВЕКА *Lynx2*



100.0
50.5
50.5
50.5



- ✓ В целомочитах морской звезды обнаружен трехпетельный белок *Lystar5*
- ✓ *Lystar5* имеет гомологичную последовательность с нейромодулятором из мозга человека *Lynx2*
- ✓ Также как и *Lynx2*, *Lystar5* ингибирует $\alpha 4\beta 2$ -nAChR



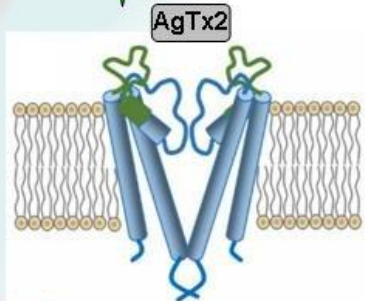
Белки Lys6/uPAR представляют собой белки с трехпетельной пространственной структурой, стабилизированной дисульфидами. Эти белки выполняют различные важные регуляторные функции, взаимодействуя с рецепторами, регулируя работу нервной системы и клеточный гомеостаз и обнаружены у разных организмов – от саламандр до человека.

Ранее наши коллеги из Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) показали наличие трехпетельных белков в целомочической жидкости морской звезды *Asterias rubens*.

- Мы проанализировали геномы морской звезды *A. rubens* и обнаружили гены еще 5 трехпетельных белков. Один из них, названный *Lystar5*, экспрессируется в клетках целомочической жидкости *A. rubens* и имеет последовательность, гомологичную нейромодулятору из мозга человека *Lynx2*.
- Анализ структуры *Lystar5* с помощью ЯМР-спектроскопии подтвердил гомологию пространственной структуры *Lystar5* и *Lynx2*. Как и *Lynx2*, *Lystar5* ингибирует ток через никотиновые рецепторы ацетилхолина $\alpha 4\beta 2$ -nAChR.
- Кроме того, инкубация с *Lystar5* снижала экспрессию ацетилхолинэстеразы и субъединиц $\alpha 4$ и $\alpha 7$ nAChR в нейронах гиппокампа.
- Таким образом, нами впервые обнаружен модулятор никотиновых рецепторов ацетилхолина в морских звездах.

Paramonov AS et al. (2022) New Three-Finger Protein from Starfish *Asteria rubens* Shares Structure and Pharmacology with Human Brain Neuromodulator *Lynx2*. *Mar Drugs* (IF=6.085, $Q_{wos}1$, SJR=0.794, $Q_{sjr}1$)

Лиганды на основе агитоксина 2: Atto488-AgTx2 и GFP-AgTx2



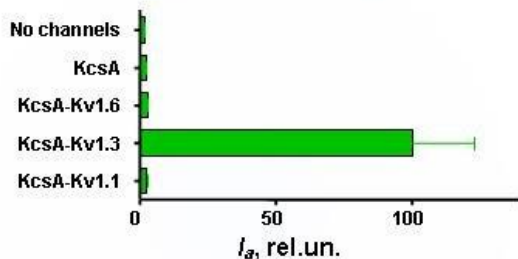
Особенности структуры

- N-концевое мечение;
- Вариабельность меток – органический флуорофор, флуоресцирующий белок

Активность

Повышенная селективность в отношении канала Kv1.3

Высокая аффинность

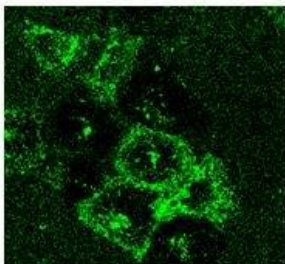
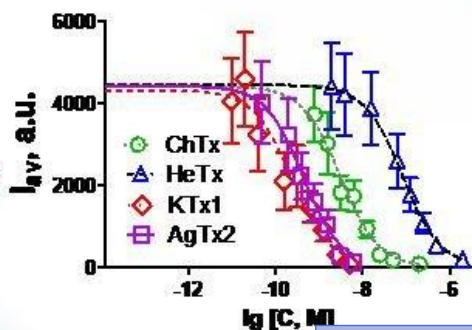


Atto488-AgTx2
 $K_d = 4$ nM

GFP-AgTx2
 $K_d = 10$ nM

Области применения

Поиск и изучение блокаторов Kv1.3



Имиджинг Kv1.3 в клетках и тканях

Совместно с сотрудниками кафедры биоинженерии Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

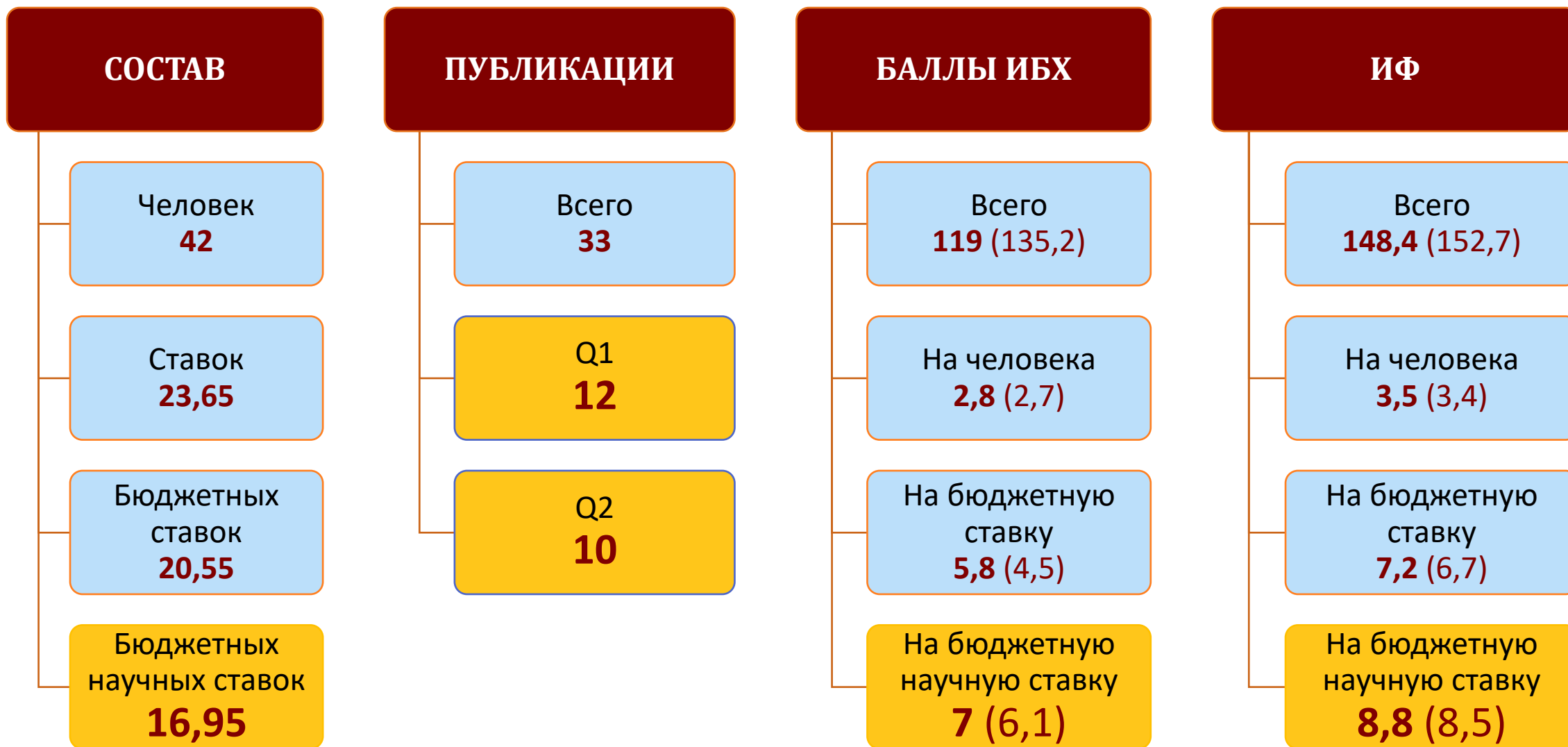
- На основе агитоксина 2 (AgTx2), пептидного блокатора калиевых потенциал-зависимых Kv1 каналов, методами пептидного синтеза и белковой инженерии получены новые флуоресцентные лиганды - Atto488-AgTx2 и GFP-AgTx2.
- Показано, что введение метки по N-концу AgTx2 обеспечивает лиганду способность флуоресцировать, повышает его селективность к Kv1.3 каналу и сохраняет высокую аффинность взаимодействия вне зависимости от типа метки – органического красителя или флуоресцирующего белка.
- Лиганды Atto488-AgTx2 и GFP-AgTx2 могут быть использованы для имиджинга Kv1.3 каналов в клетках и тканях, а также в качестве компонента аналитической клеточной системы для поиска и изучения блокаторов этого канала, представляющего собой мишень при лечении аутоиммунных заболеваний.

Работа поддержана грантом РФФ 22-14-00406.

1. Denisova KR et al. (2022) Atto488-Agitoxin 2—A Fluorescent Ligand with Increased Selectivity for Kv1.3 Channel Binding Site. *Bioengineering (Basel)* (IF=5.046, $Q_{wos}2$, SJR=0.711, $Q_{sjr}2$)
2. Nekrasova OV et al. (2020) N-Terminal Tagging with GFP Enhances Selectivity of Agitoxin 2 to Kv1.3-Channel Binding Site. *Toxins (Basel)* (IF=5.075, $Q_{wos}1$, SJR=0.884, $Q_{sjr}1$)



ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (рук. академик М.П. Кирпичников)





ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОБИОЛОГИИ (рук. член-корр. РАН А.В. Семьянов)

ИФ 89

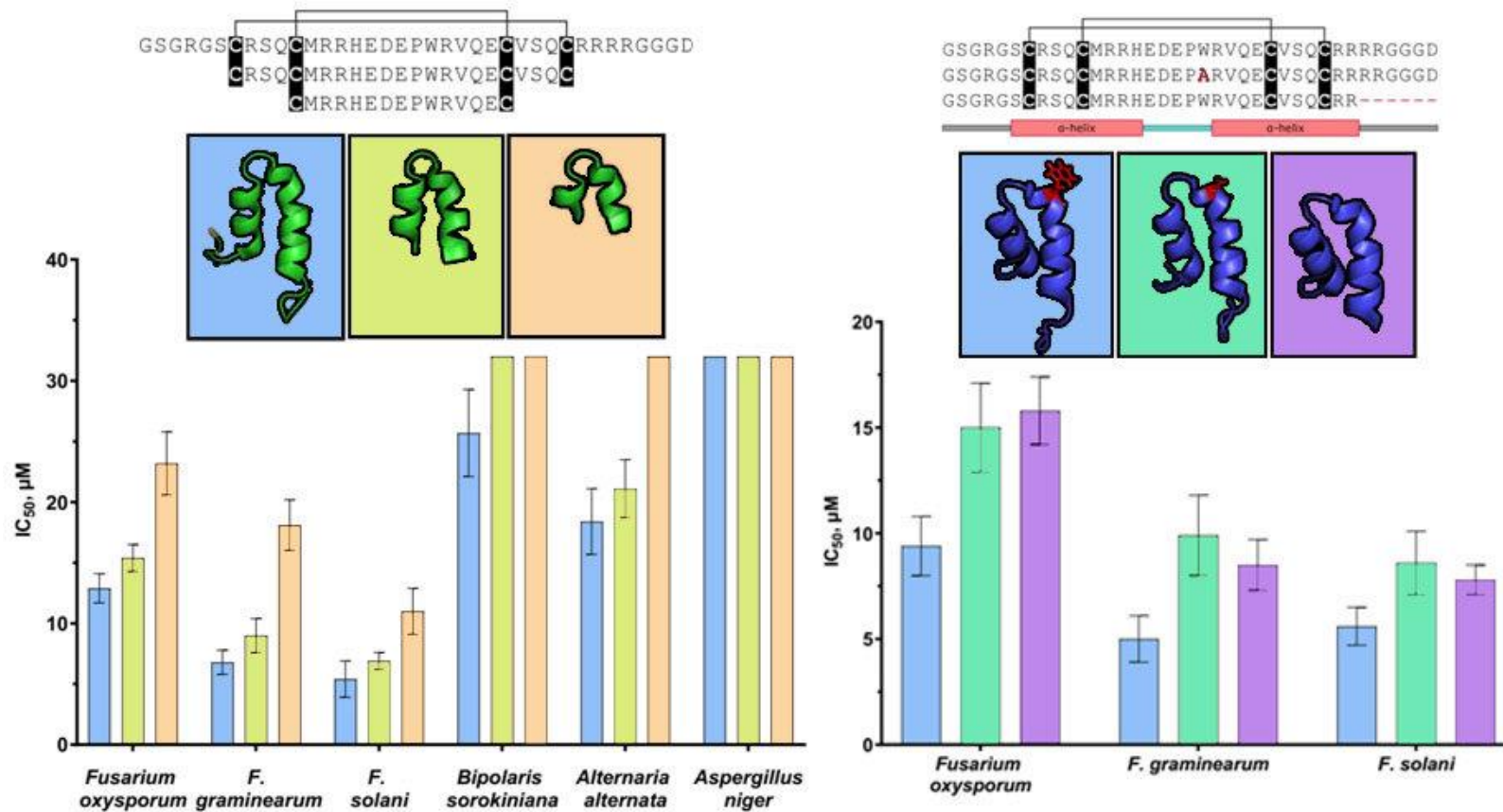
- Лаборатория нейрорецепторов и нейрорегуляторов
С.А. Козлов

ИФ 80,2

- Лаборатория внесинаптической передачи
А.В. Семьянов

ИФ 11,5

- Лаборатория молекулярных инструментов для нейробиологии
А.А. Василевский

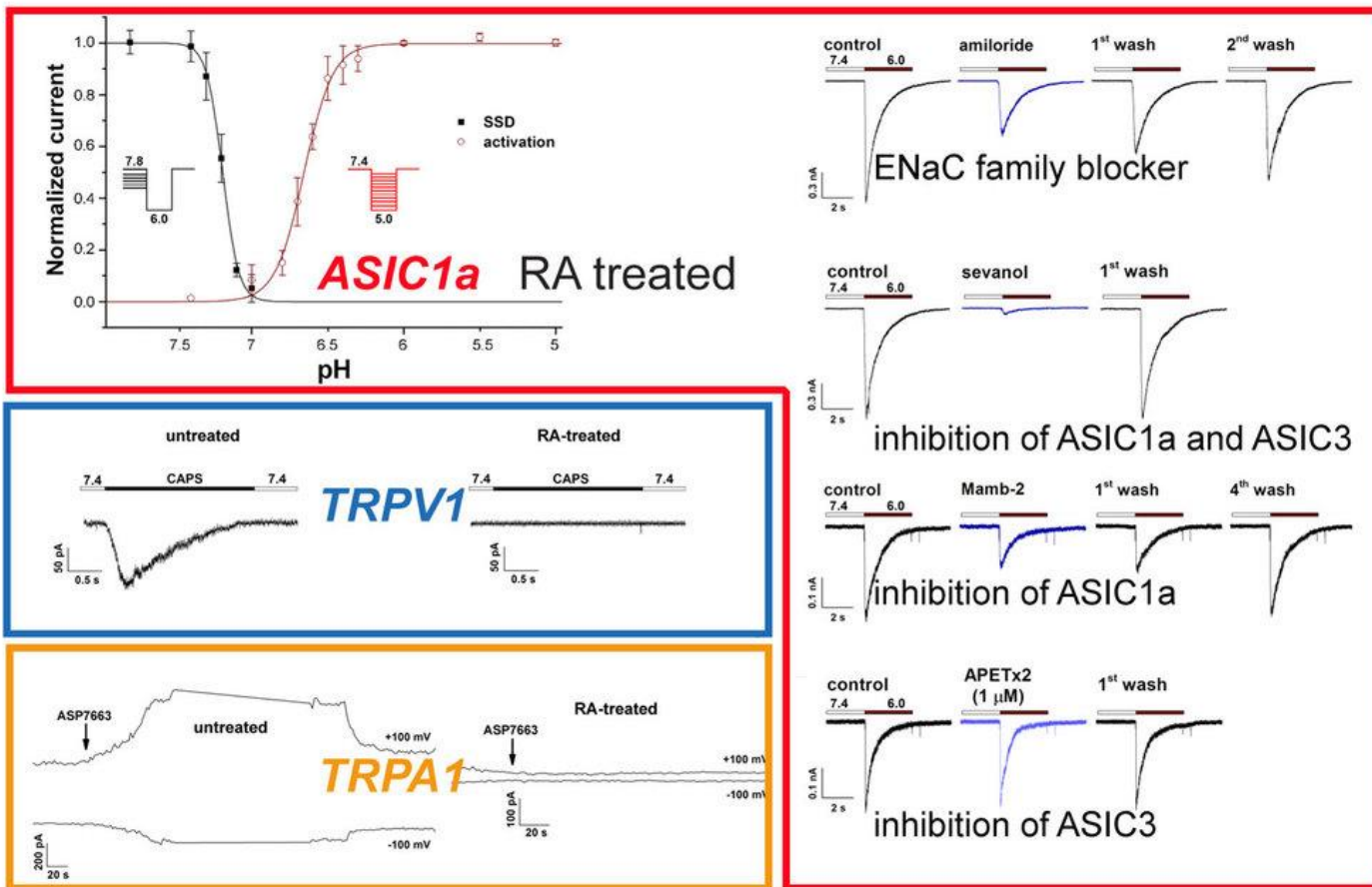


Харпино-подобные антимикробные пептиды растений обладают разнообразными биологическими активностями: антимикробной, трипсин-ингибирующей, рибосом-инактивирующей. Эволюционно оптимизированная структура имеет вид «спираль-поворот-спираль», при этом, две α-спирали стабилизированы двумя S-S-связями.

- Структурные детерминанты активности этих пептидов изучены недостаточно подробно, поэтому возможности по укорочению пептида оценивали по измеряемой антифунгальной активности.
- Сперва путём твердофазного пептидного синтеза были получены две укороченные формы пептида по внешнюю и по внутреннюю дисульфидные связи соответственно, которые теряли антифунгальную активность значительно по сравнению с нативным пептидом.
- Далее путём гетерологической экспрессии в *E. coli* были получены аналог с заменой Trp20Ala в области β-поворота и аналог, укороченный только по неструктурированному С-концевому участку, который также были значительно менее активны в тестах.
- Таким образом, можно заключить, что все удаляемые/изменяемые тут фрагменты пептида EcAMP1 вносят вклад в его антимикробную активность.

Barashkova AS et al. (2022) Rational Design of Plant Hairpin-like Peptide EcAMP1: Structural–Functional Correlations to Reveal Antibacterial and Antifungal Activity. *Molecules* (IF=4.927, Q_{wos} 2, SJR=0.705, Q_{sjr} 1)

КЛЕТКИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ SH-SY5Y, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, МОГУТ СЛУЖИТЬ ДОСТУПНОЙ МОДЕЛЬЮ IN VITRO ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НАТИВНЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ ЧЕЛОВЕКА

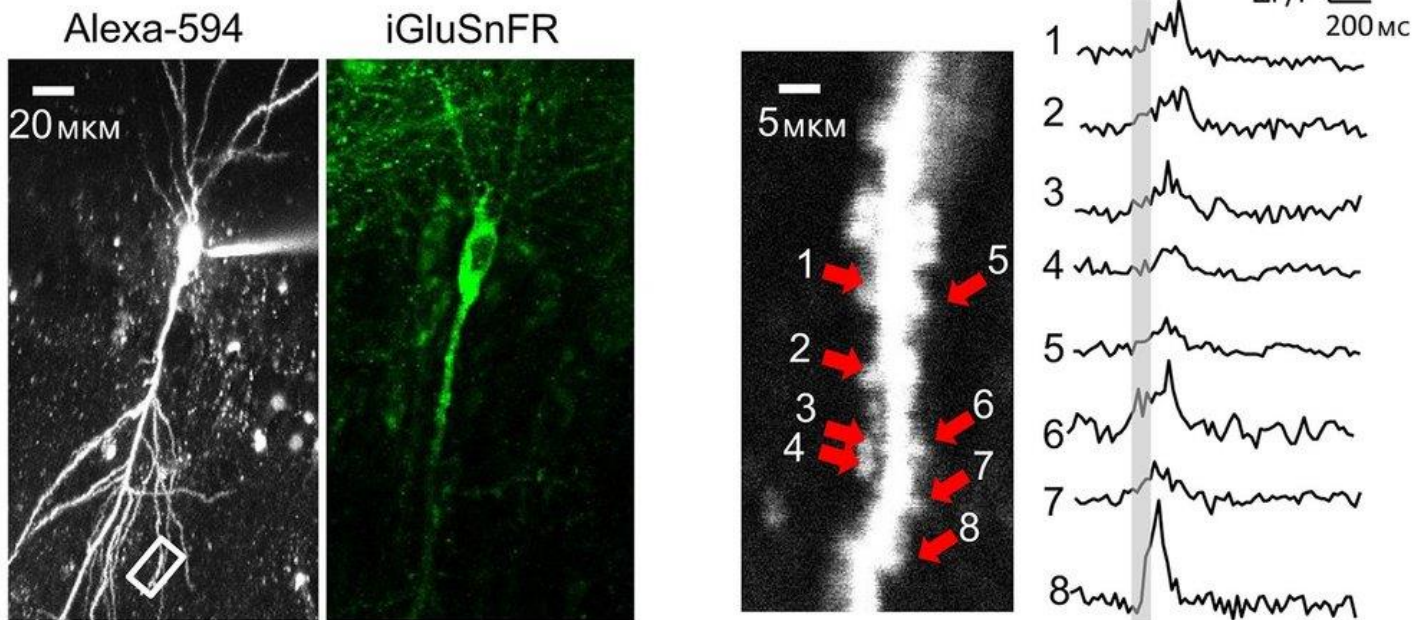


Нейробластома человека SH-SY5Y является инструментом, используемым для изучения нейрорепатологических процессов.

- Мы исследовали каналы ASIC и TRP (TRPV1 и TRPA1), присутствующие в интактной и дифференцированной нейробластома SH-SY5Y, чтобы оценить возможность их изучения в этой модели.
- Низкий уровень экспрессии ASIC1a и ASIC2 был обнаружен в интактных клетках.
- Обработка 10 мкМ ретиноевой кислоты в течение 6 дней приводила к дифференцировке нейронов, сопровождавшейся заметным увеличением экспрессии ASIC1a, при минимальной экспрессии ASIC2.
- Подробная кинетическая и фармакологическая характеристика регистрируемых токов позволила предположить, что гомомерная изоформа ASIC1a является доминирующей среди кислото-активируемых каналов после применения ретиноевой кислоты, и наоборот при дифференциации экспрессия TRPV1 и TRPA1 становилась незначительной.
- Нейробластома SH-SY5Y после обработки ретиноевой кислотой может служить модельной системой для изучения эффектов различных лигандов при разработке новых нейропротекторных и обезболивающих препаратов.

Kalinovskii AP et al. (2022) Retinoic Acid-Differentiated Neuroblastoma SH-SY5Y Is an Accessible In Vitro Model to Study Native Human Acid-Sensing Ion Channels 1a (ASIC1a). *Biology (Basel)* (IF=5.168, $Q_{wos}1$, SJR=0.903, $Q_{sjr}1$)

ВЫХОД K⁺ ЧЕРЕЗ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ NMDA РЕЦЕПТОРЫ ПОДАВЛЯЕТ ЛОКАЛЬНЫЙ АСТРОЦИТАРНЫЙ ЗАХВАТ ГЛУТАМАТА

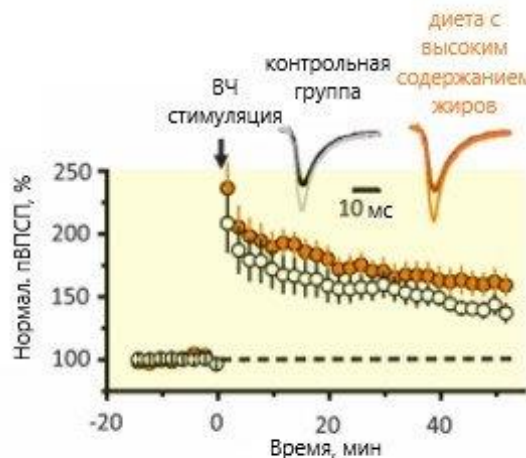
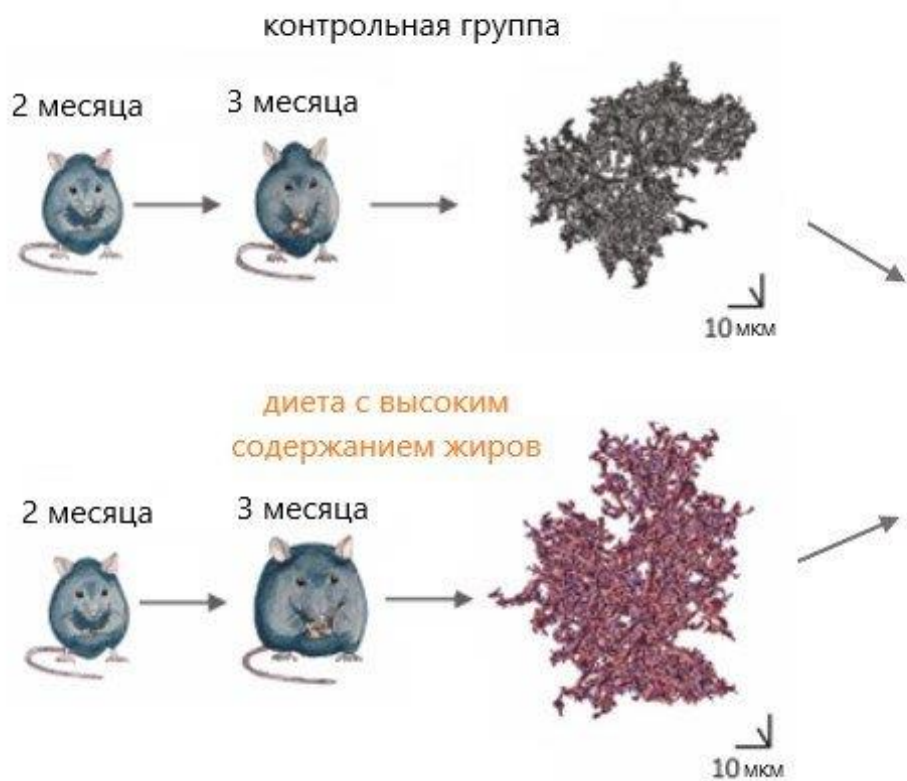


Глутаматергическая передача вызывает выход K⁺ через постсинаптические NMDA рецепторы, повышение которого деполяризует пресинаптическую терминаль, усиливая высвобождение глутамата, но влияет ли это также на захват глутамата в локальной астроглии, остаётся вопросом.

- Было показано, что фармакологическое блокирование или условный нокаут постсинаптических NMDA рецепторов подавляют увеличение амплитуды и продолжительности токов астроцитарных глутаматных транспортеров, тогда как блокирование астроцитарных K⁺ каналов предотвращает только увеличение продолжительности таких токов.
- Точечный анкейджинг глутамата показывает, что для уменьшения амплитуды и продолжительности токов астроцитарных глутаматных транспортеров требуется деполяризация астроцитов, а не повышение внеклеточного K⁺ как такового.
- Биофизическое моделирование подтверждает, что кратковременное локальное повышение внеклеточного K⁺ может ингибировать локальный захват глутамата в тонких астроцитарных отростках.
- Оптический имиджинг, выполненный с использованием глутаматного сенсора, показал постсинаптический выход K⁺, связанный с усилением внесинаптической глутаматной сигнализацией.
- Таким образом, повторяющаяся глутаматергическая передача запускает обратную связь, в которой постсинаптический выход K⁺ может временно способствовать пресинаптическому высвобождению при одновременном снижении локального захвата глутамата.

Tyurikova O et al. (2022) K⁺ efflux through postsynaptic NMDA receptors suppresses local astrocytic glutamate uptake. *Glia* (IF=8.073, Q_{wos} 1, SJR=2.6, Q_{sjr} 1)

ДИЕТА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЖИРОВ ПРИВОДИТ К ИЗМЕНЕНИЮ МЕТАБОЛИЗМА АСТРОЦИТОВ И СОПСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ И ПОВЕДЕНИЯ

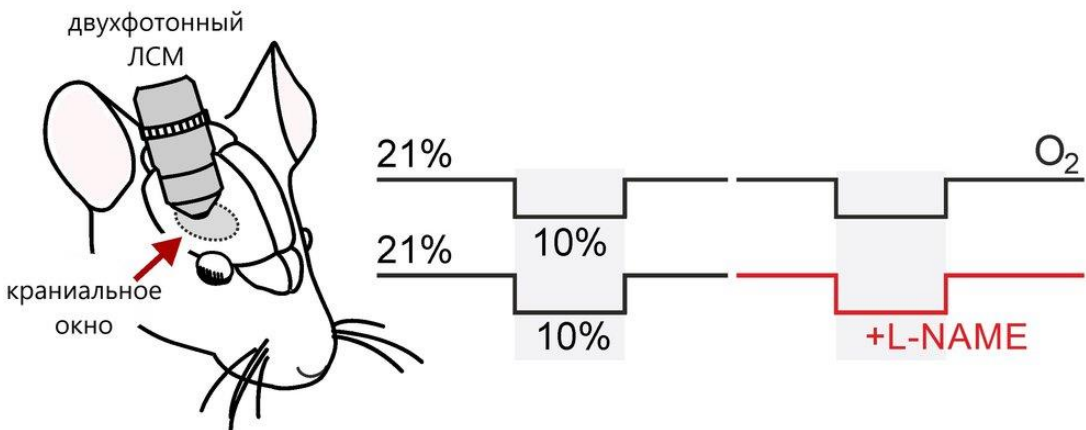


Считается, что диета с высоким содержанием жиров негативно влияет на тело, мозг и познание. Тем не менее, жиры и жирные кислоты необходимы для питания и построения тканей мозга, а астроциты играют центральную роль в липолизе и метаболизме жирных кислот.

- В данной работе показано как диета с высоким содержанием жиров влияет на метаболизм, морфологию и физиологию астроцитов.
- Было показано, что один месяц диеты с высоким содержанием жиров для молодых животных приводит к увеличению содержания липидов и относительного количества восстановленных цитохромов в астроцитах по сравнению с контрольной группой. Подобного увеличения в нейронах при этом не происходит. Данные метаболические изменения в астроцитах приводили к увеличению их территориальных доменов из за разрастания веточек и листочков. Морфологические перестроения сопровождалась и увеличением экспрессии эзрина. Изменения в экспрессии не наблюдались в глиальном фибриллярном кислом белке, глутаматных транспортерах 1 типа и глутаминсинтетазе.
- Данные морфологические перестроения привели к более эффективному захвата глутамата, что в свою очередь привело к увеличению долговременной потенциации и к изменению поведения животных, сидевших на диете.
- Таким образом, потребление пищевых жиров не всегда вредно и может оказывать благотворное влияние в зависимости от биологического контекста.

Popov A et al. (2022) A high-fat diet changes astrocytic metabolism to promote synaptic plasticity and behavior. *Acta Physiol (Oxf)* (IF=7.523, Q_{wos} 1, SJR=1.462, Q_{sjr} 1)

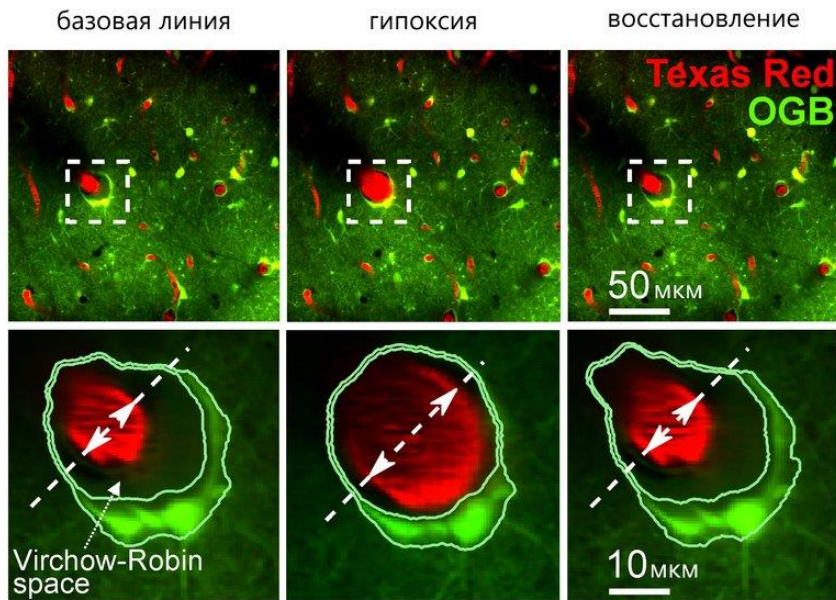
МИТОХОНДРИИ АСТРОЦИТОВ ВЫРАБАТЫВАЮТ ОКСИД АЗОТА ИЗ НИТРИТА ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ВО ВРЕМЯ ГИПОКСИИ МОЗГА



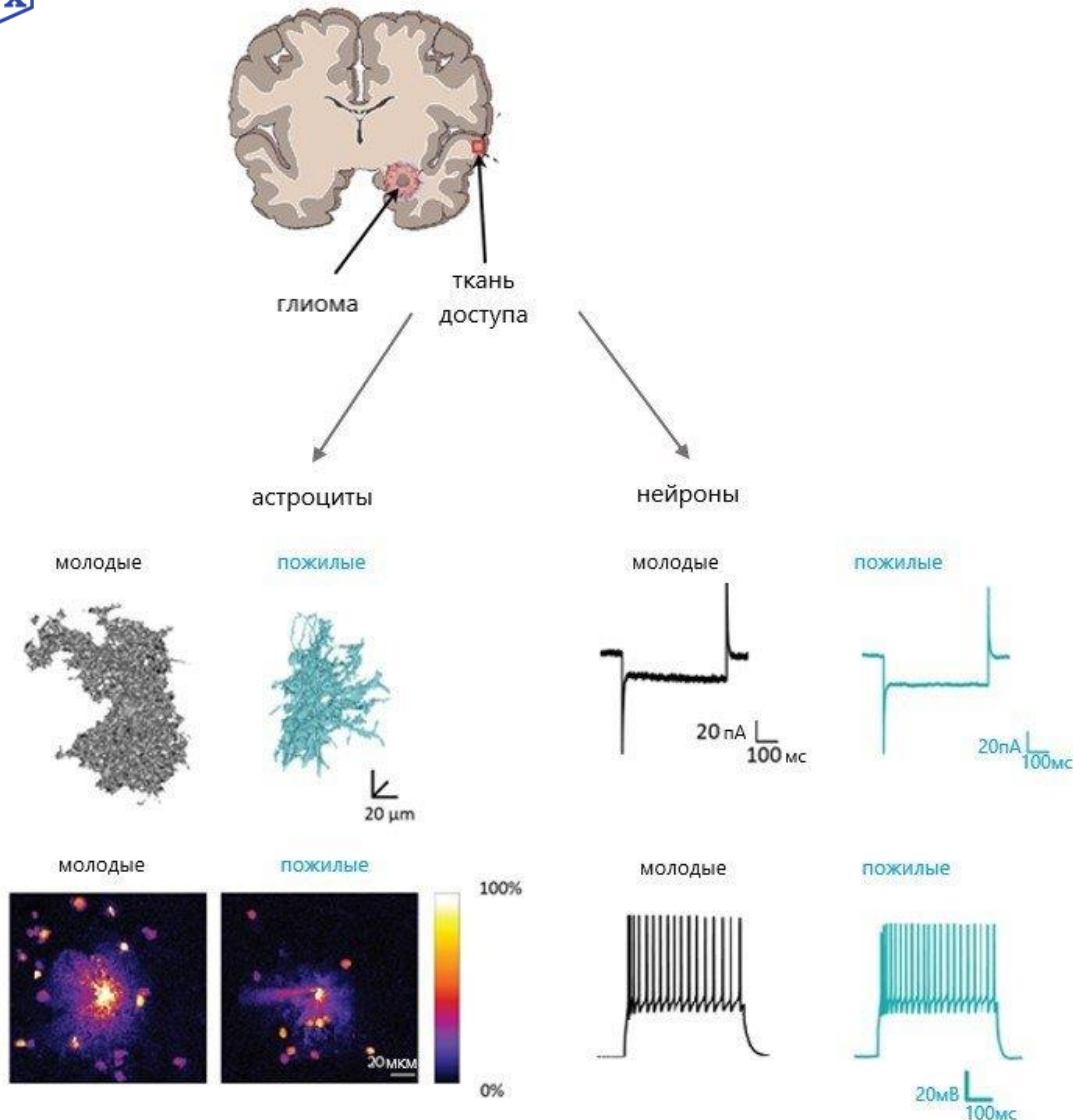
В условиях низкого содержания кислорода поддержка доставки кислорода в мозг осуществляется за счёт увеличения мозгового кровотока. Однако механизмы, лежащие в основе расширения мозговой сосудистой сети, вызванного гипоксией, до конца не изучены.

- Было показано, что астроциты накапливают нитрит и, в ответ на гипоксию, вырабатывают оксид азота посредством митохондриального восстановления нитрита молибденсодержащим ферментом сульфитоксидазой.
- Эти данные свидетельствуют о том, что астроциты могут модулировать мозговой кровоток в соответствии с оксигенацией тканей головного мозга посредством митохондриальной выработки оксида азота.

Настоящая работа выполнена в рамках сотрудничества с британскими учёными, предварительная публикация которой выпущена в базе [bioRxiv](https://www.biorxiv.org/).



СТАРЕНИЕ ОСЛАБЛЯЕТ КОРТИКАЛЬНЫЕ АСТРОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА



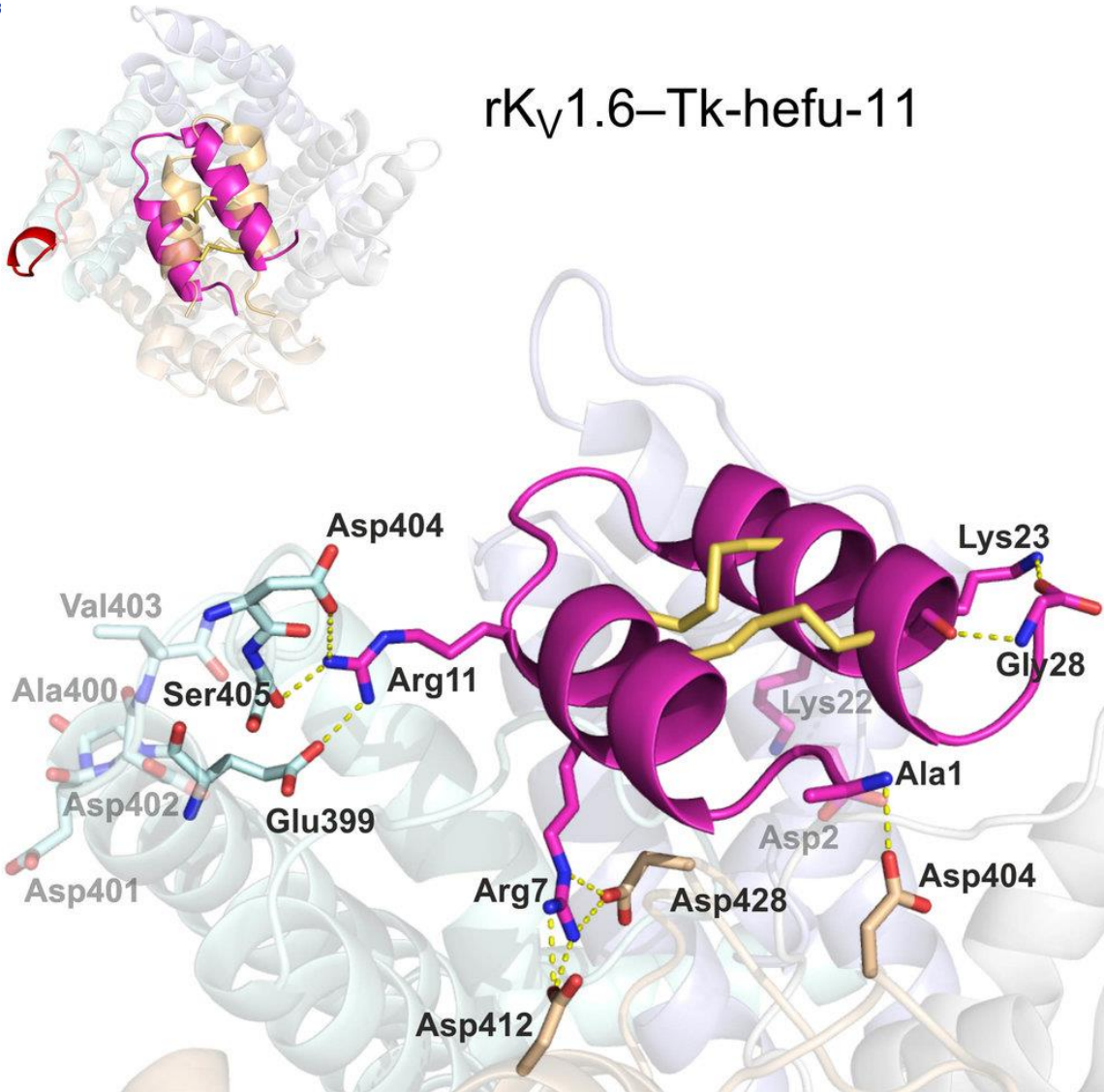
Известно, что физиологическое старение (в отличие от нейродегенерации) не связано с серьезными изменениями в количестве нейронов и их морфологии. На количество астроцитов в различных областях мозга старость так же не влияет, в то время как морфометрические исследования противоречивы, ведь сообщается как об увеличении, так и об уменьшении размеров астроцитов с возрастом. Все эти результаты, однако, показаны на грызунах. Возрастные же изменения человеческих астроцитов практически не исследованы.

- В данной работе были исследованы кортикальные астроциты и нейроны ткани доступа полученной в результате удаления опухолей головного мозга. Пациенты были разделены на две группы: молодые (от 22 до 50 лет) и пожилые (от 51 до 72 года). Было показано, что количество восстановленных цитохромов в астроцитах уменьшается с возрастом. Подобной тенденции в нейронах замечено не было. Общее количество белков снижалось с возрастом в астроцитах и увеличивалось в нейронах. У пожилых пациентов, по сравнению с молодыми, было замечено уменьшение длины веточек и неразрешенных отростков астроцитов, что приводило к уменьшению астроцитарного домена. Уменьшение астроцитарного домена с возрастом коррелировало с уменьшением числа связанных через щелевые контакты клеток. Так же с возрастом повышалось входное сопротивление астроцитов. Старение сопровождалось повышением экспрессии глиального фибриллярного кислого белка и снижением экспрессии эзрина. При этом возрастных изменений в возбудимости и спонтанных постсинаптических тормозных токах в нейронах не наблюдалось.
- Старение связано с изменением морфологии астроцитов и работе митохондрий, уменьшением разветвленности астроцитарного синцития и увеличением сопротивления астроцитов, что может быть следствием уменьшения размеров клеток. В нейронах таких изменений замечено не было. Таким образом именно астроциты, а не нейроны должны являться мишенью для предотвращения или замедления механизма старения.

Предварительная публикация настоящей работы выпущена в базе [bioRxiv](https://www.biorxiv.org/).



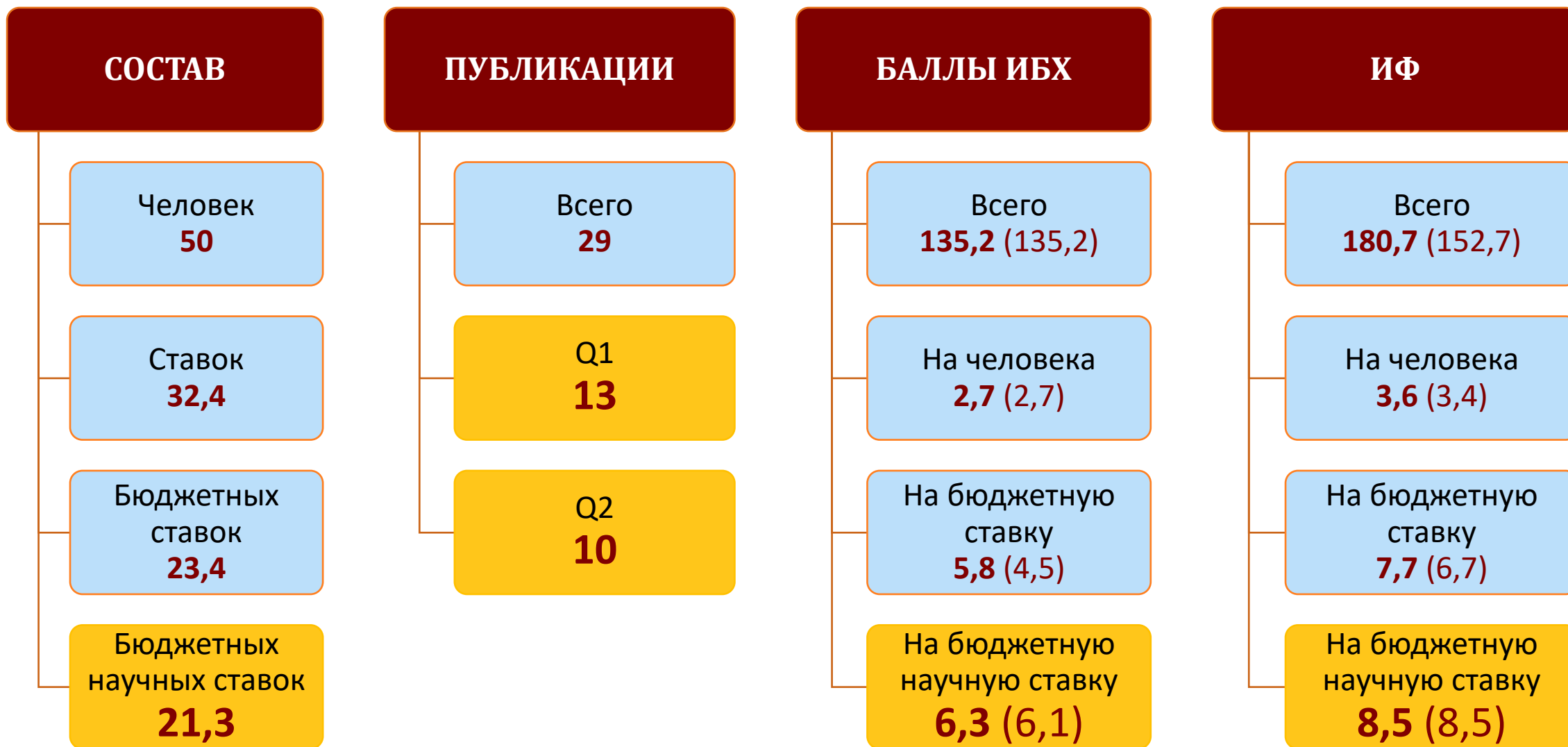
СЕЛЕКТИВНЫЙ ЛИГАНД КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv1.6



Изоформа потенциал-чувствительных калиевых каналов Kv1.6 широко представлена в нервной системе млекопитающих. При этом о функциональном значении Kv1.6 известно мало. Причина кроется в отсутствии в распоряжении исследователей высокоаффинных и селективных лигандов этой изоформы.

- С помощью скаффолд-инженерии α -гарпонинов нам удалось получить искусственный пептид Tk-hefu-11, который отличается высокой аффинностью ($IC_{50}=10$ нМ) и селективностью в отношении Kv1.6.
- Надеемся, что созданный нами лиганд калиевых каналов Kv1.6 найдет применение в качестве исследовательского инструмента в нейробиологии.

Gigolaev AM et al. (2022) Artificial pore blocker acts specifically on voltage-gated potassium channel isoform KV1.6. *J Biol Chem* (IF=5.486, $Q_{wos}2$, SJR=1.871, $Q_{sjr}1$)





ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТЕНИЙ (рук. член-корр. РАН С.К. Завриев)

ИФ 47,5

- Лаборатория молекулярной диагностики
С.К. Завриев

ИФ 101,3

- Лаборатория молекулярной биоинженерии
К.А. Мирошников

ИФ 15,5

- Лаборатория функциональной геномики и протеомики растений
М.Э. Тальянский

ИФ 4,7

- Лаборатория системного анализа белков и пептидов
И.А. Фесенко

ИФ 34,9

- Лаборатория экспрессионных систем и модификации генома растений
С.В. Долгов

ИФ 21,6

- Группа лесной биотехнологии
К.А. Шестибратов



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУРАХ МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

Всего образцов: 218	ИФА:		Всего: 114
	Отрицательные	Положительные	
Отрицательных образцов*:	ИО = 114	ЛП = 0	Всего: 114
Положительных образцов**:	ЛО = 1	ИП = 103	Всего: 104
	Всего: 115	Всего: 103	

Результаты качественного определения ДТ в культурах коринебактерий методом «сэндвич-ИФА». ЛО—ложноотрицательные; ЛП—ложноположительные; ИО—истинно отрицательные; ИП—истинно положительные. Перед проведением ИФА все штаммы были охарактеризованы следующим образом: наличие гена токсина определялось методом ПЦР; в отсутствие гена токсина продукция ДТ в большинстве случаев не определялась и штамм считался отрицательным (*). В присутствии гена *tox* продукция ДТ подтверждалась тестом Элека, и в этом случае штамм считался положительным (**). Если продукция токсина в тесте Элека не подтверждалась, то штамм считался отрицательным (*).

Simonova MA et al. (2022) Determination of Diphtheria Toxin in Bacterial Cultures by Enzyme Immunoassay. *Diagnostica (Basel)* (IF=3.992, Q_{wos} 2, SJR=0.658, Q_{sjr} 2)

Дифтерийный токсин (ДТ) - главный фактор вирулентности бактерий *Corynebacterium diphtheriae* и *C. ulcerans*. Детекция ДТ в бактериальных культурах имеет первостепенное значение в лабораторной диагностике дифтерии. Мониторинг уровня продукции ДТ важен при изучении вирулентности бактериальных штаммов. Существующие методы лабораторной диагностики дифтерии позволяют выявить возбудителя - токсигенных *C. diphtheriae* – только на пятые сутки после отбора пробы.

- Для качественной и количественной оценки продукции ДТ мы разработали иммунохимический тест («сэндвич»-ИФА), основанный на моноклональных антителах (МКАт). Была подобрана пара МКАт, которая обеспечивала детекцию ДТ с пределом чувствительности менее 1 нг/мл.
- Разработанный тест был испытан в ходе анализа 218 образцов культуральных супернатантов от различных штаммов высоко-, низкопродуцирующих и нетоксигенных коринебактерий.
- Показано, что результаты ИФА коррелировали с результатами ПЦР на наличие гена *tox* и теста Элека – стандартного лабораторного теста на продукцию ДТ.
- Диагностическая чувствительность ИФА составила более 99%, специфичность – 100%.
- Показано, что штаммы *C. ulcerans*, в среднем, продуцируют в 10 раз меньше токсина, чем штаммы *C. diphtheriae*.
- Таким образом, показано, что разработанный иммунохимический тест позволяет с высокой точностью детектировать ДТ в культуральных супернатантах коринебактерий. Используемые в ИФА МКАт далее планируется использовать для дальнейшей разработки иммунохроматографического экспресс-теста, позволяющего снизить трудоемкость и стоимость лабораторной диагностики дифтерийной инфекции.

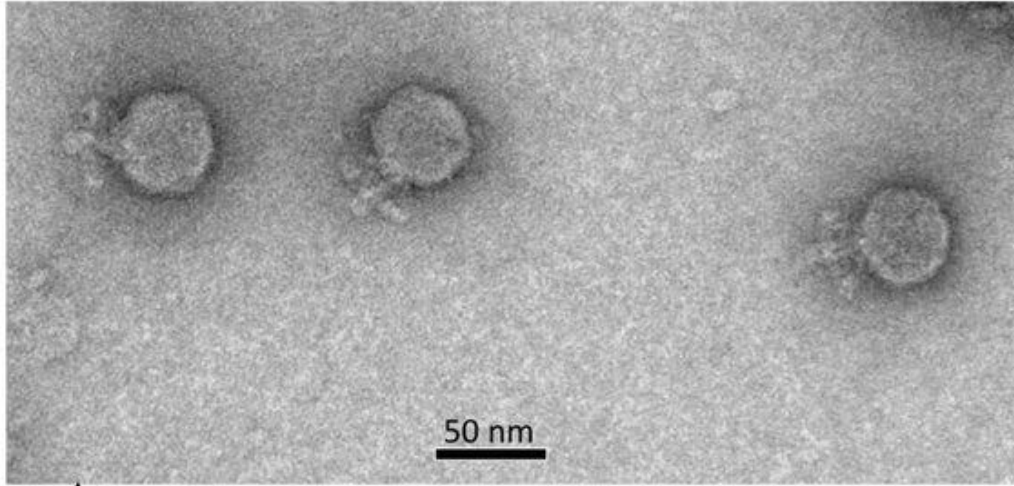


Рис. 1. Электронная микрофотография фага *Curtobacterium* Айка. Масштаб шкалы — 50 нм.

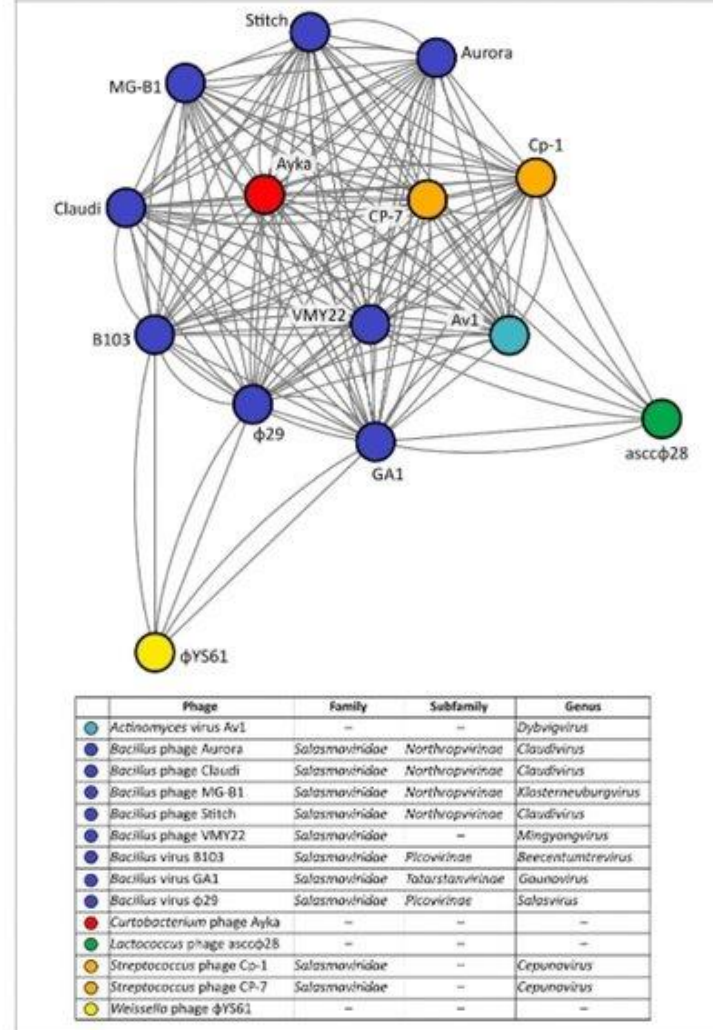


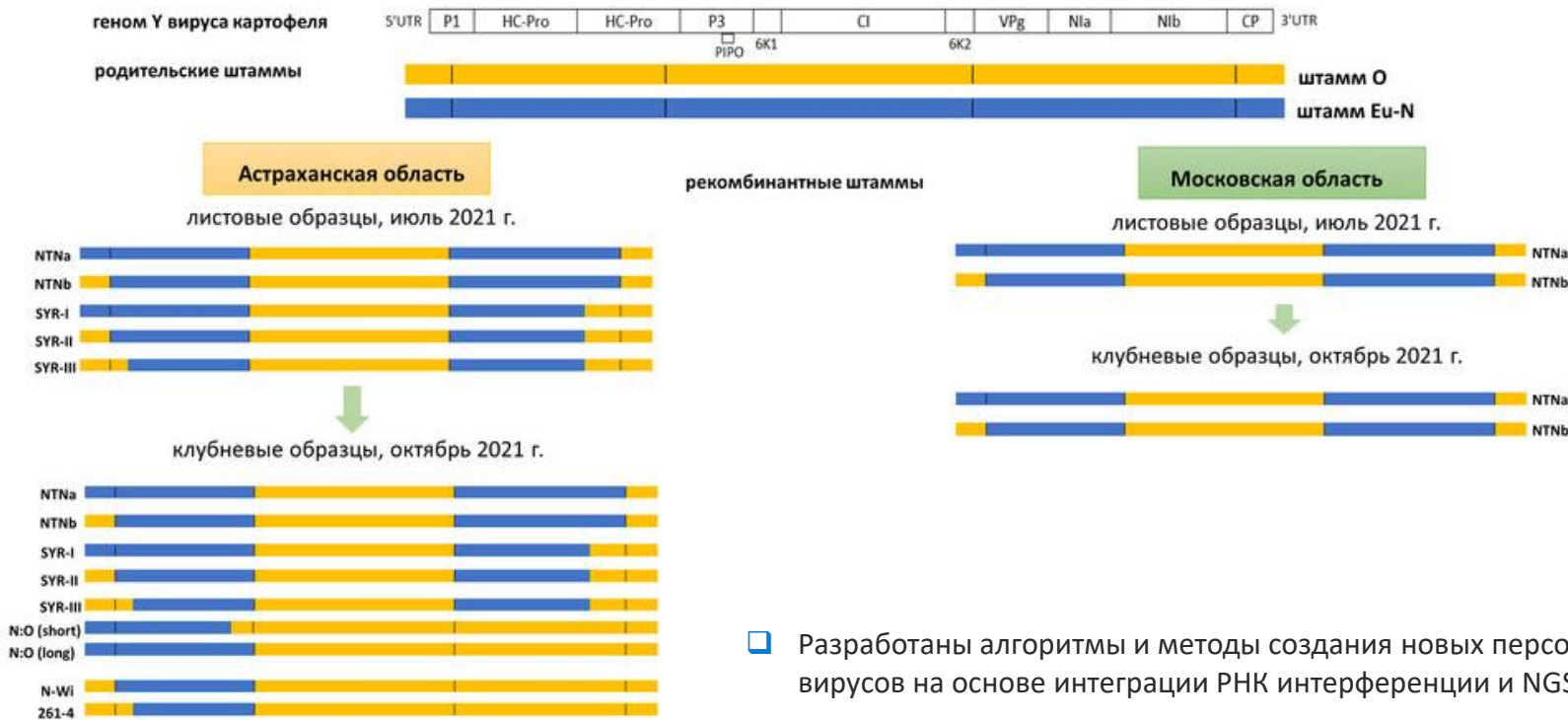
Рис. 2. Кластер геномной сети, содержащий фаг *Curtobacterium* Айка и родственные фаги.

- Впервые выделен бактериофаг Айка, инфицирующей патогены растений рода *Curtobacterium*, показана его эффективность в качестве средства биоконтроля бактериозов бобовых культур.
- Проведён детальный анализ генома, адсорбционного аппарата, показано, что фаг является представителем нового семейства вирусов, родственного семейству *Salasmoviridae*.

Tarakanov RI et al. (2022) Ayka, a Novel *Curtobacterium* Bacteriophage, Provides Protection against Soybean Bacterial Wilt and Tan Spot. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, $SJR=1.176$, $Q_{sjr}1$)



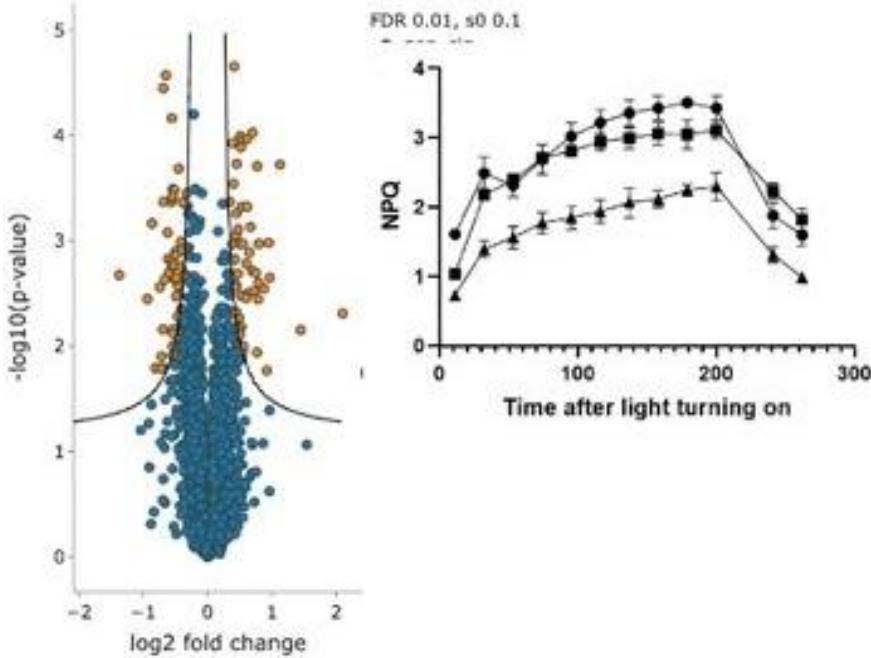
NGS АНАЛИЗ ВИРУСА У КАРТОФЕЛЯ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ ЗОНАХ РФ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ, ИЗМЕНЧИВОСТЬ, ЭВОЛЮЦИЯ



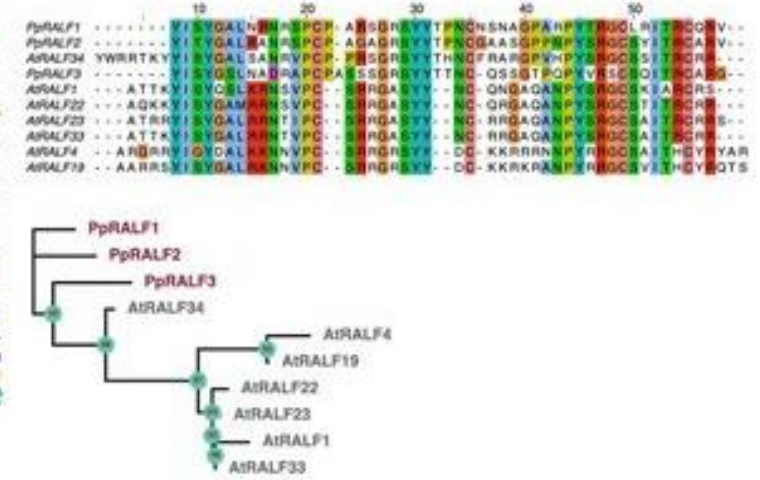
1. Pérez-Cañamás M et al. (2022) A Viral Suppressor of RNA Silencing May Be Targeting a Plant Defence Pathway Involving Fibrillarin. *Plants (Basel)* (IF=4.658, $Q_{wos}1$, SJR=0.765, $Q_{sjr}1$)
2. Samarskaya VO et al. (2022) Impact of Exogenous Application of Potato Virus Y-Specific dsRNA on RNA Interference, Pattern-Triggered Immunity and Poly(ADP-ribose) Metabolism. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, SJR=1.176, $Q_{sjr}1$)
3. Glushkevich A et al. (2022) Transcriptomic Reprogramming, Alternative Splicing and RNA Methylation in Potato (*Solanum tuberosum* L.) Plants in Response to Potato Virus Y Infection. *Plants (Basel)* (IF=4.658, $Q_{wos}1$, SJR=0.765, $Q_{sjr}1$)

- Разработаны алгоритмы и методы создания новых персонализированных средств защиты растений от вирусов на основе интеграции РНК интерференции и NGS-анализа нативных вирусных популяций.
- Проведен анализ методом секвенирования нового поколения РНК листовых и клубневых проб картофеля (RNA-seq) из различных областей РФ с последующим биоинформатическим поиском консенсусных последовательностей Y вируса картофеля (как наиболее опасного патогена) и сборкой de novo геномов YBK.
- Показано, что разнообразие вариантов YBK в Астраханской области (с жарким климатом) выше, чем в Московской области.
- Предсказана и синтезирована двуцепочечная РНК против консервативного участка в составе геномов выявленных штаммов/изолятов вируса для создания универсального РНК препарата против различных вариантов YBK.

Предварительная публикация настоящей работы выпущена в базе [bioRxiv](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.10.21.513210v1)
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.10.21.513210v1> .

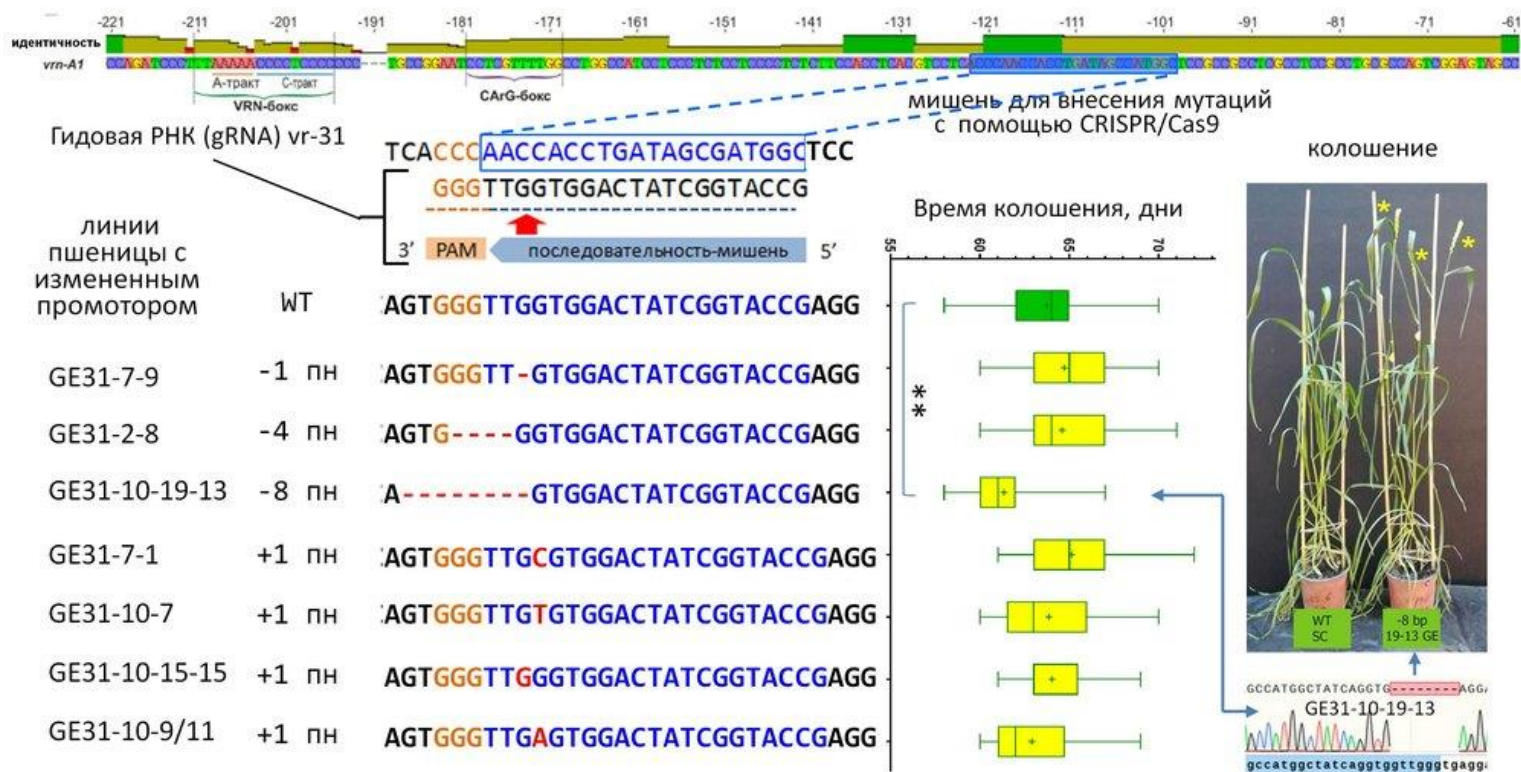


● WT
■ KO
▲ OE



RAPID ALKALINIZATION FACTOR (RALF) — это цистеин-богатые пептиды, которые регулируют множество физиологических процессов в растениях. Это семейство пептидов значительно расширилось в ходе эволюции наземных растений, поэтому для изучения функций RALF пептидов используют простые модельные системы.

- Количественный протеомный анализ выявил согласованное снижение металлопротеаз М6 и некоторых мембранных белков участвующих в реакции на стресс у нокаутных линий. Мы обнаружили, что нокаут генов PpRALF2 и PpRALF3 приводит к повышению устойчивости к бактериальным и грибным фитопатогенам - *Pectobacterium carotovorum* и *Fusarium solani*. Сравнительный транскриптомный анализ PpRALF3 KO и растений дикого типа при заражении *Fusarium solani* показал четкое различие в регуляции генов, принадлежащих к фенилпропаноидному пути и связанных с модификацией клеточной стенки и биогенезом между этими генотипами.
- Таким образом, наше исследование проливает свет на функцию ранее не охарактеризованного пептида PpRALF3 и дает представление о функциях пептидов RALF в реакции растений на стресс.



Работа выполнена в сотрудничестве с ВНИИСБ РАН.

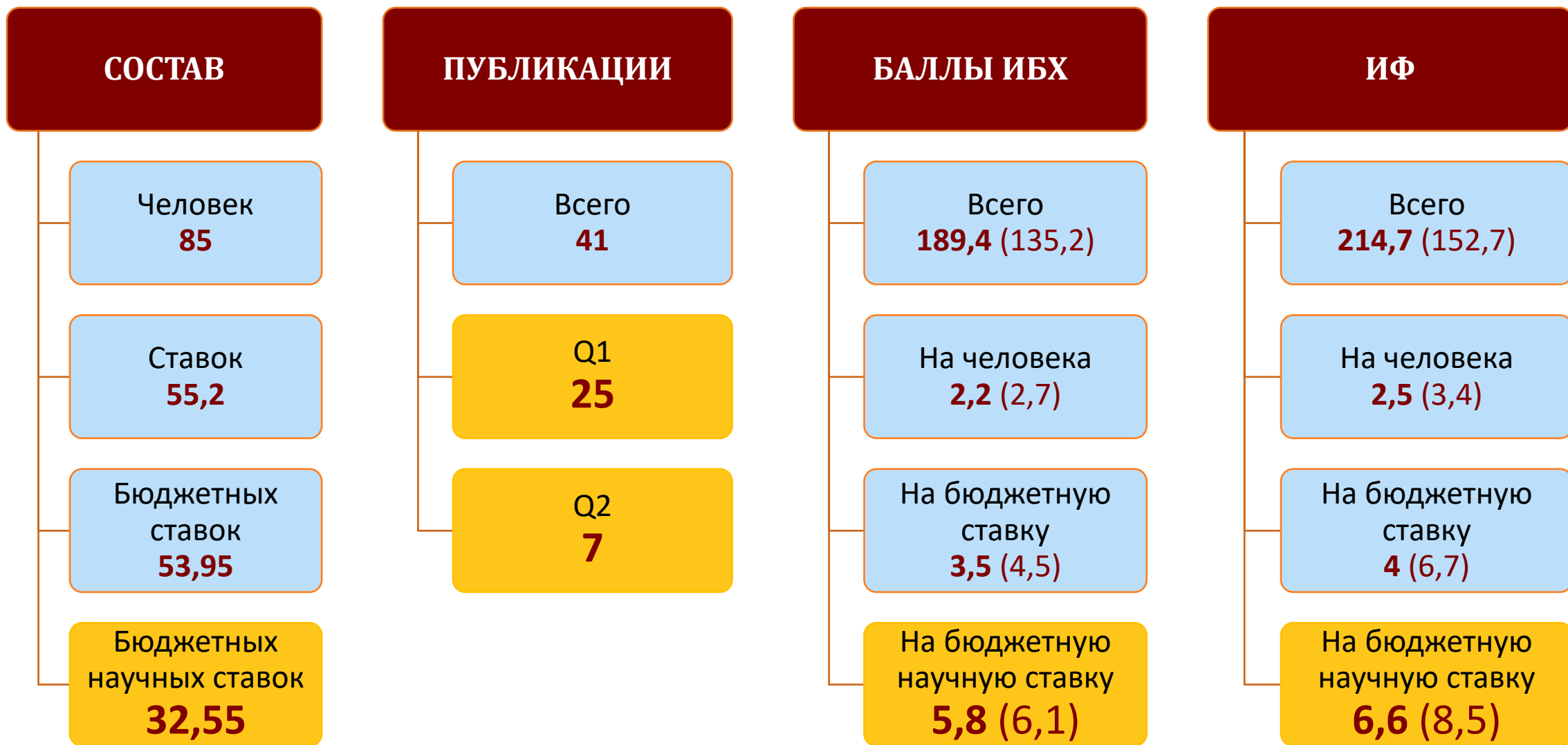
С помощью технологии CRISPR/Cas9 впервые в России отредактирован геном мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) — главной зерновой культуры нашей страны. Целью геномного редактирования являлось получение новых нуклеотидных изменений в консервативной промоторной области гена яровизации VRN-A1, играющего важную роль в регуляции колошения у сортов яровой и озимой пшеницы. Наличие мутаций в этой области изменяет функциональную активность гена и ускоряет время колошения.

- Для получения растений пшеницы с отредактированным геномом проводили биоинформатический подбор различных гидовых РНК, *in vitro* тестирование их способности создавать разрывы ДНК в целевых участках, конструирование экспрессионных векторов и биобаллистическую доставку системы CRISPR/Cas9 в клетки пшеницы.
- В результате получены растения пшеницы содержащие различные нуклеотидные изменения в целевой последовательности промотора рецессивного гена *vrn-A1*.
- Показана возможность получения семенного поколения пшеницы, свободного от «инструментов» геномного редактирования, а также выявлено изменение срока колошения у гомозиготной линии содержащей 8-ми нуклеотидную делецию в промоторной области VRN-A1 в сравнении с исходным сортом.

Miroshnichenko D et al. (2022) CRISPR/Cas9-induced modification of the conservative promoter region of VRN-A1 alters the heading time of hexaploid bread wheat. *Front Plant Sci* (IF=6.627, Q_{wos} =1, SJR =1.359, Q_{sjr} =1)



ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТЕНИЙ (рук. член-корр. РАН С.К. Завриев)





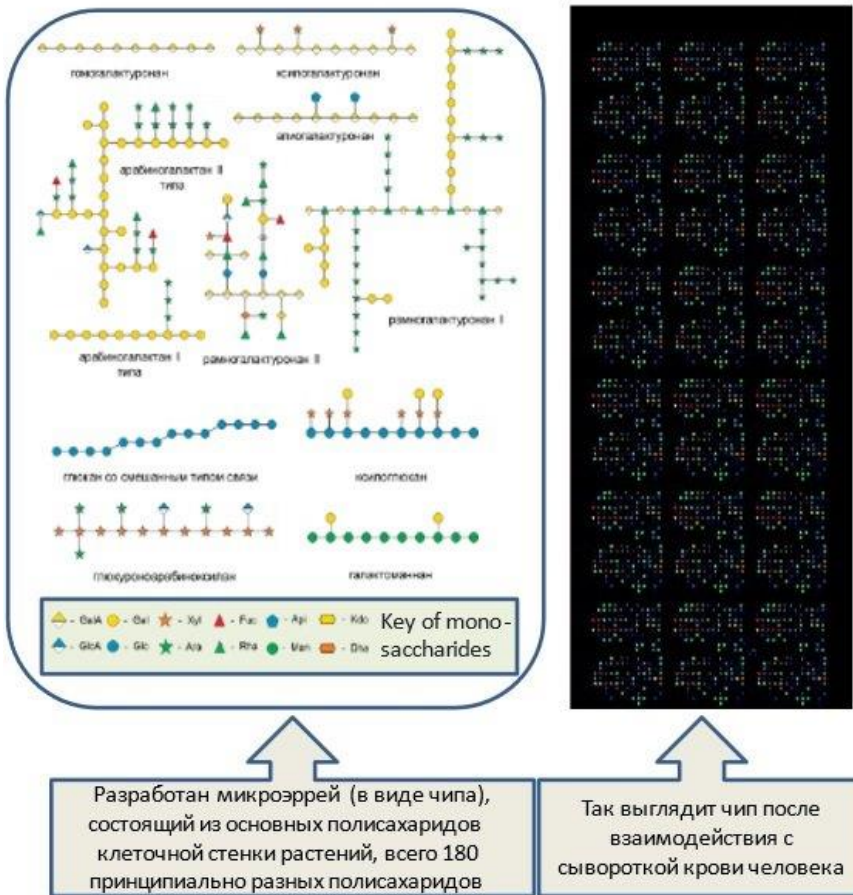
ОТДЕЛ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ ГЛИКАНОВ И ЛИПИДОВ (рук. д.х.н. Н.В. Бовин)

ИФ 63,1

- Лаборатория углеводов
Н.В. Бовин

ИФ 25,7

- Лаборатория химии липидов
Е.Л. Водовозова

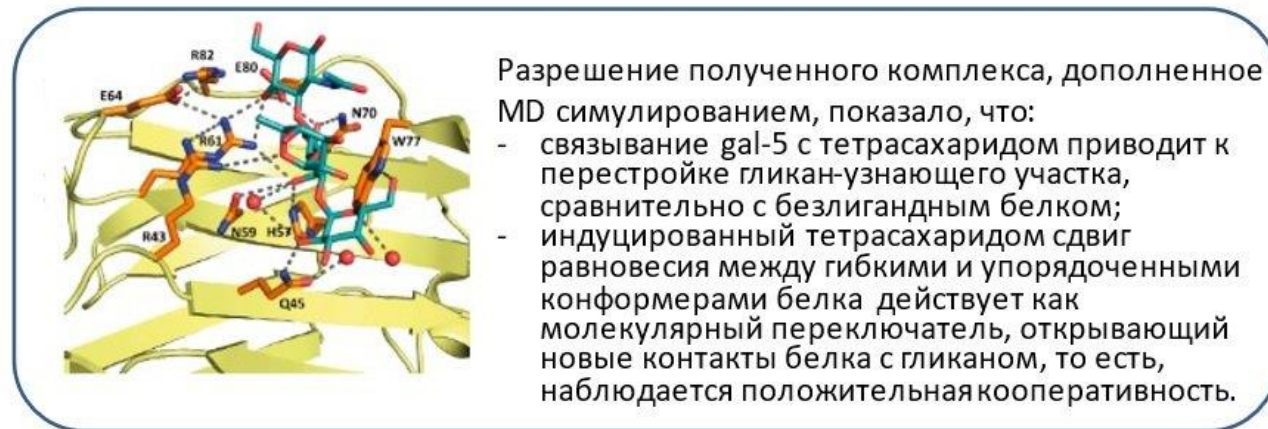
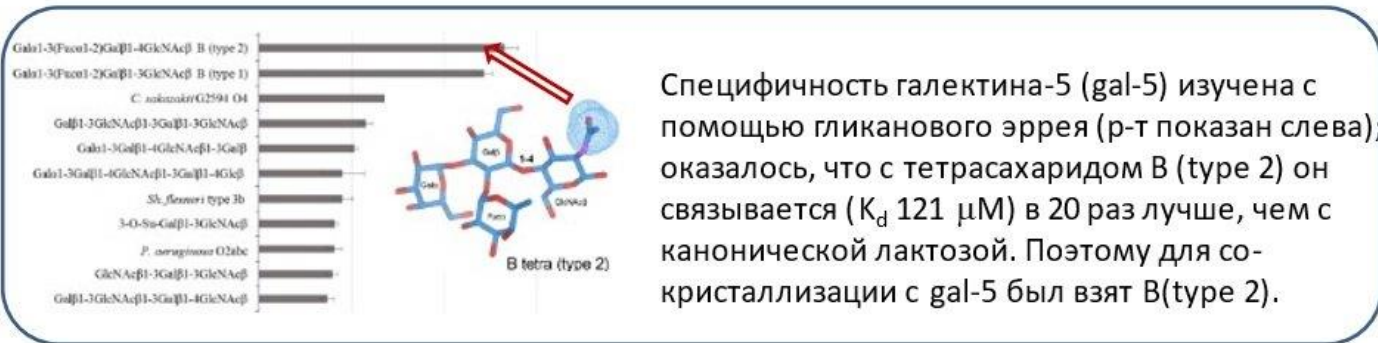


Геном растительной клетки, построенной в основном из полисахаридов (ПС), богат углевод-специфичными белками (это гликозидазы, гликозил-трансферазы, белки-переносчики и лектины); однако лишь некоторые из них идентифицированы на уровне белка, и совсем малая часть этих белков функционально охарактеризована. До нашего исследования не было удобного инструмента для широкого поиска (по принципу скрининга) растительных белков.

- Совместно с коллегами по гранту РФ, из Казани и Сыктывкара, мы разработали микрочип, в состав которого вошли 180 ПС, покрывающих наиболее распространенные структурные типы ПС растительной клеточной стенки, хорошо охарактеризованные. Статья на эту тему (ссылка дана внизу) посвящена конструированию эррея, описанию (классификации) взятых для этого ПС, демонстрации высокого качества полученного инструмента исследования, и наконец, описанию первых примеров его применения для гликобиологических исследований. В частности, охарактеризовано несколько известных растительных лектинов (среди них исторически первый известный лектин рицин), в результате чего была показана ранее не описанная их способность связывать растительные ПС.
- Растительная пища обеспечивает правильное функционирование человеческой микробиоты, которая в свою очередь определяет репертуар периферических антител; поэтому мы изучили взаимодействие антител нормальных доноров с ПС разработанного эррея, и нашли существенные уровни IgG и IgM ко многим пектинам и гемицеллюлозам. Ранее эти антитела не были описаны; физиологическую оценку этому явлению еще предстоит дать.

Nikiforova AV et al. (2022) Plant Polysaccharide Array for Studying Carbohydrate-Binding Proteins. *Biochemistry (Mosc)* (IF=2.824, Q_{wos} 4, SJR=0.609, Q_{sjr} 2)

Совместный проект РФ (2020-2023) с Казанским институтом биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН и с Институтом физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар.



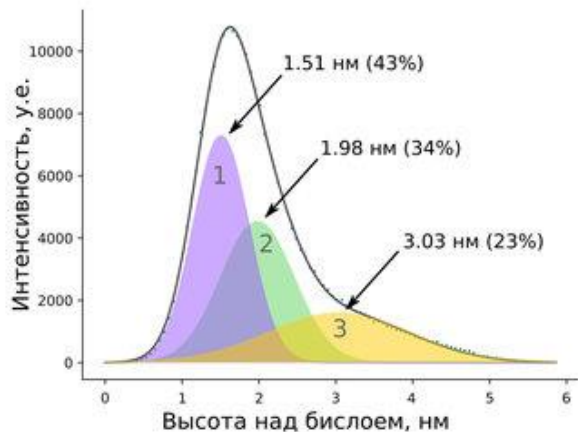
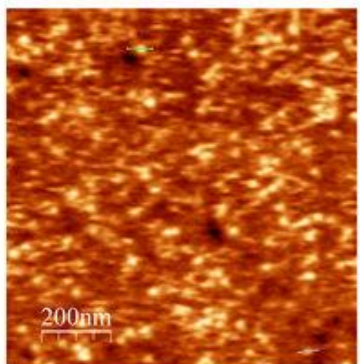
Ruiz FM et al. (2021) Structural characterization of rat galectin-5, an N-tailed monomeric proto-type-like galectin. *Biomolecules* (IF=6.064, Q_{wos} 2, SJR=1.019, Q_{sjr} 2)

Галектины проявляют невысокую избирательность по отношению к гликанам-лигандам *in vitro* и высокую специфичность *in vivo*. Механизмы этого явления остаются малопонятными. Одним из них может быть высокая кооперативность взаимодействия галектина с гликанами, взаимная подстройка их в процессе межклеточного взаимодействия. В подстройке по-видимому, охватывает несколько субсайтов белка, так что детальная структурная характеристика полноразмерного gal-5 является существенной для понимания механизма; заметим, что gal-5 относится к наименее изученным галектинам.

- В данной статье (ссылка внизу) сообщается первая кристаллографическая информация о контактах gal-5 с гликаном и динамике взаимодействия. Каноническими лигандами галектинов являются дисахариды лактоза и лактозамин, однако для большинства галектинов находят заметно более аффинные три- и тетрасахариды.
- Используя сконструированный нами ранее гликановый эррей, мы выяснили, что для gal-5 высокоаффинными являются антигены группы крови В, особенно тетрасахарид В(type 2).
- Его со-кристаллизация с полноразмерным белком позволила выявить контактные сайты компонентов, а MD моделирование понять, что первичное связывание приводит к перестройке гликан-узнающего участка (сравнительно с безлигандным белком); и что индуцированный тетрасахаридом сдвиг равновесия между гибкими и упорядоченными конформерами белка открывает новые его контакты с гликаном.
- По-видимому, кооперативность последовательных стадий подстройки белка и гликана обеспечивается микроокружением гликана *in vivo*.

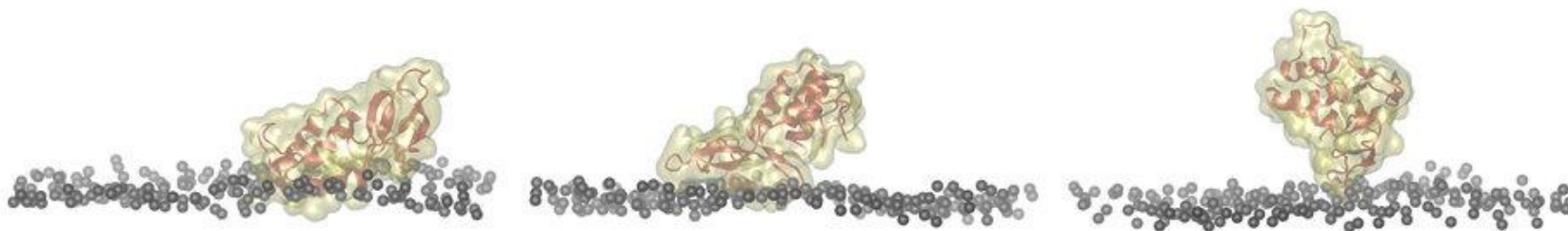
ОБНАРУЖЕНЫ НОВЫЕ СПОСОБЫ СВЯЗЫВАНИЯ ФЛА2 С ЛИПИДНЫМ БИСЛОЕМ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ЗАДЕЙСТВОВАНЫ В ПРОЦЕССАХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРОДУКТОВ ГИДРОЛИЗА И ПЕРЕДВИЖЕНИЯ БЕЛКА ВДОЛЬ ПОВЕРХНОСТИ МЕМБРАНЫ

Атомно-силовая микроскопия (AFM)



	AFM	MD
mode 1	1.51 нм (43%)	1.74 нм
mode 2	1.98 нм (34%)	2.37 нм
mode 3	3.06 нм (23%)	2.90 нм

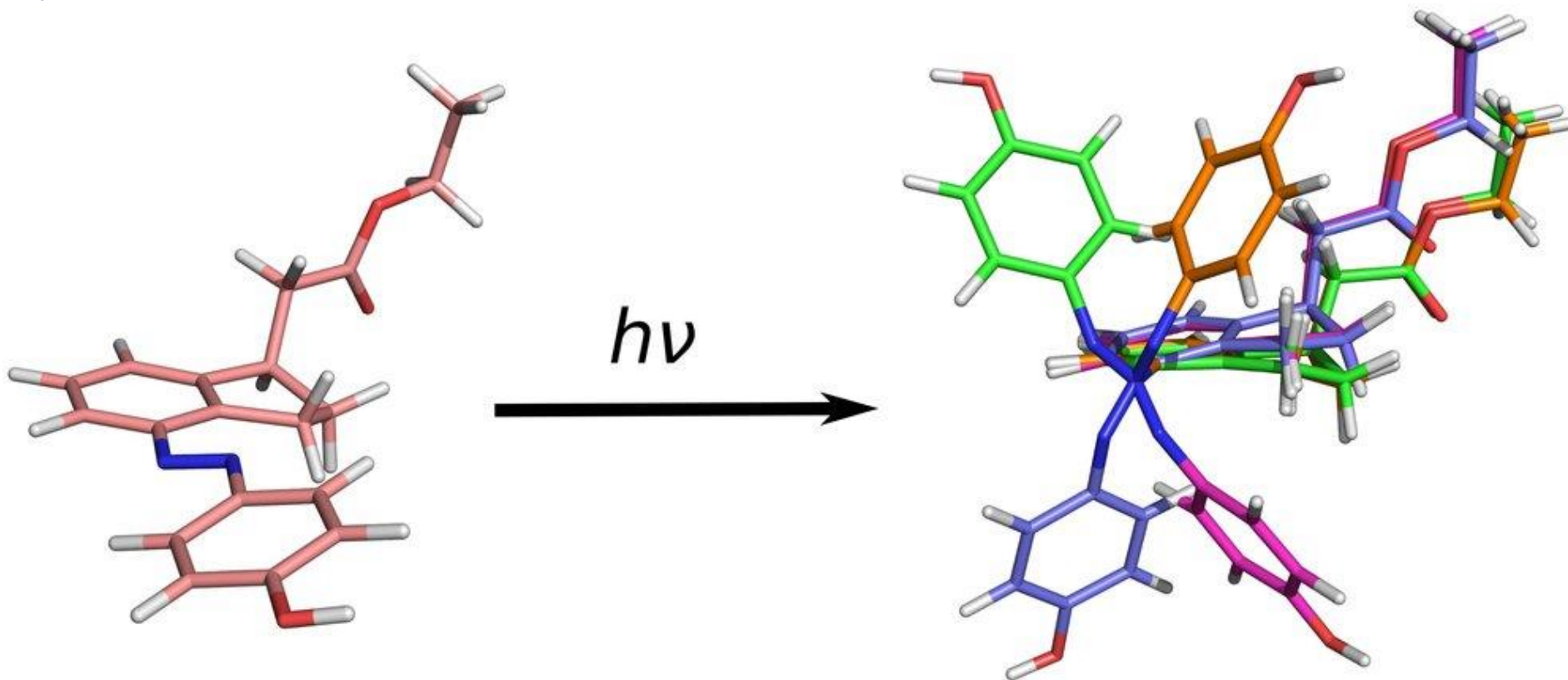
Молекулярная динамика (MD)



Kuzmina N et al. (2022) sPLA2 Wobbles on the Lipid Bilayer between Three Positions, Each Involved in the Hydrolysis Process. *Toxins (Basel)* (IF=5.075, Q_{wos} 1, SJR=0.884, Q_{sjr} 1)

Фосфолипазы A2 — жизненно важные ферменты, способные селективно отщеплять жирную кислоту из положения sn-2 фосфолипида.

- Для ФЛА2 из яда пчелы были описаны способы связывания фермента с мембраной. В дополнение к уже известным из литературы способам связывания нами обнаружены два новых, ранее неизвестных.
- Стабильные положения белка на мембране были показаны независимо с помощью методов атомно-силовой микроскопии и молекулярной динамики.
- Предполагается, что обнаруженные способы связывания реализуются в процессе высвобождения нерастворимых в воде продуктов реакции в окружающую среду, а также при перемещении белка вдоль поверхности мембраны.



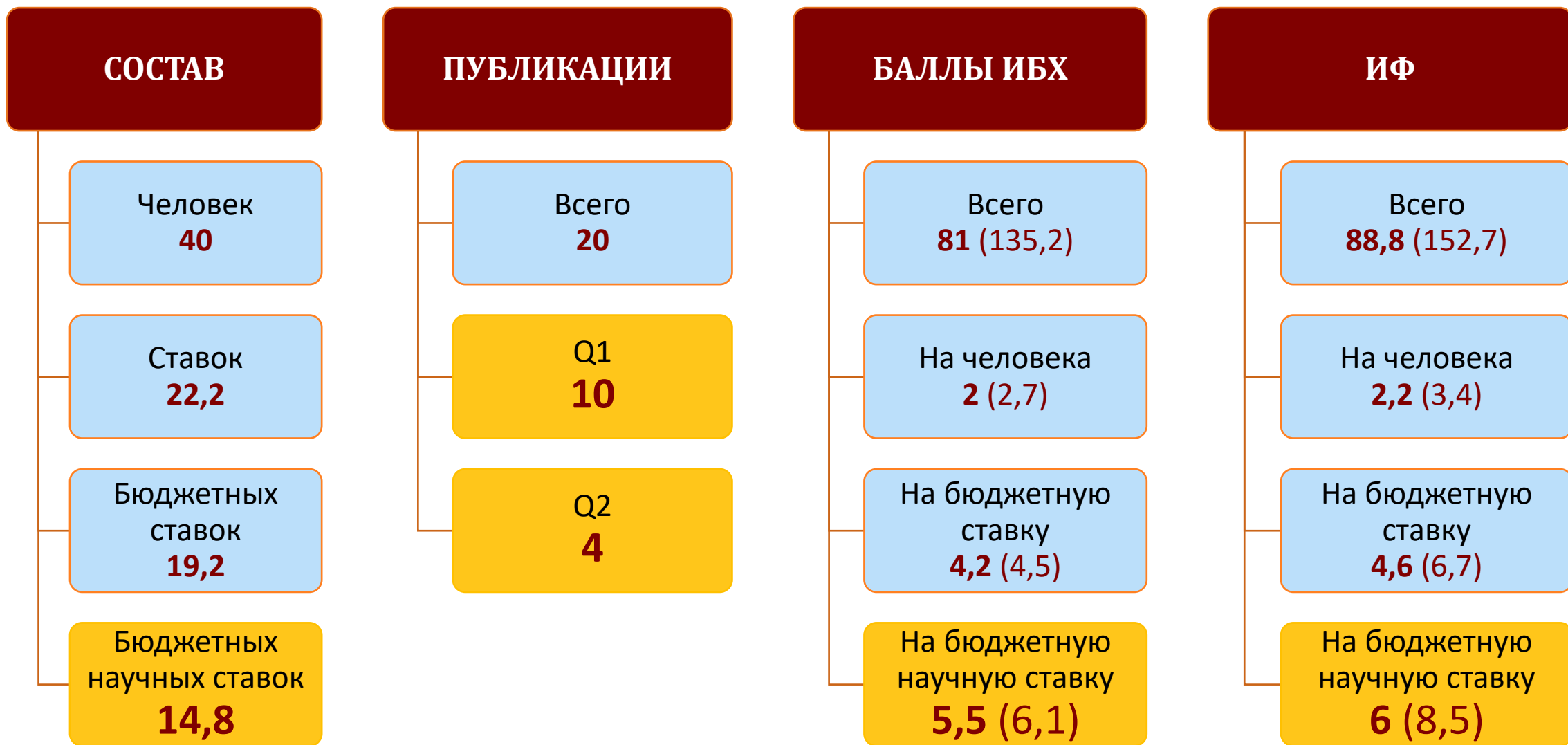
Оптические переключатели — молекулы, способные изменять конформацию под действием света. В липидных мембранах оптические переключатели используются как для управления свойствами бислоя, так и для контроля поведения мембранных белков.

- Мы разработали новые оптические переключатели для мембран на основе азоинданов. Эти переключатели, в отличие от других известных, в цис-форме имеют не один стабильный конформер, а четыре, что способно усилить возмущающее действие на упаковку липидного бислоя и увеличить эффективность управления его свойствами.

1. Shendrikov VP et al. (2022) Indane Based Molecular Motors: UV-Switching Increases Number of Isomers. *Molecules* (IF=4.927, $Q_{wos}2$, SJR=0.705, $Q_{sjr}1$)
2. Boldyrev I (2022) Optical Switches for Lipid Membranes: Computed Molecular Projection Area as a Switch Selection Criterion. *Colloids Interfaces* (IF=0, $Q_{wos}0$, SJR=0.498, $Q_{sjr}2$)



ОТДЕЛ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ ГЛИКАНОВ И ЛИПИДОВ (рук. д.х.н. Н.В. Бовин)





ОТДЕЛ БИОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ (рук. д.х.н. И.В. Ямпольский)

ИФ 42,8

- Лаборатория химии метаболических путей
И.В. Ямпольский

ИФ 38,8

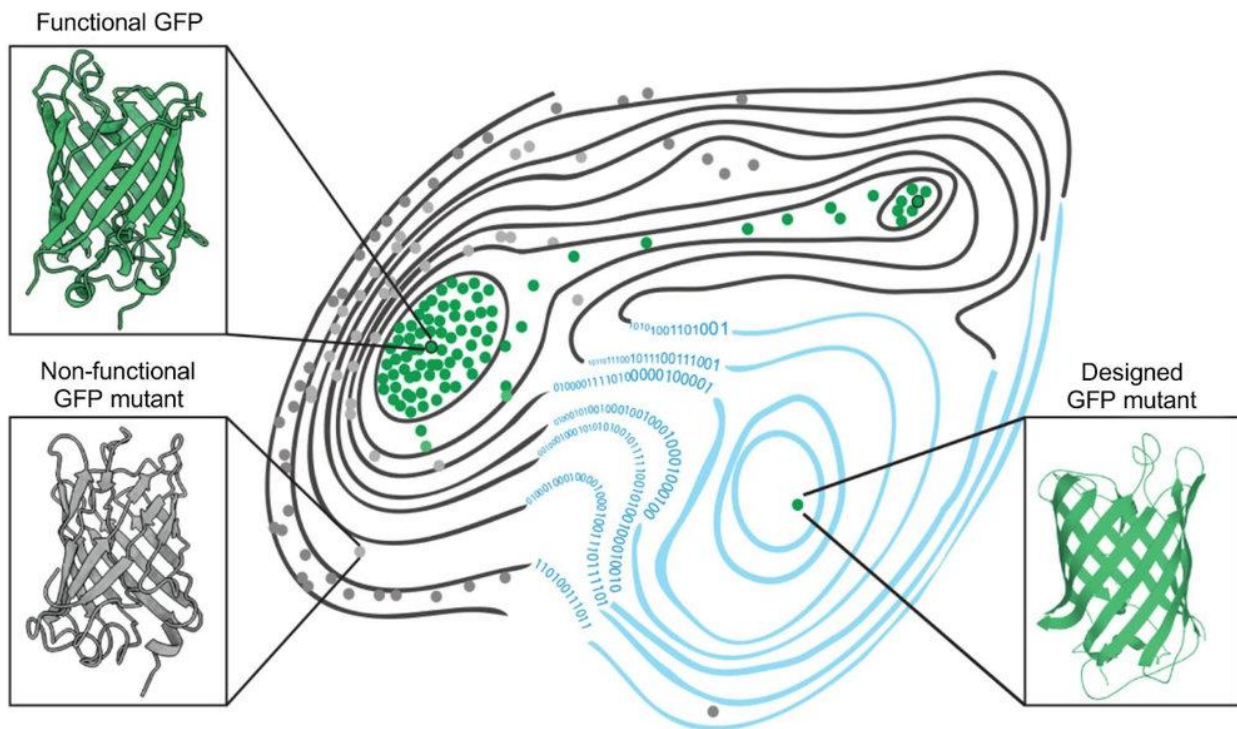
- Лаборатория молекулярных основ стрессоустойчивости растений
Т.Ю. Митюшкина

ИФ 16,4

- Группа синтетической биологии

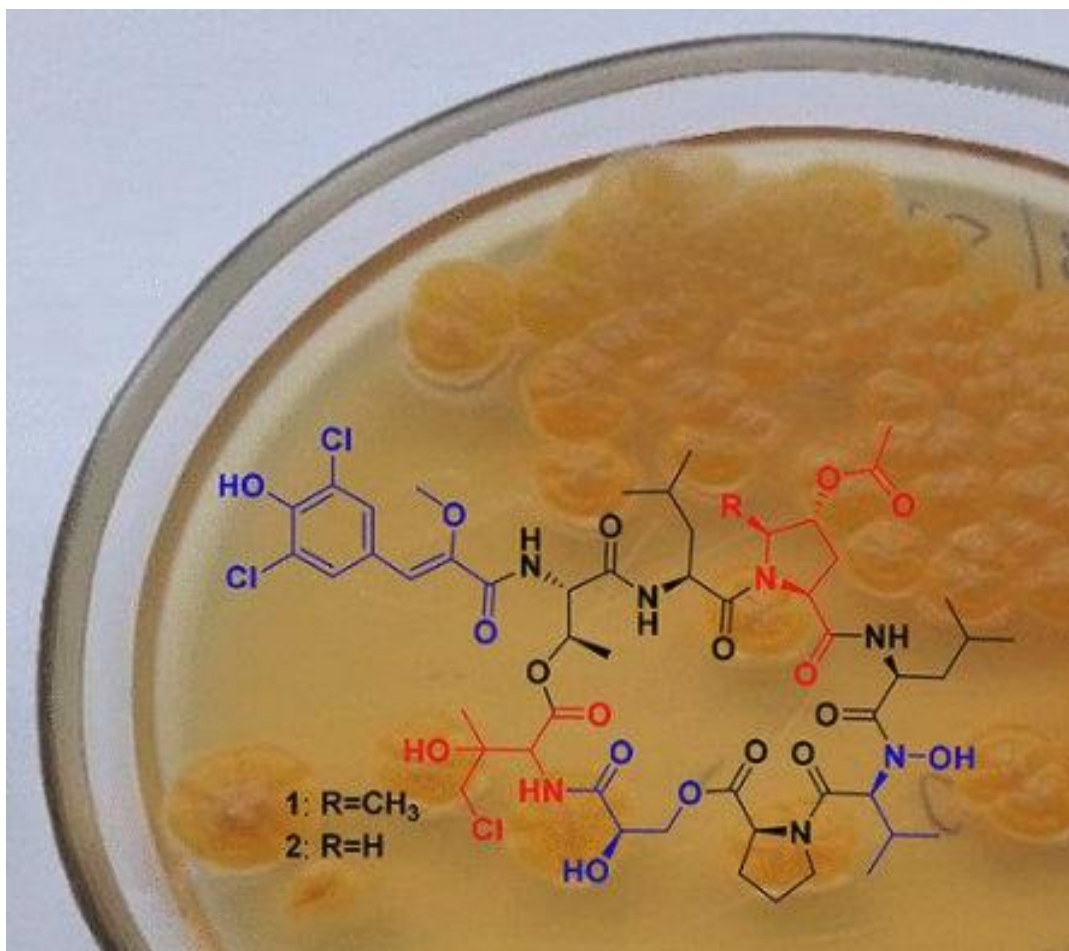
ИФ 4,7

- Лаборатория биотехнологии растений
Н.С. Захарченко



Gonzalez Somermeyer L et al. (2022) Heterogeneity of the GFP fitness landscape and data-driven protein design. *Elife* (IF=8.713, Q_{wos} 1, SJR=4.752, Q_{sjr} 1)

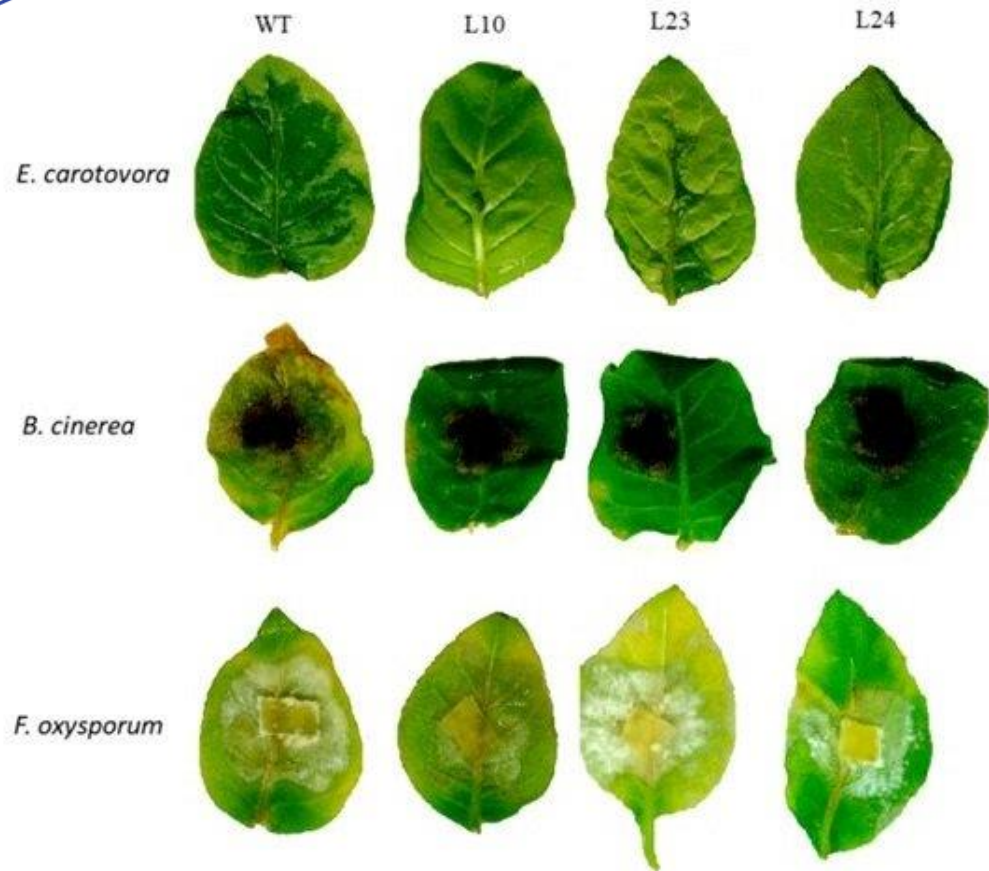
- Международным коллективом с участием ученых из Группы синтетической биологии и Группы молекулярных меток для оптической наноскопии ИБХ РАН был охарактеризован ландшафт приспособленности зеленых флуоресцентных белков (GFP). Этого удалось достигнуть сочетанием экспериментального подхода (направленной эволюции GFP и получением десятков тысяч мутантов) и разработки на основе этих данных алгоритма предсказания функциональных вариантов.
- Данный алгоритм позволил получить светящийся вариант GFP, несущий 48 мутаций по сравнению с природными белками. Чтобы оценить, может ли разработанный алгоритм быть эффективно использован для других белков, авторы провели эксперименты с тремя GFP, которые произошли от эволюционно далеких видов — *sgreGFP*, *amacGFP* и *rpluGFP2*. Они обнаружили, что алгоритм на основе машинного обучения лучше предсказывает функциональные варианты *sgreGFP*, чем *amacGFP* и *rpluGFP2*. Анализ ландшафта приспособленности показал, что гомологи различались по количеству вносимых мутаций, при которых белки сохраняли активность: в среднем от трех до четырех мутаций для *sgreGFP* и *avGFP* и от семи до восьми мутаций в случае *amacGFP* и *rpluGFP2*. Белки также отличались общей устойчивостью: *rpluGFP2* был стабилен при воздействии высоких температур, тогда как *sgreGFP* был более чувствителен к изменениям температуры. Повышенная мутационная чувствительность *avGFP* и *sgreGFP*, по-видимому, была обусловлена негативным эпистазом, при котором негативный эффект комбинации мутаций превышает эффект мутаций по отдельности.
- В целом, опубликованные результаты показывают, что для работы алгоритма для создания функциональных вариантов белка и предсказания функции белка необходимы только данные об одиночных мутациях и их влиянии друг на друга (эпистаза низкого порядка). Это способствует развитию области белковой инженерии, поскольку это открытие предполагает, что предварительное знание об эпистазе высокого порядка — взаимодействия между большими наборами мутаций — не требуется для дизайна белков.



- Сотрудниками ИБХ РАН совместно с коллегами из Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова (ТИБОХ РАН) была описана новая группа депсипептидных антибиотиков. Новые соединения с антибактериальной активностью были обнаружены в культуральной жидкости штамма *Streptomyces* sp. КММ 9044 из коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ РАН, выращенном на среде с морской водой.
- Структура обнаруженных соединений была установлена с использованием методов ядерного магнитного резонанса и хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, а также подтверждена серией химических трансформаций.
- Было показано, что данное семейство соединений представляет собой хлорированные циклические депсигептапептиды, содержащие редкие и ранее не встречавшиеся в макроциклической структуре депсипептидов аминокислоты 3-гидрокси-4-хлорвалин и 4-ацетокси-5-метилпролин, а также глицериновую кислоту.
- Интересное свойство этих антибиотиков – сильное селективное ингибирование нескольких грам-положительных бактерий: *Micrococcus* sp. (МИК 6 нг/мл, штамм КММ 1467), *Arthrobacter* sp. (МИК 20 нг/мл, штамм ATCC 21022) и *Mycobacterium smegmatis* (МИК 300 нг/мл, штамм MC2 155).

Makarieva TN et al. (2022) Streptocinnamides A and B, Depsipeptides from *Streptomyces* sp. KMM 9044. *Org Lett* (IF=6.072, Q_{wos} 1, SJR=1.669, Q_{sjr} 1)

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА СТИЛЬБЕНСИНТАЗЫ ГИБРИДА ВИНОГРАДА *VlvSTS* В ТРАНСГЕННЫХ РАСТЕНИЯХ ТАБАКА ПОВЫСИЛА ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К ФИТОПАТОГЕНУ *ERWINIA CAROTOVORA*



Устойчивость листьев трансгенных растений с геном стильбенсинтазы *VlvSTS* к фитопатогенным бактериям и грибам. WT – нетрансгенное растение, L10, L23, L24 – линии трансгенных растений.

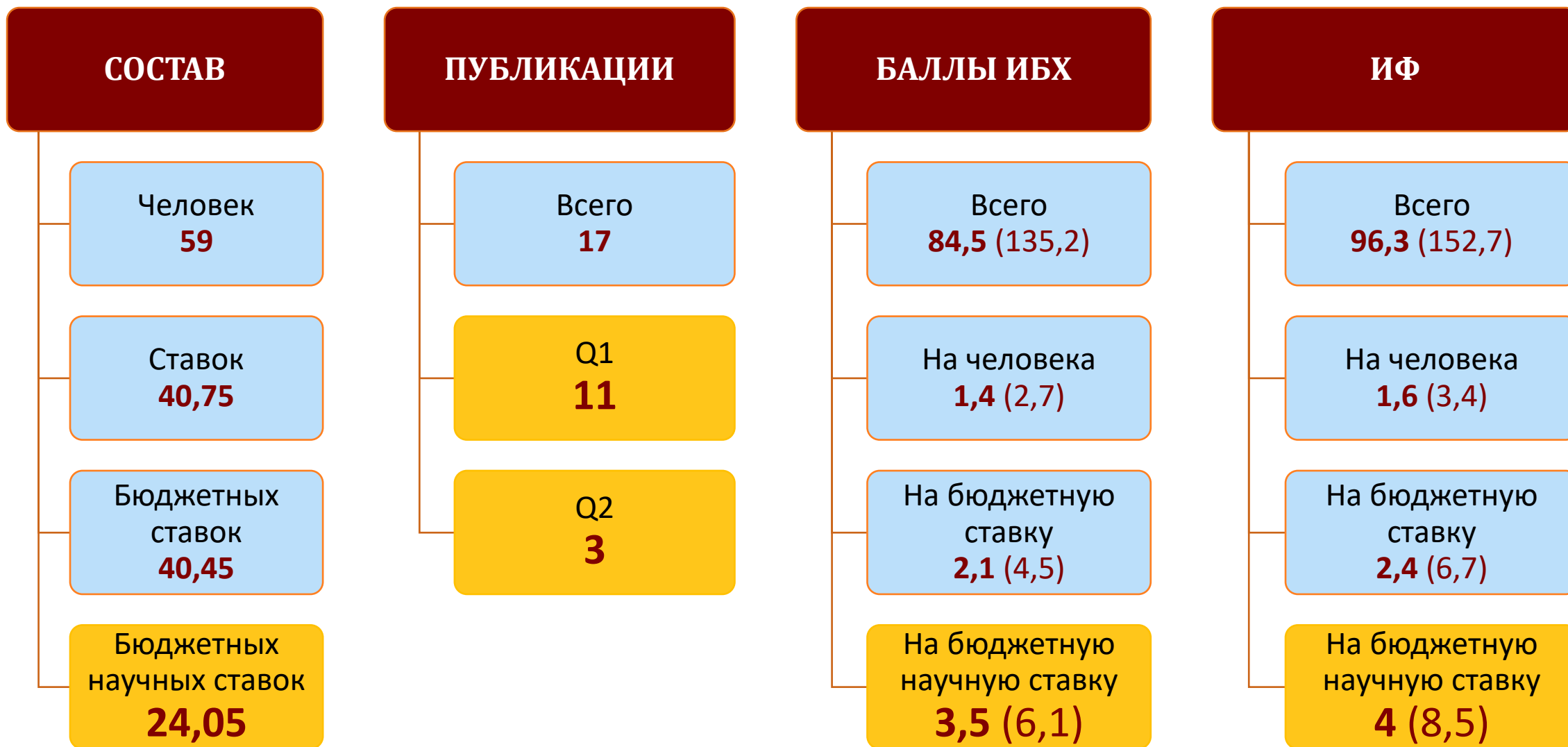
Ген стильбенсинтазы *VlvSTS*, выделенный из гибрида винограда *Vitis labrusca* x *Vitis vinifera* L. Изабелла, использован для трансформации растений табака.

- Впервые показано, что этот ген обеспечивал растениям устойчивость к фитопатогенным бактериям *Erwinia carotovora subsp. carotovora* B15.
- Трансгенные растения были частично устойчивы к серой гнили, вызываемой грибами *B. cinerea*, но не к фузариозу.
- В наиболее устойчивых к фитопатогенам растениях показан синтез фитоалексина транс-резвератрола в количестве 150-170 мкг/г сырой массы.
- Экспрессия гена *VlvSTS* в трансгенных растениях повлияла на синтез антоцианов в венчиках цветков, размеры пыльцевых зерен, их фертильность и на дальнейшее развитие семян.

Rukavtsova EB et al. (2022) Expression of a Stilbene Synthase Gene from the *Vitis labrusca* x *Vitis vinifera* L. Hybrid Increases the Resistance of Transgenic *Nicotiana tabacum* L. Plants to *Erwinia carotovora*. *Plants (Basel)* (IF=4.658, $Q_{wos}1$, $SJR=0.765$, $Q_{sjr}1$)



ОТДЕЛ БИОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ (рук. д.х.н. И.В. Ямпольский)





ОТДЕЛ БИОМАТЕРИАЛОВ И БИОНАНОТЕХНОЛОГИЙ (рук. д.ф.-м.н. В.А. Олейников)

ИФ 36,9

- Лаборатория молекулярной биофизики
В.А. Олейников

ИФ 34,4

- Лаборатория полимеров для биологии
А.Н. Генералова

ИФ 21,1

- Лаборатория биомедицинских материалов
Е.А. Марквичева

ИФ 38,7

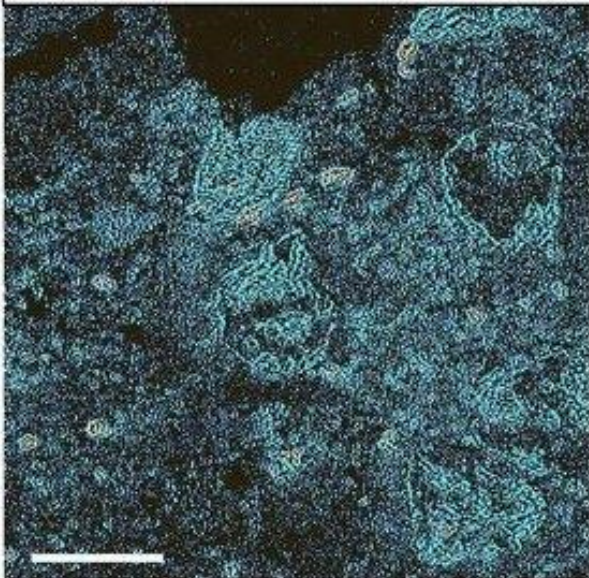
- Лаборатория иммунохимии
А.Ф. Бровко

ИФ 1,4

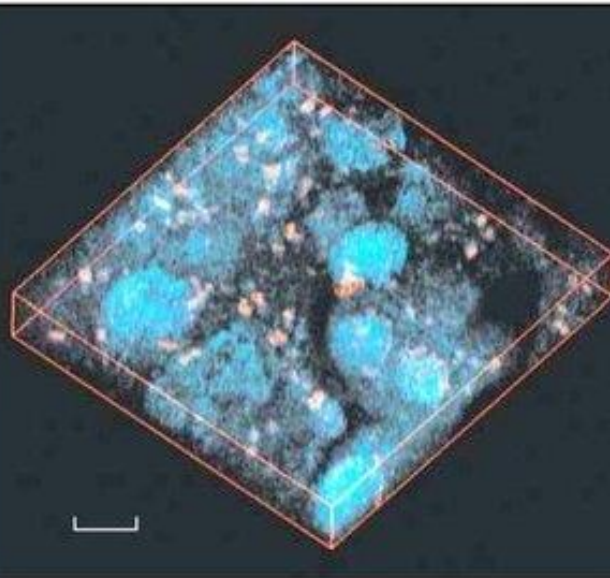
- Группа молекулярной экологии
О.Е. Трубецкая



Совмещенное изображение АСМ и МСМ фрагментов ткани с Si-Fe магнитными НЧ (оранжевые). Метка – 5 мкм



Клетки линии 3Т3 с Si-Fe МНЧ после воздействия электро-магнитным полем

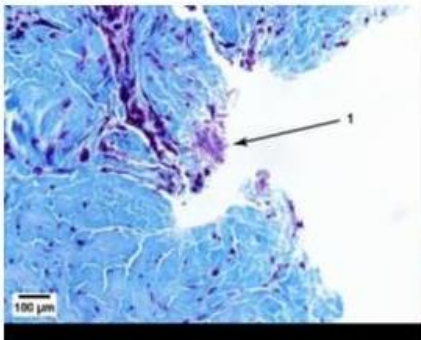


3D реконструкция изображений фрагментов опухолевых тканей B16/F1 с SiFe МНЧ, введенными интравенно.

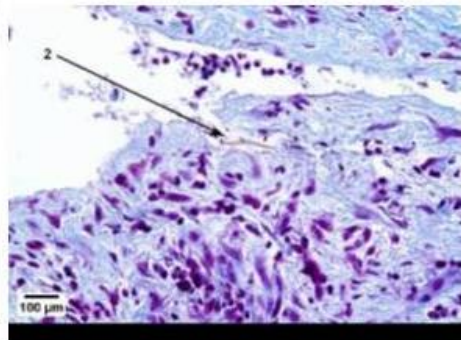
- Разработаны методы формирования плазмонных (Si-Au) и магнитных (Si-Fe) наночастиц, основанные на использовании абляции индуцированной фемтосекундными лазерными импульсами.
- Показана эффективность гипертермического воздействия на клетки в результате плазмонного и магнитного эффектов под воздействием электромагнитного облучения.
- С использованием разработанной в лаборатории уникальной научной установки «Система зондово-оптической 3D корреляционной микроскопии», продемонстрирована возможность реконструкции 3D распределения наночастиц в опухолевых клетках и визуализации разрушений, вызванных локальным нагревом наночастиц.

- Agapova OI et al. (2022) Investigation of the Distribution of Magnetic Nanoparticles in Tumor Tissues by the Method of Scanning Magnetic Force Nanotomography. *Dokl Biochem Biophys* (IF=0.834, Q_{wos} 4, SJR=0.224, Q_{sjr} 3)
- Svirshchetskaya EV et al. (2022) Silicon–Gold Nanoparticles Affect Wharton’s Jelly Phenotype and Secretome during Tri-Lineage Differentiation. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)
- Gubanova EM et al. (2021) Heating ability of elongated magnetic nanoparticles. *Beilstein J Nanotechnol* (IF=3.272, Q_{wos} 2, SJR=0.664, Q_{sjr} 2)

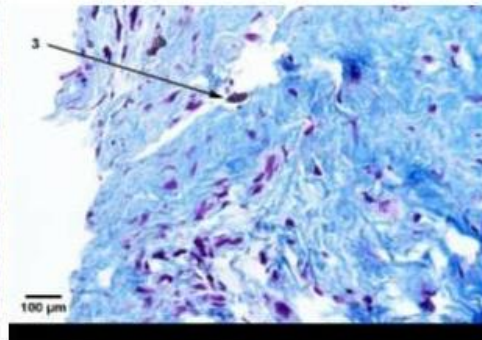
Гистология мягкотканых образцов фиброзных капсул пациента



грануляционная ткань на различных стадиях созревания



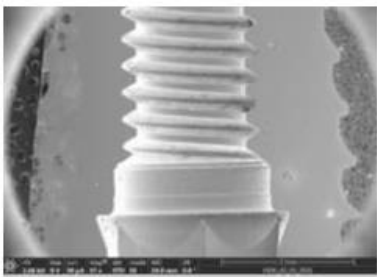
созревающая плотноволокнистая соединительная ткань



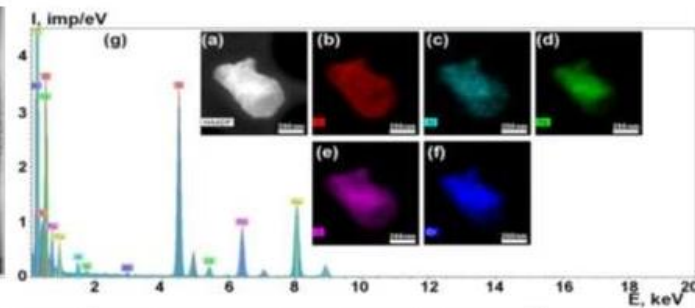
инородные частицы



забор соединительно-тканного трансплантата в области слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти в проекции твердого неба



СЭМ-изображение импланта

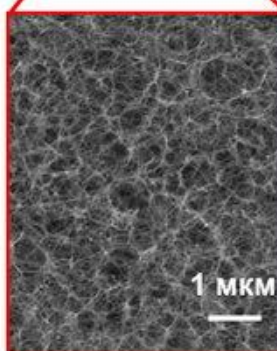
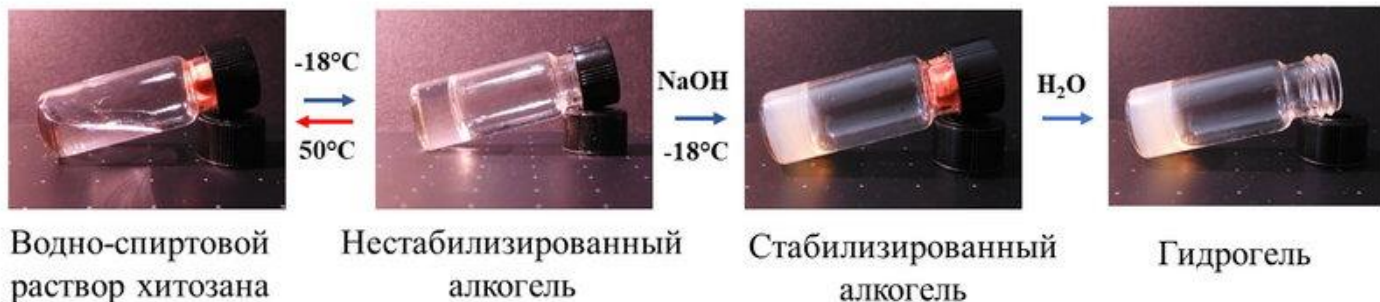
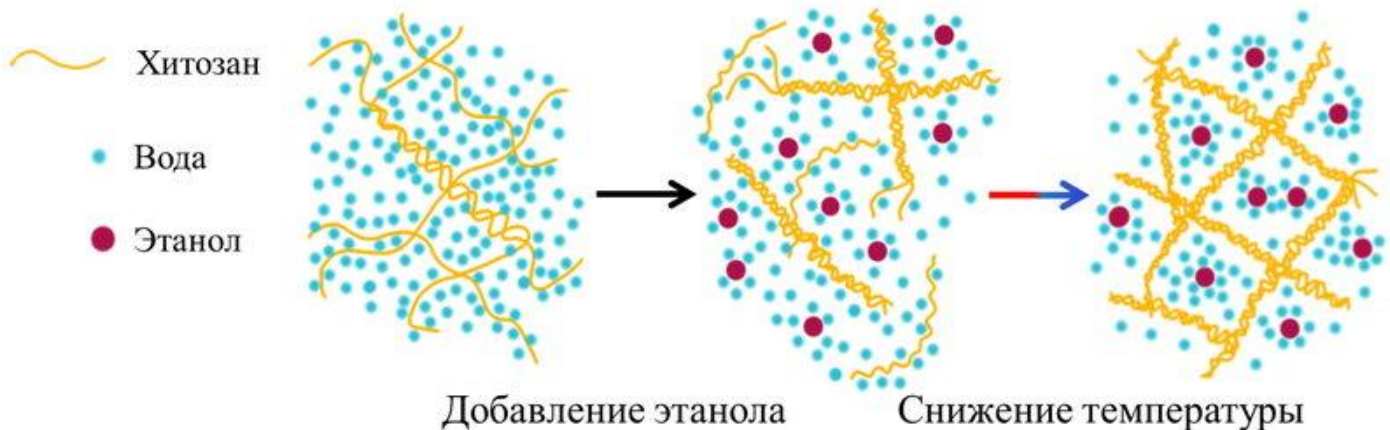


Электронно-микроскопическое изображение наночастицы (a) – общий вид, (b-f) - в линиях соответствующих элементов, (g) – EDX спектр

- Определены причины хронических воспалительных процессов, развивающихся в слизистой оболочке полости рта и в тканях костного ложа, связанные с установкой в полости рта сертифицированных медицинских изделий.
- Показано, что существенная роль принадлежит наночастицам, продуктам деградации имплантов. Комплексом физических методов (оптика, рентген, МС, ...), определены параметры и состав наночастиц. Выявлено взаимодействие иммунокомпетентных клеток с ранее считавшимися "биоинертными" медицинскими материалами.

Совместно с Московским государственным медико-стоматологическим университетом им. А.И. Евдокимова и ФНИЦ «Кристаллография и фотоника»

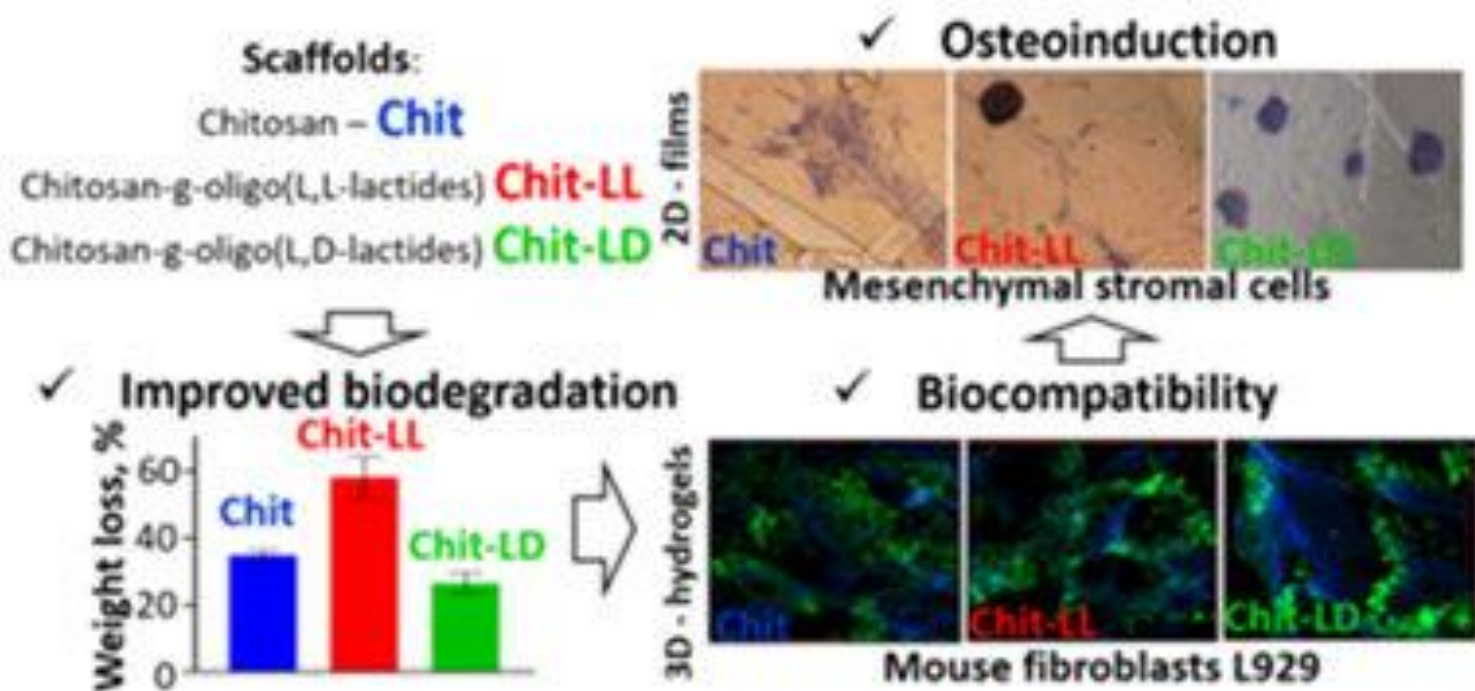
1. Labis V et al. (2022) Immunopathological Inflammation in the Evolution of Mucositis and Peri-Implantitis. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, SJR=1.176, $Q_{sjr}1$)
2. Labis V et al. (2022) Assessment of dental implant surface stability at the nanoscale level. *Dent Mater* (IF=5.687, $Q_{wos}1$, SJR=1.341, $Q_{sjr}1$)



Работа проводилась совместно с ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» и Первым МГМУ им. И.М. Сеченова.

Sochilina AV et al. (2022) Fabrication of moldable chitosan gels via thermally induced phase separation in aqueous alcohol solutions. *Int J Biol Macromol* (IF=8.025, $Q_{wos}1$, $SJR=1.1$, $Q_{sjr}1$)

- ❑ Разработан низкотемпературный метод получения оптически прозрачных, нановолокнистых, нанопористых гидрогелей из природных полисахаридов.
- ❑ Получены структурно-организованные изделия из хитозана со сложной морфологией поверхности, различных размеров методами литья в формы и экструзионной 3D-печати.
- ❑ Показана биосовместимость изделий, полученных данным способом *in vitro* и *in vivo*.



Разработаны и охарактеризованы биodeградируемые матрицы, в частности 2D (пленки) и 3D криоструктуры (макропористые гидрогели) на основе графт-сополимеров хитозана с L,L-/L,D-олиголактидами.

- Методом конфокальной микроскопии было показано, что гидрогели представляли собой макропористые криоструктуры с системой сообщающихся пор (средний размер пор 150 мкм). Биodeградация этих матриц зависела от типа олиголактида. В модели *in vitro* были изучены адгезия и распластывание клеток, а также их рост и пролиферация/дифференцировка. Локализация мышинных фибробластов (L929) и мезенхимальных стромальных клеток (МСК), выделенных из жировой ткани человека, в гидрогелях были исследованы методом конфокальной лазерной микроскопии, а количественная оценка роста и пролиферации клеток была дана с помощью МТТ-теста после их культивирования в течение 10-14 дней. Остеогенная дифференцировка МСК была изучена методом ПЦР (qRT-PCR).
- Максимальные уровни экспрессии остеогенных маркеров (ALPL, Runx2, SPP1) были выявлены для клеток на пленках из сополимера хитозана с L,D-олиголактидом.
- Таким образом, было установлено, что дифференцировка клеток зависела от композиции полимерного матрикса. Оба типа матриц перспективны для использования в тканевой инженерии.

[Tatiana V. Tolstova, Maria G. Drozdova, Tatiana N. Popyrina, Diana K. Matveeva, Tatiana S. Demina, Tatiana A. Akopova, Elena R. Andreeva, Elena Markvicheva, Biodegradable films and macroporous hydrogels based on chitosan-g-oligolactides for tissue engineering: fabrication and *in vitro* evaluation, *J Biomaterials Science*, 2022 (in press)]

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА КОНЪЮГАТЫ ФРАГМЕНТОВ КАПСУЛЬНОГО ПОЛИСАХАРИДА KL-9 ACINETOBACTER BAUMANNII С БЕЛКАМИ-НОСИТЕЛЯМИ

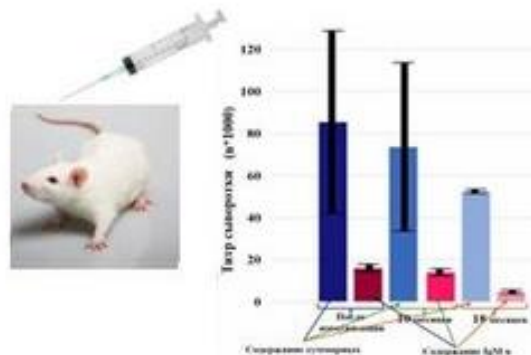


Рис. 1. Титры иммунной сыворотки мыши BALB/c, иммунизированной гликоконъюгатом фрагмента КРС К9

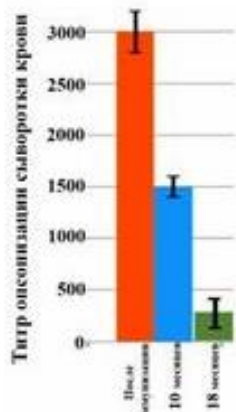


Рис. 2 Титры опсонизации *A. baumannii* K9 иммунной сывороткой

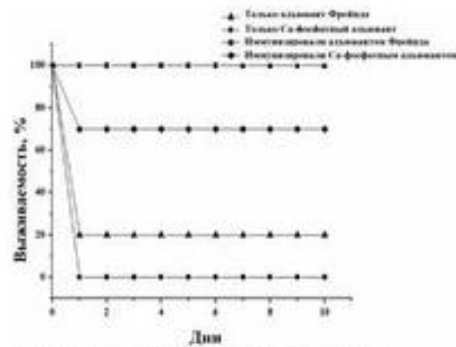


Рис.4. Выживаемость мышей, иммунизированных гликоконъюгатом зараженных летальной дозой (10^8 КОЕ/мышь) of *A. baumannii* K9, в сравнении с неиммунными.

- Продемонстрирована эффективность синтетических гликоконъюгатов на основе фрагментов капсульного полисахарида (КПС) *A. baumannii* в качестве иммуногенов, т.е. прототипов вакцин.
- Оптимальным был гликоконъюгат, синтезированный помощью квадратной кислоты и состоящий из двух мономерных звеньев КПС и белка-носителя (рис.1).
- Иммунизация индуцировала высокое содержание IgG, длительную иммунологическую память (рис.2).
- Показана опсонизирующая способность иммунных сывороток на протяжении всей жизни подопытных животных (рис.3).
- Иммунизация приводила к сбалансированной продукции про-/анти- воспалительных лимфокинов (рис.4).
- Заражение иммунизированных животных *A. baumannii* K9 показало высокую защитную способность. Все иммунизированные животные выживали после введения летальной дозы бактерий (рис.5).
- В крови и селезенке иммунизированных животных бактерии не обнаруживались уже через 30 ч после заражения летальной дозой.

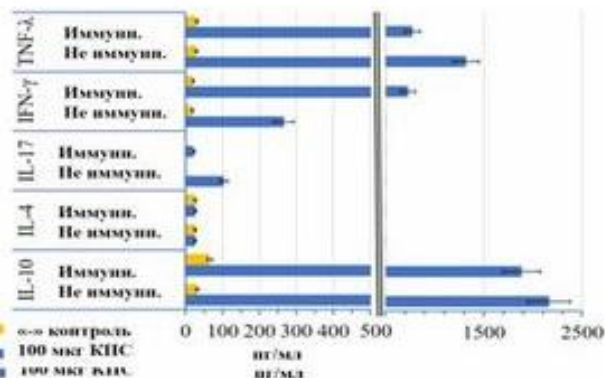


Рис.3. Анализ продукции лимфокинов после стимуляции *in vitro* K9 CPS спленоцитов изолированных из не- и иммунизированной мыши ICR гликоконъюгатом.

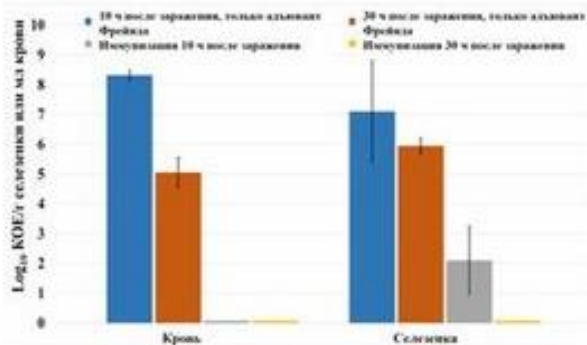


Рис.5 Бактериальная нагрузка в крови и селезенке иммунизированных гликоконъюгатом и контрольных мышей после заражения летальной дозой *A. baumannii* K9

Rudenko N et al. (2022) Immune Response to Conjugates of Fragments of the Type K9 Capsular Polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* with Carrier Proteins. *Microbiol Spectr* (IF=9.043, Q_{wos} 1, SJR=2.148, Q_{sjr} 1)

Рис.1 Схема получения электрофоретических фракций ГК чернозема сочетанием препаративной ЭХ на сефадексе G-75 с аналитическим электрофорезом в 10% ПАГ (Trubetskoy, Trubetskaya et al. 1997, J.Chromatography A 767,285-292)

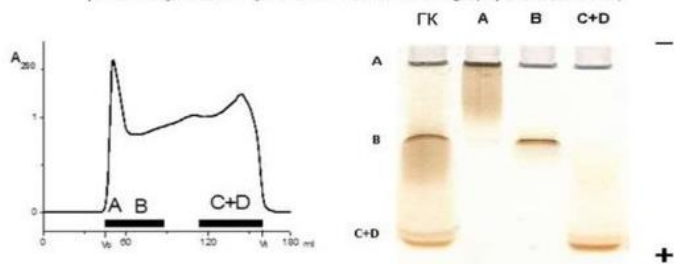
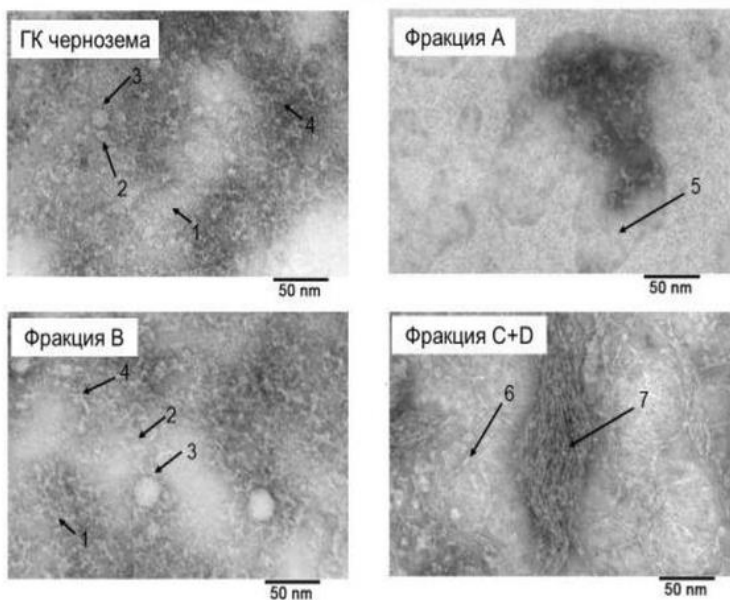


Рис.2 ТЭМ изображения препаратов ГК чернозема и фракций А, В и С+D, полученные методом негативного контрастирования уранилацетатом, (увеличение x40000)



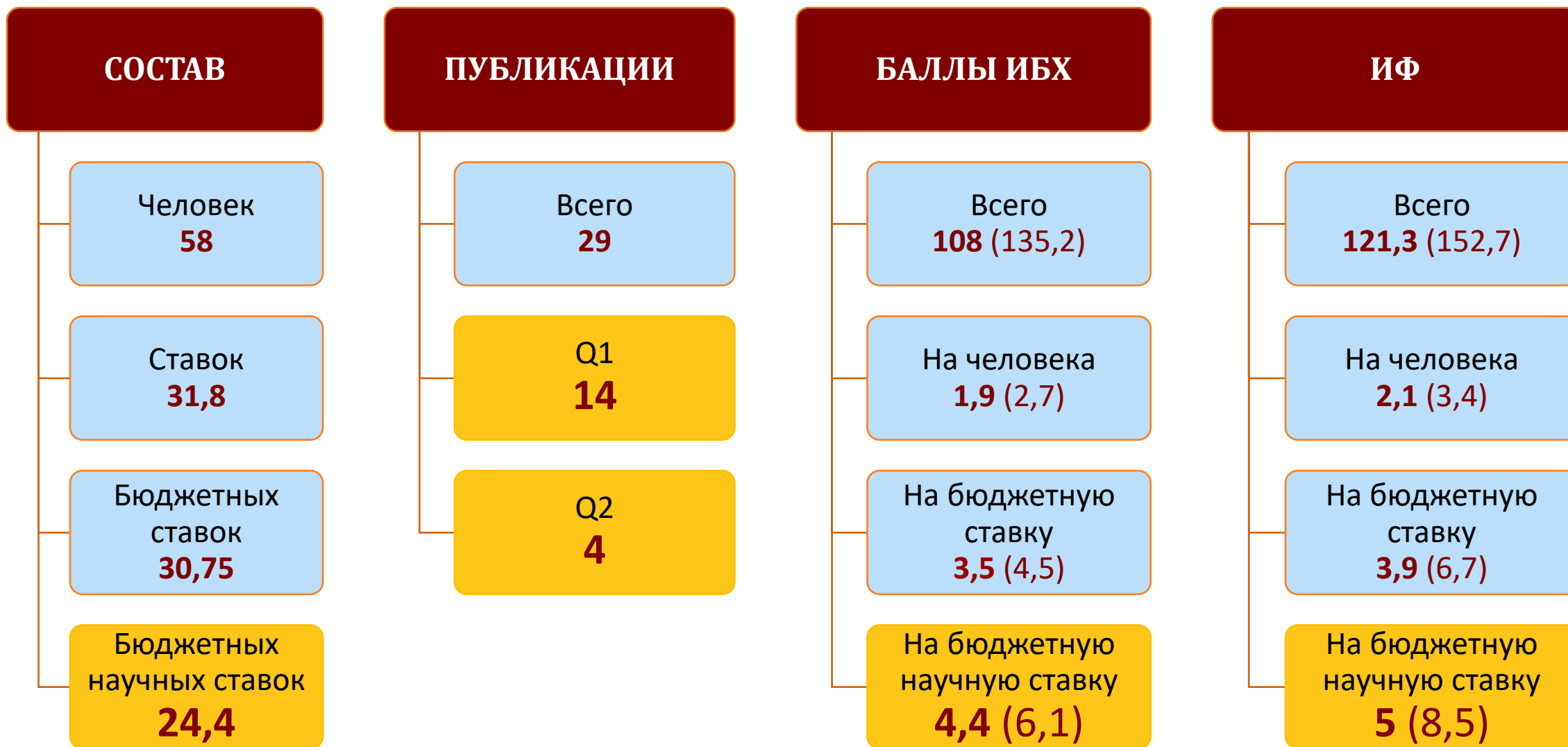
В рамках многолетнего изучения структуры и функции природных гуминовых веществ впервые с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) с негативным контрастированием уранилацетатом проведен анализ морфологии электрофоретических фракций А, В и С+D, полученных из гуминовых кислот (ГК) чернозема методом сочетания препаративной эксклюзивной хроматографии с аналитическим электрофорезом в ПАГ (рис. 1).

- Впервые обнаружено, что гуминовые вещества образуют принципиально различные морфологические формы в зависимости от индекса ароматичности (IA) - соотношения ароматических и алифатических компонентов по результатам ¹³C-ЯМР. Фракция А (IA=0.7), обогащенная алифатическими компонентами (насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, алкенами, алканами, аминокислотами и сахарами) формирует в растворе мицеллоподобные прозрачные капли (цифра 5 на рис.2), в то время как фракция С+D (IA=3.2), состоящая преимущественно из ароматических компонентов, формирует как одиночные длинные цепочечные фибриллы (6), так и их пучки (7). Исходный препарат ГК (IA=1.9), а также фракция В (IA=1.4), образуют в растворе более мелкие морфологические структуры: точечные частицы (1), кольцевые частицы (2), сфероиды (3) и червеподобные частицы (4).
- Анализ ТЭМ изображений фракционированных ГК позволил впервые продемонстрировать, что морфологические формы типа сфероидов, червеподобных частиц, длинных цепочечных фибрилл и их пучков сформированы в виде супрамолекулярных ассоциатов мелких кольцевых частиц, которые в свою очередь представляют собой ассоциаты нескольких более мелких точечных частиц.

По результатам исследования подготовлена и отправлена статья «Significant morphological differences of soil humic acids electrophoretic fractions: transmission electron microscopy verification» для опубликования в международном журнале Geoderma (IF-7.422, Q1)



ОТДЕЛ БИОМАТЕРИАЛОВ И БИОНАНОТЕХНОЛОГИЙ (рук. д.ф.-м.н. В.А. Олейников)





ОТДЕЛ ГЕНОМИКИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА (рук. д.б.н. Д.М. Чудаков)

ИФ 228,7

- Лаборатория методов иммуносеквенирования
Д.М. Чудаков

ИФ 276,8

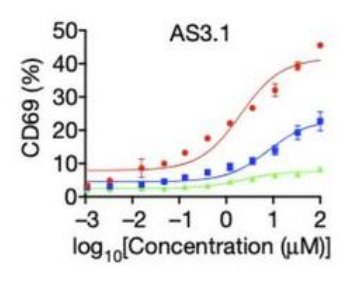
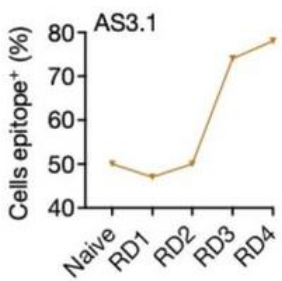
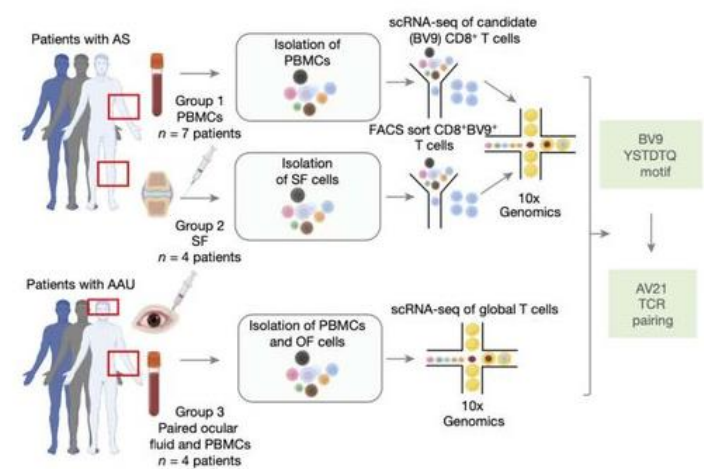
- Лаборатория сравнительной и функциональной геномики
Ю.Б. Лебедев

ИФ 81,5

- Группа структурной организации Т-клеточного иммунитета
О.В. Британова

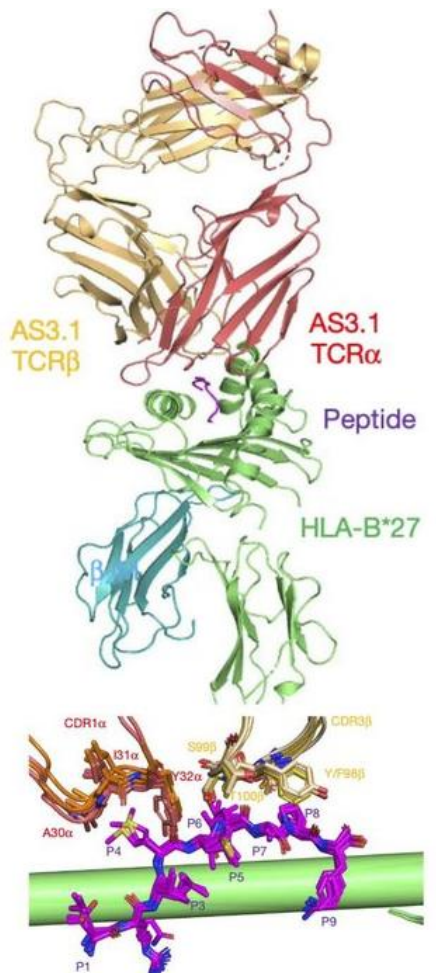
ИФ 99

- Группа алгоритмов иммуносеквенирования
М.А. Шугай



SRVYMLLAPK

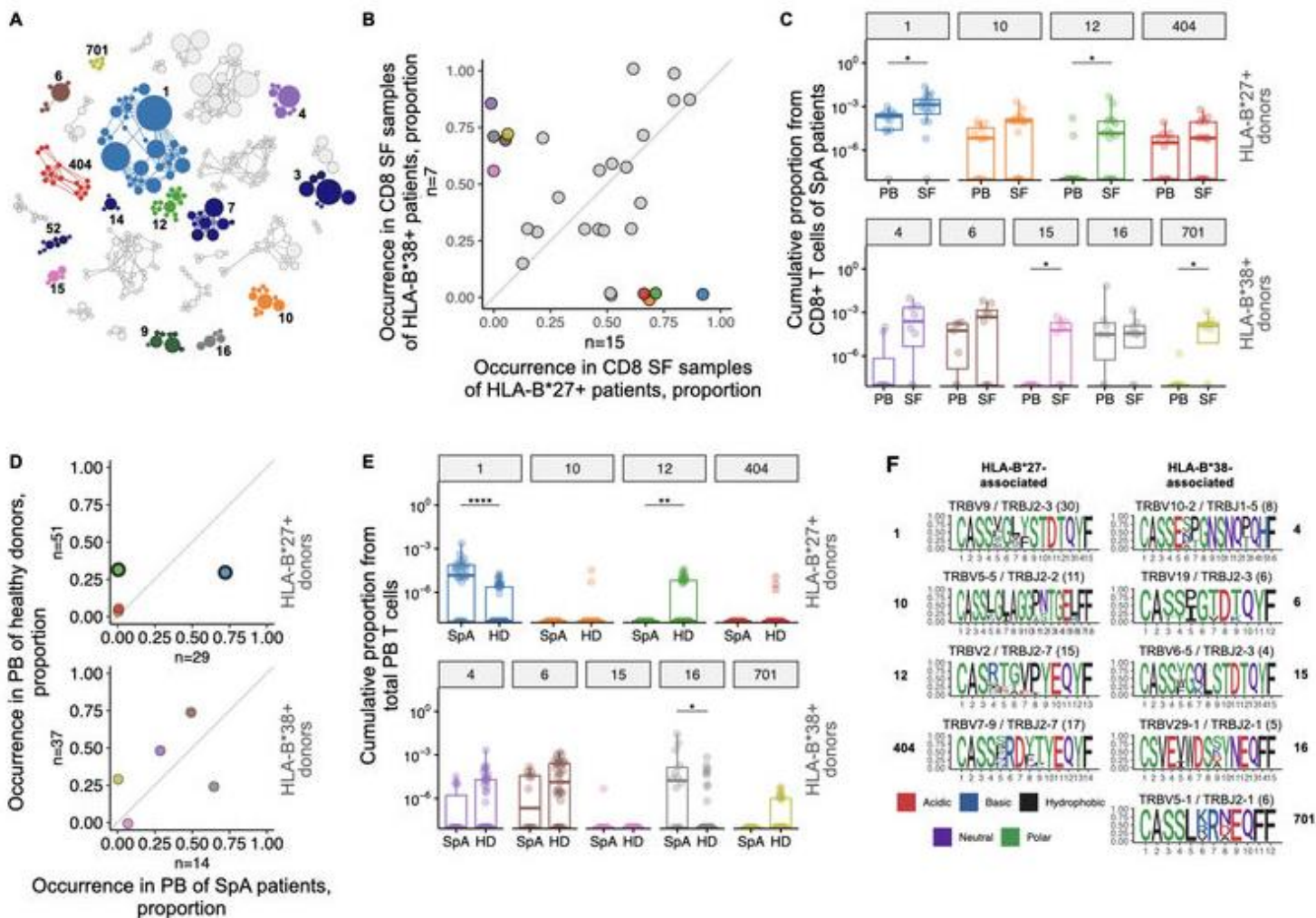
GPER1 GQMWLLAPR
 PRPF3 TRLALIAPK
 YEIH LRVVMLAPF



Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – ревматологическое заболевание аутоиммунной природы. В основе развития аутоиммунных патологий лежит реализация иммунного ответа организма против антигенов собственных клеток. Идентификация антигенов, распознаваемых рецепторами Т-лимфоцитов, в особенности аутоантигенов, на данный момент представляет технологически весьма сложную задачу. К настоящему времени удалось охарактеризовать антигенную специфичность буквально лишь нескольких таких Т-клеточных рецепторов (TCR). При этом получаемые сведения совершенно необходимы как для понимания общих правил распознавания Т-клетками специфических антигенов, так и для понимания механизма развития аутоиммунного заболевания и разработки терапевтических подходов подобных состояний.

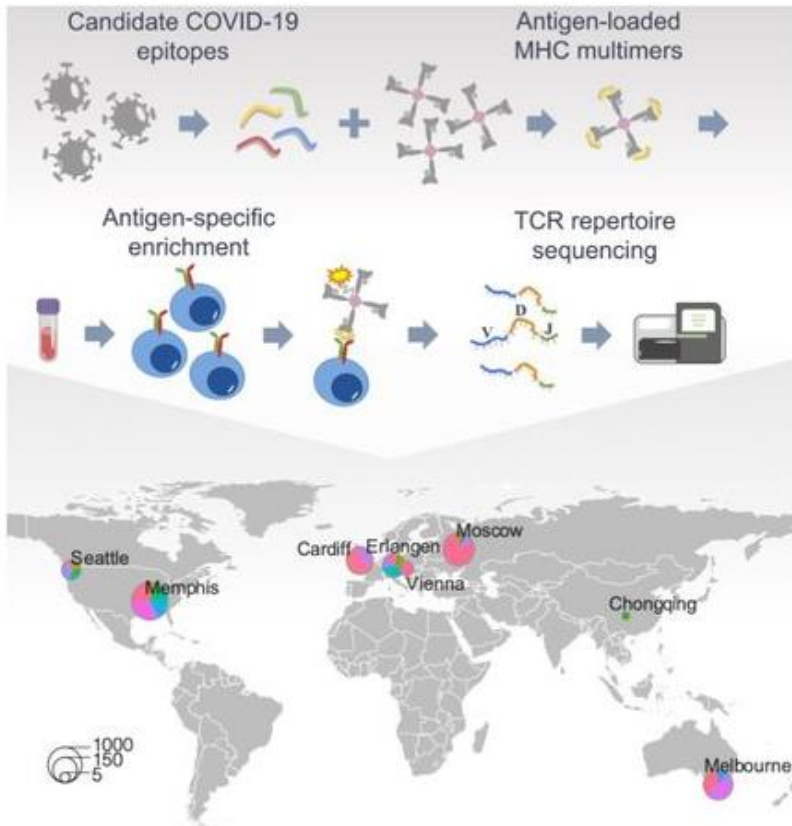
- В лаборатории Сравнительной и функциональной геномики отдела Геномики адаптивного иммунитета ИБХ (<https://www.ibch.ru/structure/groups/lcfcg>) удалось установить полную последовательность для TCR, ассоциированного с анкилозирующим спондилоартритом. Совместно с коллегами из университетов Стэнфорда, Оксфорда и университета Дж. Вашингтона в Сент-Луисе, удалось расширить группу АС-ассоциированных TCR с известной последовательностью и определить узнаваемые ими Т-клеточные эпитопы (антигены).
- С помощью рентгеноструктурного анализа нескольких комплексов TCR с соответствующими комплексами пептид-МНС удалось определить ключевые аминокислотные остатки, определяющие узнавание антигенных пептидов. Были найдены распознаваемые этими TCR антигенные пептиды из белков организма человека и ряда кишечных бактерий.
- Полученные результаты поддерживают гипотезу кросс-реактивности Т-клеток при узнавании микробных антигенов и антигенов клеток собственного организма как механизма запуска аутоиммунной реакции при АС. Знание структуры антигенов, распознаваемых АС-ассоциированными TCR открывает широкие возможности для изучения механизма участия этой группы Т-клеток в патогенезе заболевания и развития принципиально новых подходов к терапии анкилозирующего спондилита.

Yang X et al. (2022) Autoimmunity-associated T cell receptors recognize HLA-B*27-bound peptides. *Nature* (IF=69.504, $Q_{wos}=1$, $SJR=17.897$, $Q_{sjr}=1$)

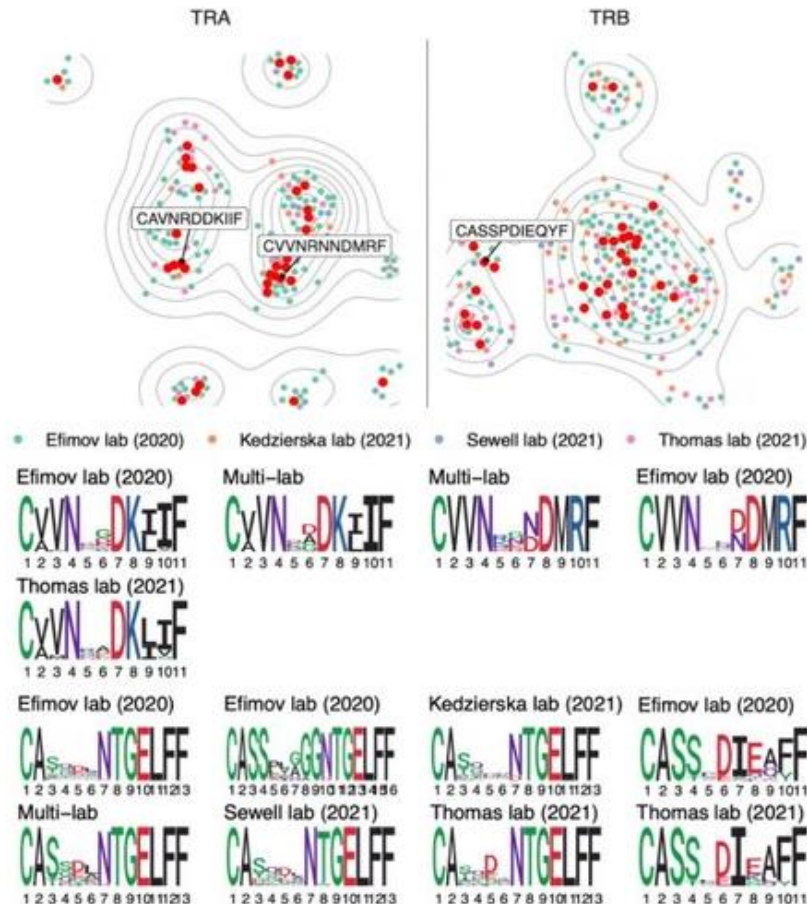


- Выполнено глубокое профилирование и сравнительный анализ репертуаров Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости когорты пациентов со спондилоартритами (SpA).
- Выявлено несколько SpA-ассоциированных клональных групп CD8+ лимфоцитов со сходными структурами Т-клеточных рецепторов и повышенной частотой встречаемости в очаге воспаления.
- Показано, что отдельные клональные группы характерны для репертуаров пациентов с рисковыми аллелями HLA-B*27 или HLA-B*38.

Komech EA et al. (2022) TCR repertoire profiling revealed antigen-driven CD8+ T cell clonal groups shared in synovial fluid of patients with spondyloarthritis. *Front Immunol* (IF=8.786, Q_{wos} 1, SJR =2.331, Q_{sjr} 1)

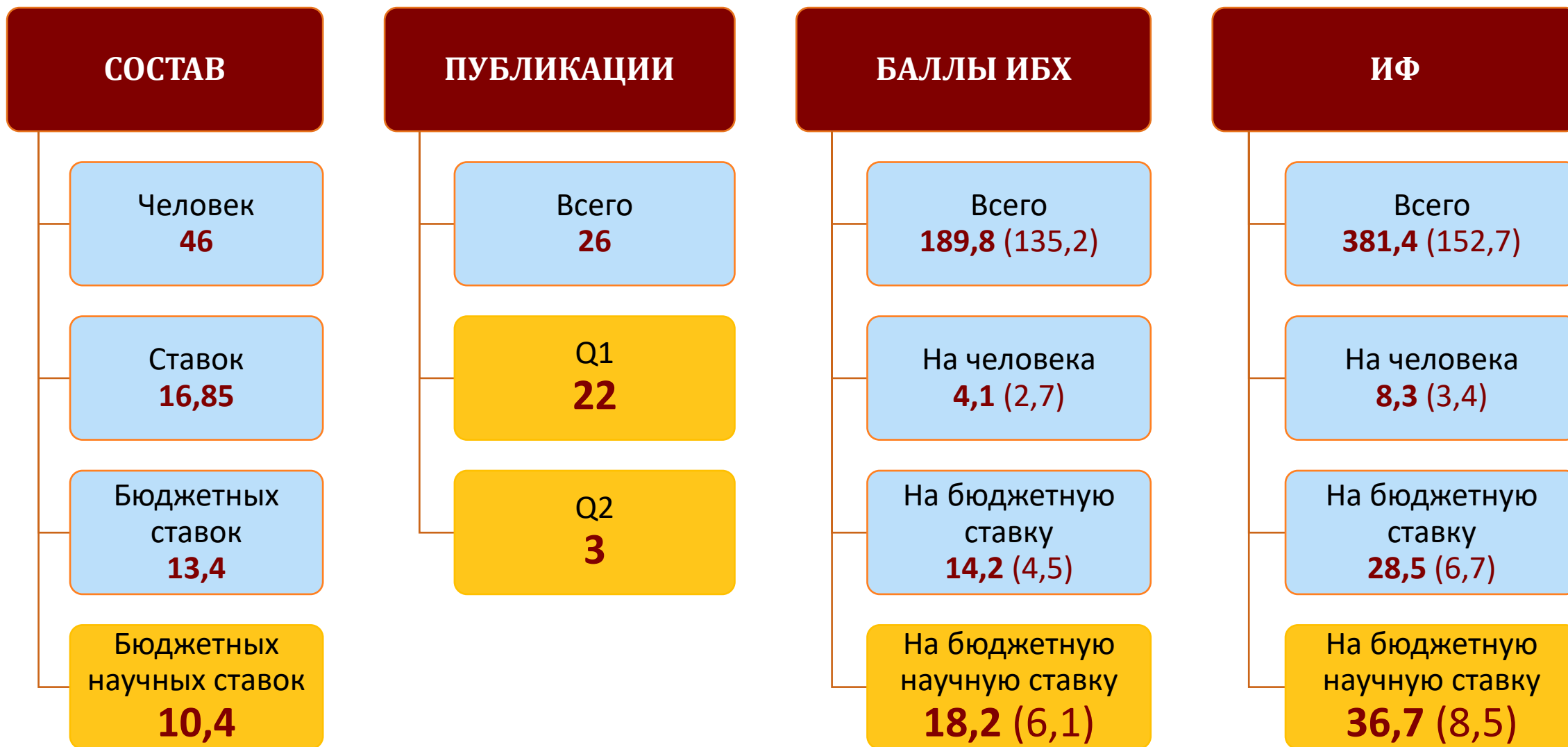


SARS-CoV-2-specific T-cell receptor sequences



- В данной работе мы описываем обновление базы данных VDJdb проведенное в период 2019-2022 и связанное с пандемией вируса SARS-CoV-2. Это обновление включает в себя последовательности альфа- и бета-цепей Т-клеточных рецепторов, способных распознавать различные эпитопы вируса представляемые различными аллелями HLA.
- Кроме того, нами были выявлены характерные аминокислотные мотивы последовательностей Т-клеточных рецепторов распознающих эпитоп A*02-YLQ вируса SARS-CoV-2 и показана воспроизводимость результатов по данным анализа крови пациентов полученных в различных лабораториях расположенных по всему земному шару.

Goncharov M et al. (2022) VDJdb in the pandemic era: a compendium of T cell receptors specific for SARS-CoV-2. *Nat Methods* (IF=47.99, $Q_{wos}1$, SJR=12.115, $Q_{sjr}1$)





ОТДЕЛ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ (рук. академик О.А. Донцова)

ИФ 168,2

▪ Лаборатория молекулярной онкологии
О.А. Донцова

ИФ 46,6

▪ Лаборатория молекулярного дизайна и синтеза
В.А. Коршун

ИФ 67

▪ Лаборатория молекулярной вирусологии
Ю.П. Рубцов

ИФ 55,2

▪ Лаборатория мембранных и биоэнергетических систем
М.И. Шахпаронов

ИФ 196,7

▪ Лаборатория биоинформационных методов комбинаторной химии
Д.Е. Андреев

ИФ 81,4

▪ Группа молекулярных инструментов для исследования живых систем
А.В. Аралов

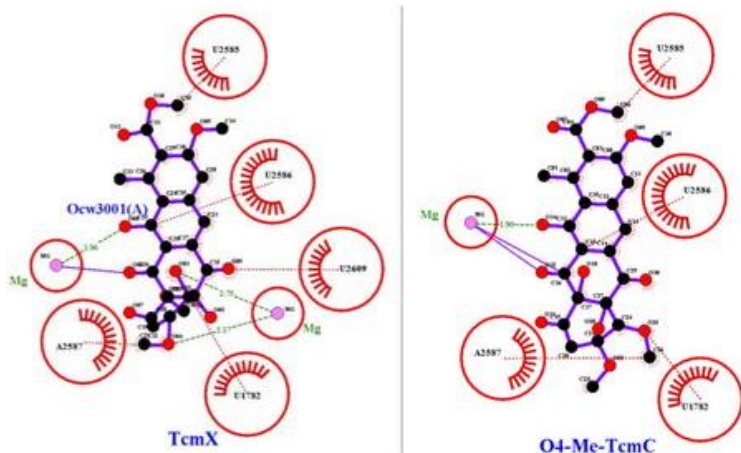
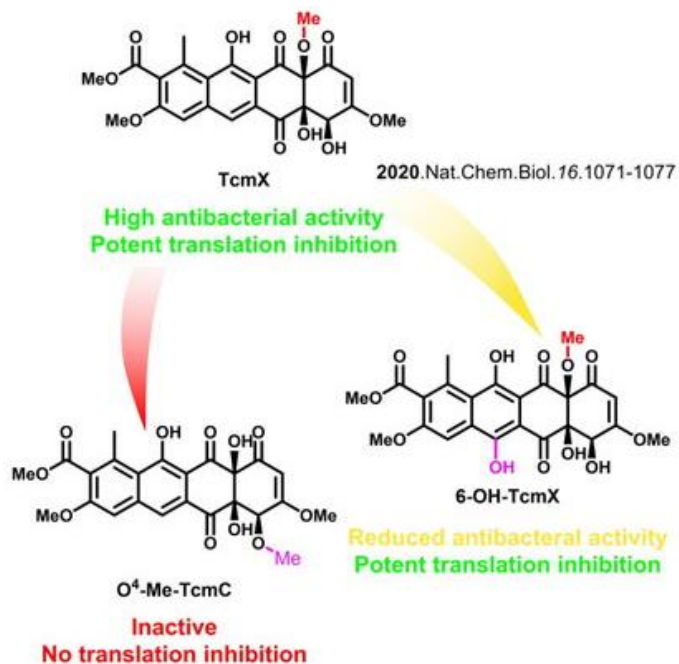
ИФ 0

▪ Группа технологии редактирования геномов
О.С. Мушарова

ИФ 33,4

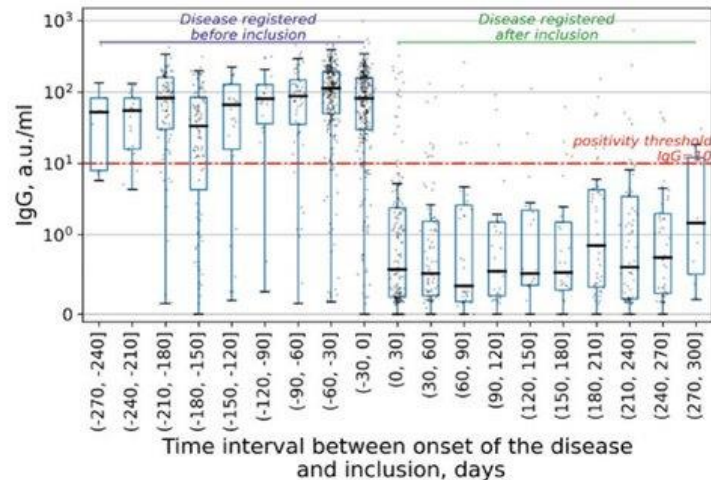
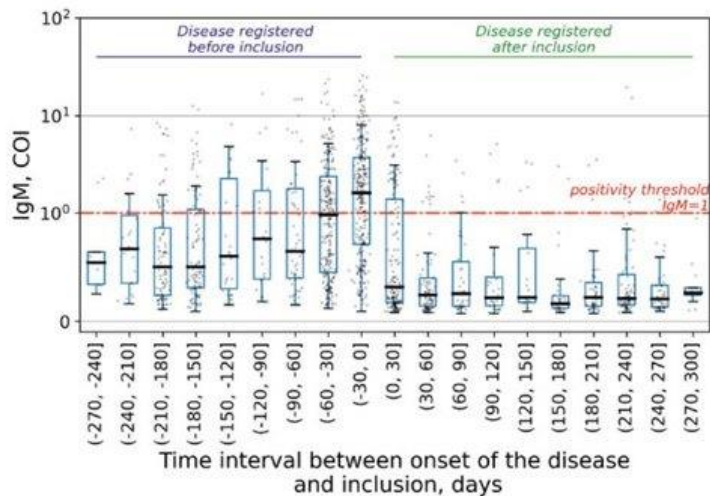
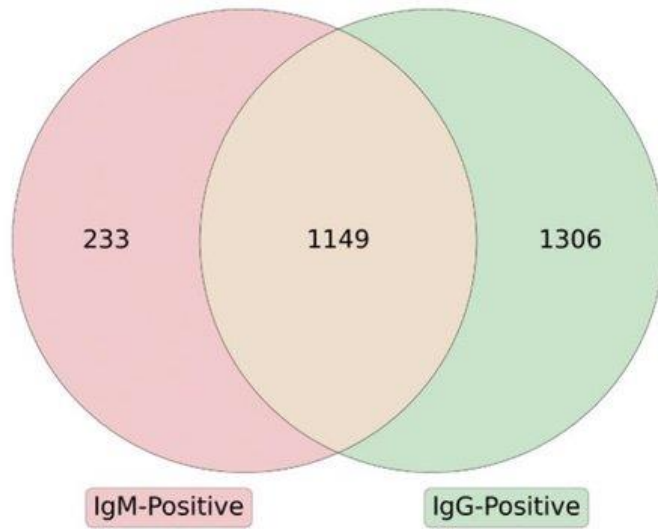
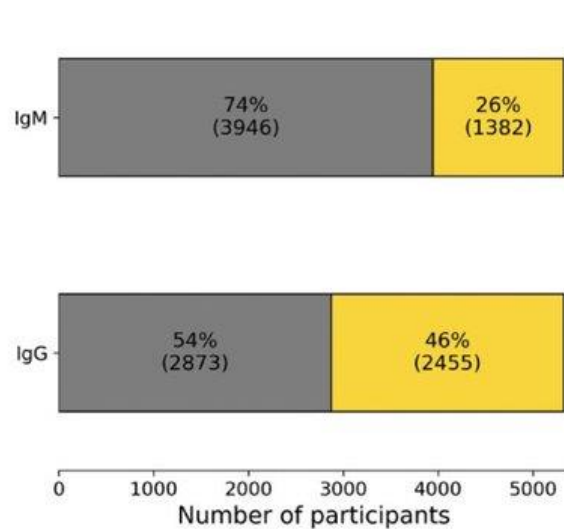
▪ Группа химии природных соединений
А.А. Михайлов

Недавно было установлено, что ароматический поликетид тетраценомицин X (TcmX) является мощным ингибитором синтеза белка; его сайт связывания расположен в уникальном сайте туннеля большой рибосомальной субъединицы. Характерный механизм действия делает этот относительно узкий класс ароматических поликетидов перспективным для разработки лекарств в целях предотвращения распространения лекарственно-устойчивых патогенов.



- Alferova VA et al. (2022) Characterization of a novel natural tetracenomycin reveals crucial role of 4-hydroxy group in ribosome binding. *Biochimie* (IF=4.372, Q_{wos} 2, SJR=0.876, Q_{sjr} 1)
- Alferova VA et al. (2021) Biological evaluation and spectral characterization of a novel tetracenomycin X congener. *Biochimie* (IF=4.372, Q_{wos} 2, SJR=0.876, Q_{sjr} 1)

- Мы выделили и выяснили структуры двух новых природных соединений, родственных тетраценомицину X: 6-гидрокситетраценомицина X (6-OH-TcmX) и O⁴-Me-тетраценомицина C (O⁴-Me-TcmC). В отличие от TcmX, 6-OH-TcmX проявил более низкую антимикробную и цитотоксическую активность, но сравнимую способность ингибирования синтеза белка *in vitro*.
- Спектральные свойства 6-OH-TcmX указывают на значительное влияние 6-гидроксилирования на хромофор тетраценомицина X. O⁴-Me-TcmC изомерен тетраценомицину X (TcmX), однако, в отличие от TcmX, он не проявляет антимикробной активности и не способен ингибировать синтез белка *in vitro*.
- Структурное соответствие тетраценомицинов локусу связывания из данных криоэлектронной микроскопии рибосомы TcmX-70S показало ключевую роль 4-гидроксильной группы.
- Эти результаты могут оказаться важными для дальнейшей разработки полусинтетических тетраценомицинов как потенциальных антибактериальных препаратов.

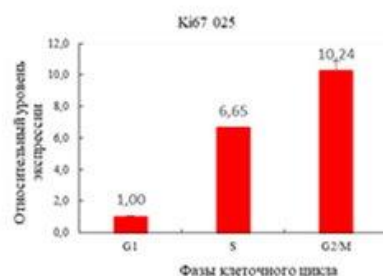
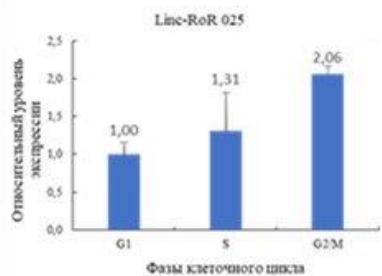


- Исследование было сосредоточено на вопросе: есть ли специфические антитела против белков SARS-CoV2- и соответствующие антиген-специфические Т-клетки у здоровых доноров, и достаточно ли их для защиты от инфекции и заболевания COVID-19?
- 5400 здоровых доноров города Москвы были протестированы на IgG и IgM к белкам SARS-CoV-2. Значительная часть неинфицированных доноров имела значительный уровень анти-SARS-CoV-2 Ig, а также вирусспецифические Т-клетки, продуцирующие IFN-g и IL-2. Величина ответов обратно пропорциональна вероятности заражения, в то время как уровень иммуноглобулина оказывал более выраженное влияние на защиту, чем ответ Т-клеток.
- Данные о титрах вирусспецифических IgG могут быть информативными для принятия решений по способам борьбы с COVID-19.

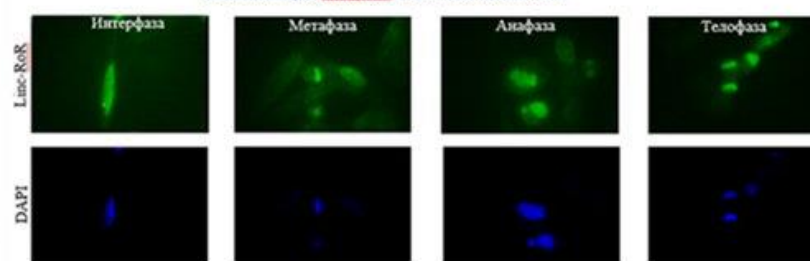
Molodtsov IA et al. (2022) SARS-CoV-2-specific T cells and antibodies in COVID-19 protection: a prospective study. *Clin Infect Dis* (IF=20.999, $Q_{wos}=1$, $SJR=4.394$, $Q_{sjr}=1$)



ФУНКЦИИ ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК linc-RoR В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ



Локализация linc-RoR в клетках линии O19



Уровень linc-RoR повышается во время деления клеток глиобластомы.

В клетках глиобластомы linc-RoR влияет на гены, вовлечённые в регуляцию митоза и расхождение хромосом.

В интерфазных клетках глиобластомы linc-RoR присутствует как в цитоплазме, так и в ядре. На всех стадиях митоза linc-RoR колокализуется с хромосомами.

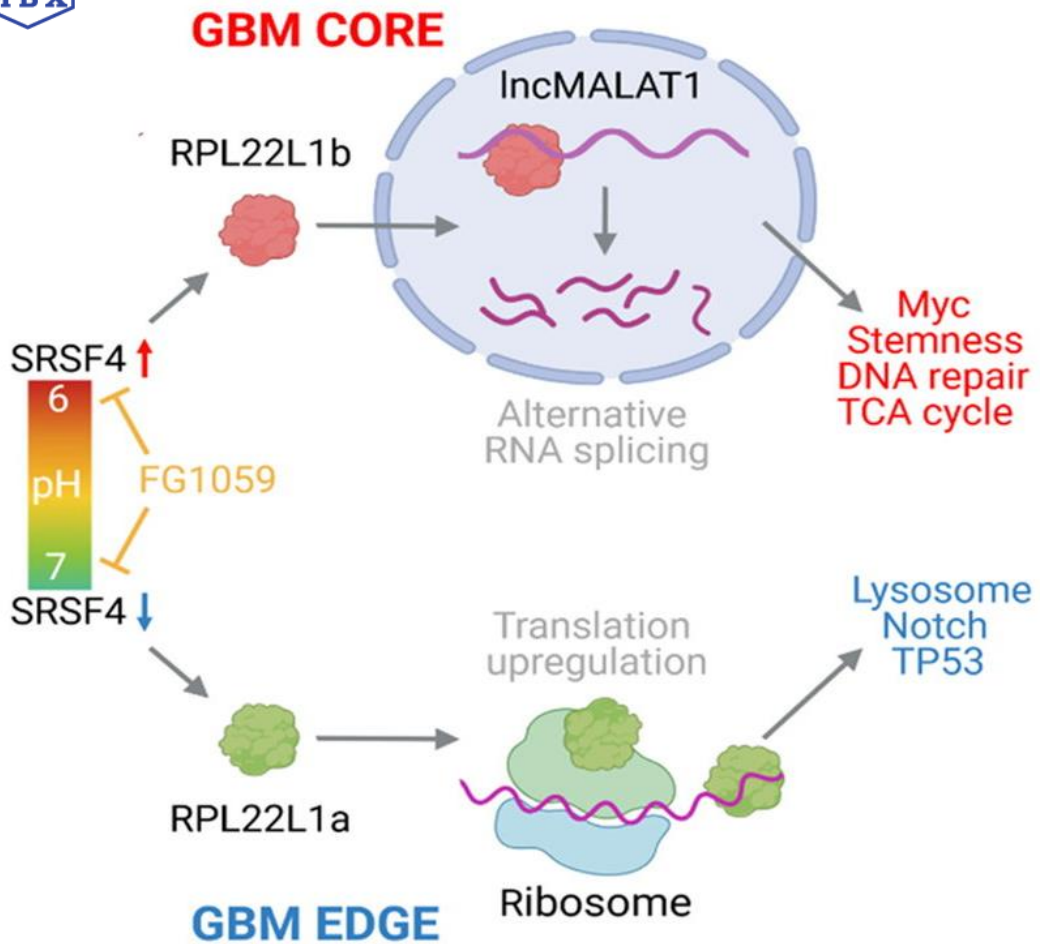
Разнообразные длинные некодирующие РНК играют важную роль в патогенезе глиобластомы, однако молекулярные функции большинства из них до сих пор остаются неясными. В данной работе мы исследовали длинную некодирующую РНК linc-RoR в клетках первичных культур нейросфер глиобластомы.

- По нашим данным, linc-RoR усиливает пролиферацию раковых клеток и повышает долю раковых стволовых клеток в общей популяции клеток глиобластомы. Данные РНК-секвенирования показали, что linc-RoR влияет на экспрессию генов, участвующих в регуляции митоза.
- В соответствии с этим наблюдением было обнаружено, что наиболее высокий уровень linc-RoR обнаруживается в G2/M фазу клеточного цикла, когда linc-RoR колокализуется с хромосомами делящихся клеток.
- Таким образом, на основе наших результатов, мы предполагаем, что linc-RoR выполняет проонкогенные функции в клетках глиобластомы человека, что может быть связано с регуляцией митотической прогрессии и стволовости раковых клеток.

Лаборатория мембранных и биоэнергетических систем (Павлюков М., Шахпаронов М., Коваленко Т.) в сотрудничестве с Лабораторией молекулярной вирусологии (Рубцов Ю.)

Kovalenko TF et al. (2022) Functions of long non-coding RNA ROR in patient-derived glioblastoma cells. *Biochimie* (IF=4.372, Q_{wos} 2, SJR=0.876, Q_{sjr} 1)

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ РНК МОДУЛИРУЕТ СОСТАВ РИБОСОМ И ОПРЕДЕЛЯЕТ ФЕНОТИП КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ

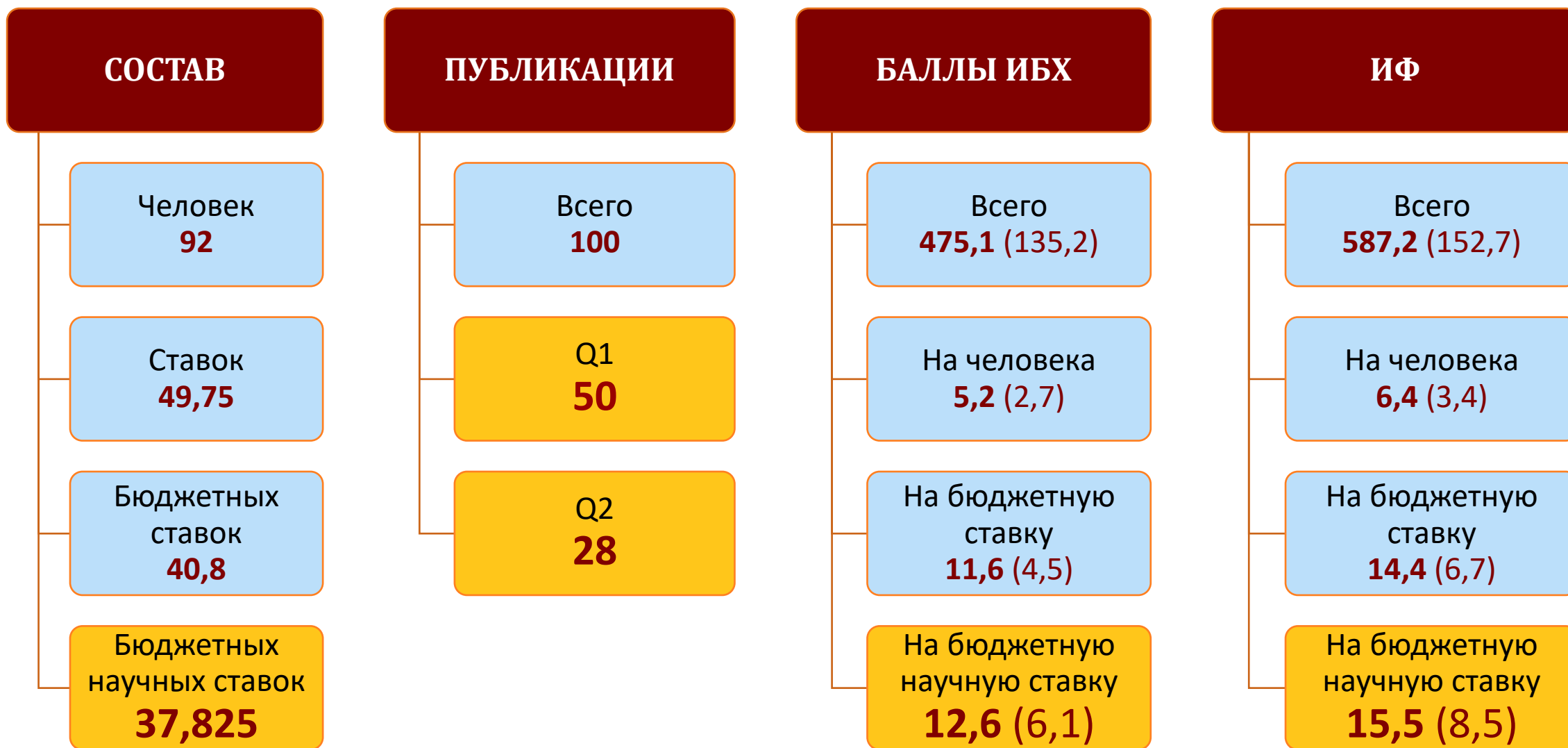


Larionova TD et al. (2022) Alternative RNA splicing modulates ribosomal composition and determines the spatial phenotype of glioblastoma cells. *Nat Cell Biol* (IF=28.213, $Q_{wos}1$, SJR=9.897, $Q_{sjr}1$)

Глиобластома (GBM) - первичная опухоль головного мозга, является одним из наиболее агрессивных онкологических заболеваний человека. Для неё до сих пор не существует эффективных методов лечения, в результате чего частота возникновения рецидивов GBM близка к 100%, а средний срок жизни больных не превышает 2 лет. Трудность борьбы с GBM во многом объясняется чрезвычайной степенью внутриопухолевой гетерогенности – наличием большого количества разнообразных популяций раковых клеток в пределах одной опухоли. Несмотря на то, что эти популяции клеток достаточно хорошо изучены, до настоящего времени ничего не было известно о механизмах, объясняющих их возникновение.

- В данной работе мы впервые показали, что по мере роста опухоли в её центральной зоне происходит снижение pH, которое приводит к увеличению уровня белка регулятора сплайсинга SRSF4. SRSF4 изменяет сплайсинг пре-мРНК рибосомального белка RPL22L1 и вызывает образование новой, впервые описанной нами, изоформы RPL22L1b. Появление этой изоформы приводит к изменению специфичности рибосом к транскрибируемыми ими молекулам мРНК, а также вызывает деградацию длинной некодирующей РНК MALAT1. Всё это вместе способствует возникновению более агрессивной популяции мезенхимальных клеток GBM.
- Полученные результаты позволили нам обнаружить новое низкомолекулярное соединение FG1059, которое нарушает функции белка SRSF4, изменяет сплайсинг RPL22L1 и приводит к гибели клеток GBM как *in vitro*, так и *in vivo*.
- Таким образом, в данном исследовании нам удалось, во-первых, продемонстрировать молекулярный механизм, объясняющий причины возникновения фенотипически различных популяций клеток GBM, обитающих в центре и на периферии опухоли, и, во-вторых, найти и испытать новое соединение, способное помочь в борьбе с этим заболеванием.

Лаборатория мембранных и биоэнергетических систем (Павлюков М., Шахпаронов М., Коваленко Т.), Лаборатория молекулярной онкологии (Донцова О., Рубцова М.)





ОТДЕЛ МЕТАБОЛИЗМА И РЕДОКС-БИОЛОГИИ (рук. д.б.н. В.В. Белоусов)

ИФ 44,1

- Лаборатория молекулярных технологий
В.В. Белоусов

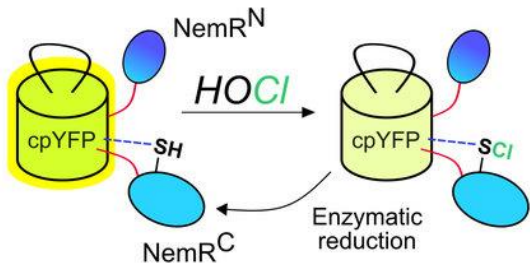
ИФ 7,7

- Группа редокс-биологии
О.В. Подгорный

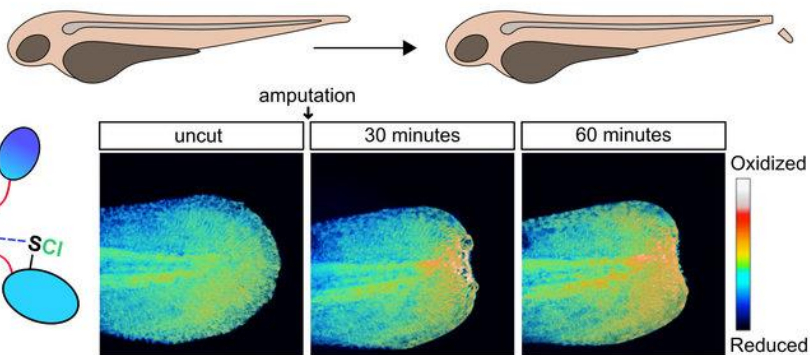
ИФ 21,1

- Группа метаболических основ патологии
Д.С. Билан

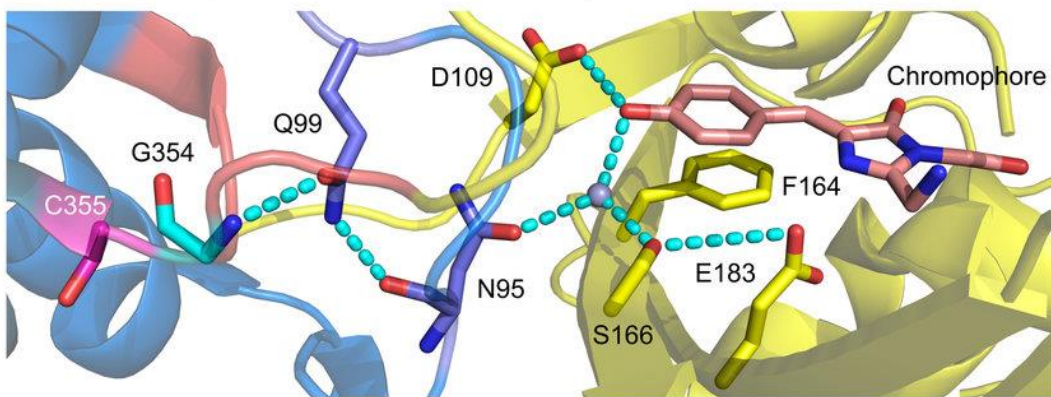
The general scheme of Hypocrates functioning



The model of inflammation caused by *D. rerio* tail fin amputation



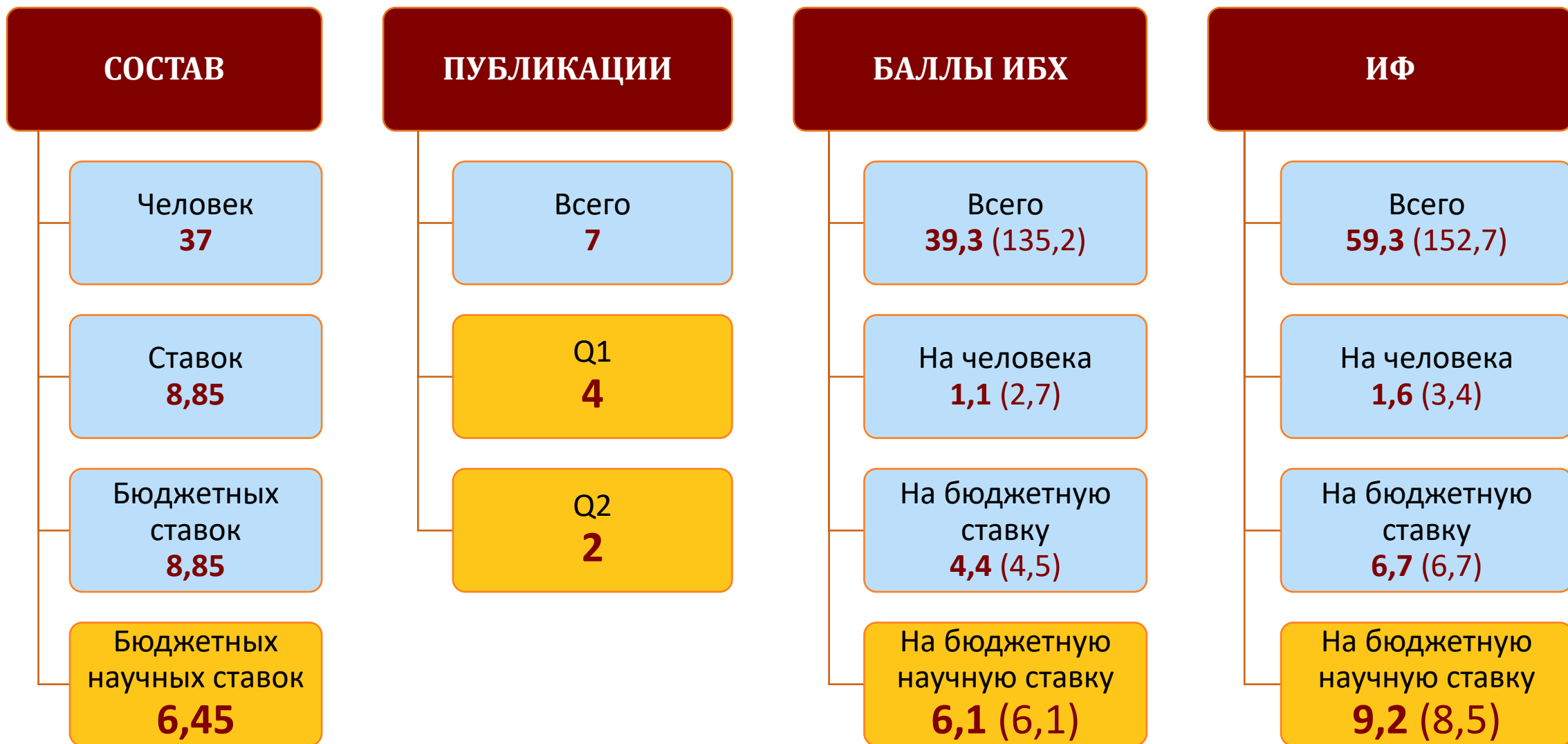
The signal coupling interaction between the sensing and the reporter domains in Hypocrates



Хлорноватистая кислота (HOCl) является высоко реакционноспособным соединением, которое способно взаимодействовать со многими биологическими молекулами. Клетки нейтрофилы образуют HOCl в реакции, катализируемой ферментом миелопероксидазой, для защиты организма от патогенов. Однако многие воспалительные заболевания неинфекционной природы также сопровождаются выраженным гипохлоритным стрессом. HOCl образует в клетках различные активные производные. Например, N-хлорамины также являются окислителями, однако отличаются большим временем жизни и характеризуются большей селективностью по сравнению с HOCl. Поэтому остается открытым вопрос об участии подобных соединений в клеточном сигналинге. На сегодняшний день мало сведений о пространственной и временной динамики HOCl и ее производных в биологических системах.

- Мы разработали первый в своем роде генетически кодируемый биосенсор для визуализации HOCl и ее производных в живых системах. В качестве основы для сенсора мы выбрали бактериальный белок NemR из *E. coli*, в структуру которого интегрировали флуоресцентный белок cpYFP. При окислении HOCl или хлорамином флуоресцентные свойства данной химерной белковой молекулы обратимо изменяются. Полученный биосенсор мы назвали Hypocrates (от Hypochlorite Ratiometric Sensor) и детально охарактеризовали его свойства. Hypocrates был успешно протестирован в бактериях и клетках млекопитающих, а также *in vivo* на модели воспаления в тканях рыбы *Danio rerio*.

Kostyuk AI et al. (2022) Hypocrates is a genetically encoded fluorescent biosensor for (pseudo)hypohalous acids and their derivatives. *Nat Commun* (IF=17.694, $Q_{wos}1$, SJR=4.846, $Q_{sjr}1$)





ОТДЕЛ БИОТЕХНОЛОГИИ (рук. академик А.И. Мирошников)

ИФ 42,4

- Лаборатория биофармацевтических технологий
Р.С. Есипов

ИФ 30,6

- Лаборатория биосинтеза низкомолекулярных физиологически активных соединений
И.Д. Константинова

ИФ 4,8

- Лаборатория биотехнологии гликопротеинов
И.И. Воробьев

ИФ 31,2

- Лаборатория инструментов для диагностики и терапии инфекционных заболеваний
А.С. Чернов

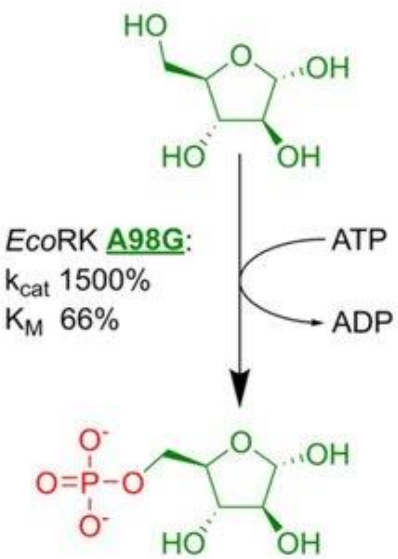
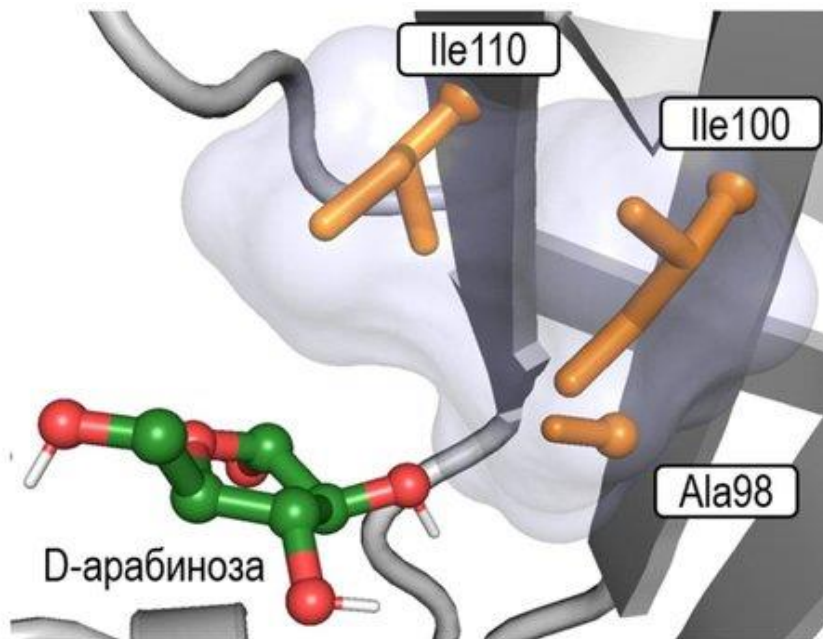
ИФ 17,1

- Группа химии пептидов
В.Н. Азев

ИФ 8,9

- Группа молекулярной биотехнологии
Г.В. Микулинская

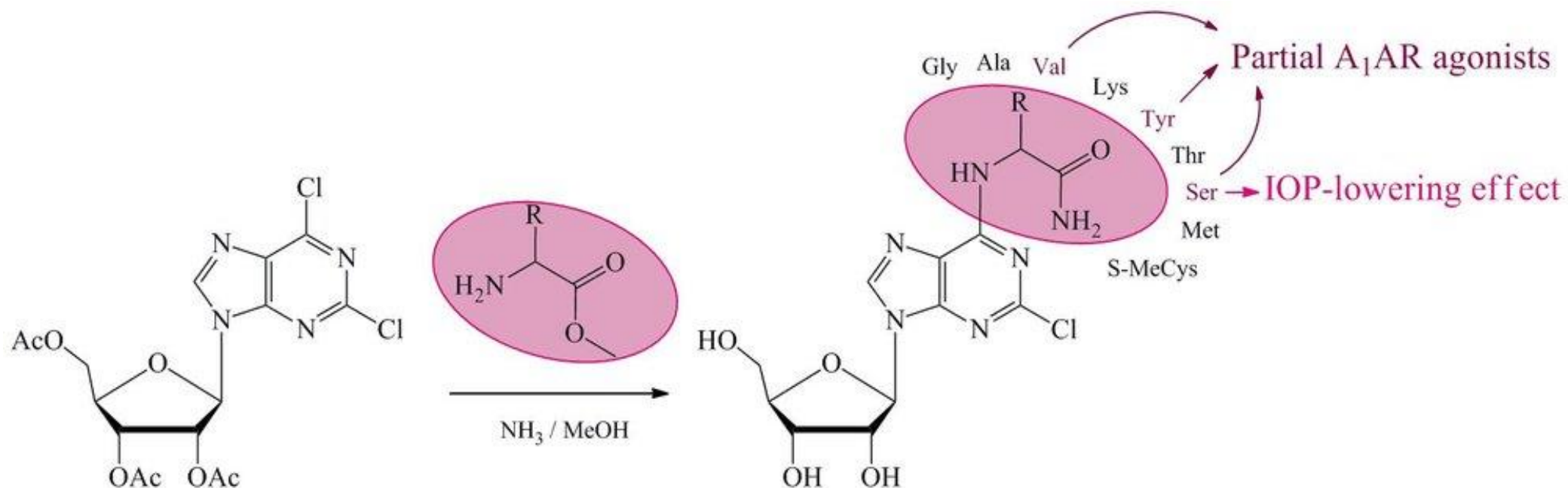
	k_{cat} , s^{-1}	K_M , mM
D-рибоза:		
Дикий тип	180 ± 30	0.15 ± 0.02
A98G	97 ± 11	0.28 ± 0.03
D-арабиноза:		
Дикий тип	1.9 ± 0.3	470 ± 60
A98G	29 ± 3	310 ± 30
АТФ:		
Дикий тип	185 ± 21	0.43 ± 0.05
A98G	85 ± 5	0.58 ± 0.04



Каскадный синтез арабинозидов является перспективным способом получения ряда важных противовирусных и антираковых лекарств. Низкая активность первого фермента каскада, рибокиназы, в отношении D-арабинозы ограничивает технологическую целесообразность данного подхода.

- ❑ Был осуществлен рациональный дизайн в активном центре рибокиназы из *E. coli*, и создана мутантная форма A98G с увеличенной в 15 раз активностью (k_{cat}) в отношении D-арабинозы.
- ❑ Разработанная мутантная форма фермента была успешно использована для оптимизации каскадного синтеза арабинозидов.

Zayats EA et al. (2022) Rational Mutagenesis in the Lid Domain of Ribokinase from *E. coli* Results in an Order of Magnitude Increase in Activity towards D-arabinose. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, SJR=1.176, $Q_{sjr}1$)

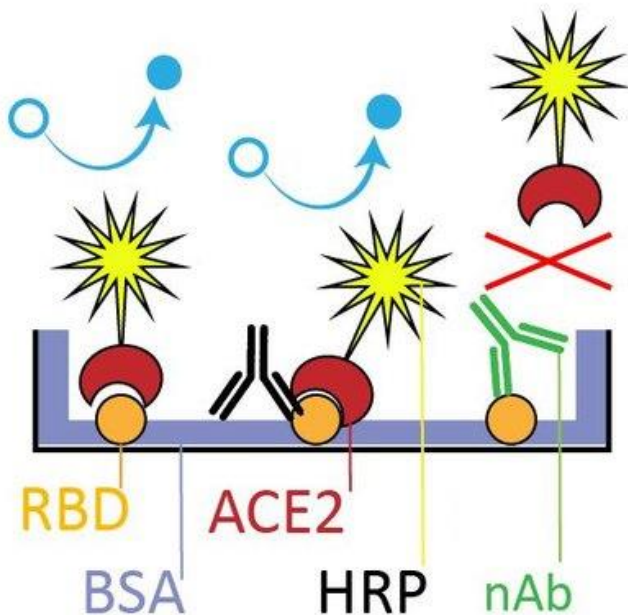


Синтезирован ряд аналогов аденозина – производных 2-хлорпуридин-рибозида, содержащих в положении С6 амиды аминокислот, и проведен молекулярный докинг по их сродству к аденозиновым рецепторам типа A_1 (A_1AR). На модели изолированного предсердия мыши было исследовано стимулирующей A_1AR активности. Производные с остатками тирозина, валина и серина проявляют свойства частичных агонистов A_1AR .

- Эксперименты на животных в тесте «открытое поле» показали, что эти соединения имеют разные профили психоактивного действия. Производное с сериновым заместителем обладает офтальмологическим гипотензивным эффектом. Синтезированные нуклеозиды могут стать основой для дальнейшего дизайна и синтеза новых агонистов A_1AR .

Berzina MY et al. (2022) Synthesis of 2-chloropurine ribosides with chiral amino acid amides at C6 and their evaluation as A_1 adenosine receptor agonists. *Bioorg Chem* (IF=5.307, $Q_{\text{wos}}1$, SJR=0.728, $Q_{\text{sjr}}2$)

RBD:ACE2-HRP sVNT

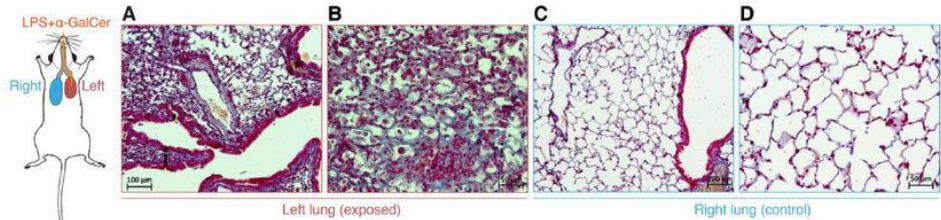


- Single pot assay
- Linear dose-response curve
- 3-4 dilutions per sample
- Easy to re-run with new SARS-CoV-2 variants
- Plasmids for ACE2 and RBD expression deposited at Addgene

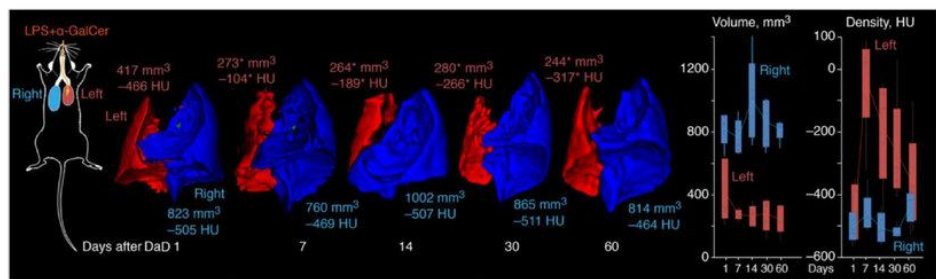
- В 2022 году опубликован метод определения нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2, основанный на блокировании взаимодействия ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и рецептор-связывающего домена шиповидного белка (RBD) в формате ИФА. Он не требует специальных условий безопасности и квалификации персонала и может использоваться для рутинного анализа в обычных лабораториях.
- Все рекомбинантные белки, используемые для теста – внеклеточный домен рецептора ACE2 и рецептор-связывающий домен шиповидного белка, - получены сотрудниками лаборатории биотехнологии гликопротеинов и доступны для исследований на некоммерческой основе.

Kolesov DE et al. (2022) Fast and Accurate Surrogate Virus Neutralization Test Based on Antibody-Mediated Blocking of the Interaction of ACE2 and SARS-CoV-2 Spike Protein RBD. *Diagnostics (Basel)* (IF=3.992, Q_{wos} 2, SJR=0.658, Q_{sjr} 2)

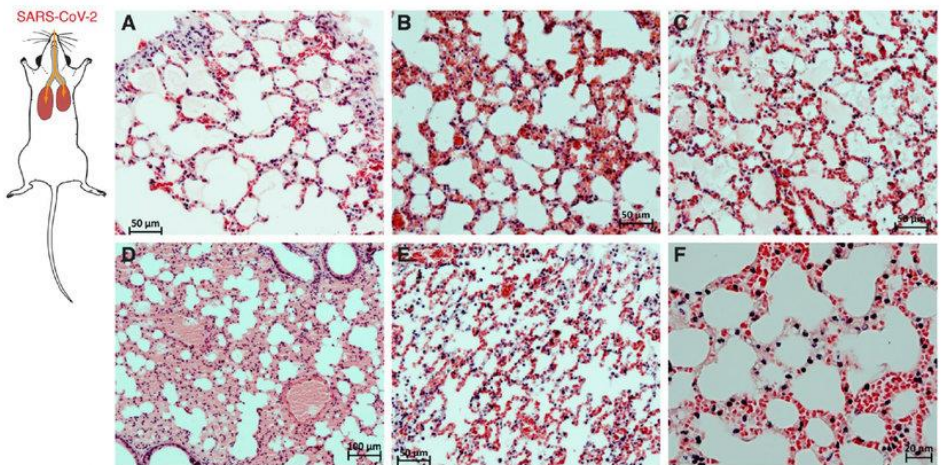
НОВАЯ УНИЛАТЕРАЛЬНАЯ НЕИНФЕКЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ДИФFUЗНОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (ДАП) ЛЕГКОГО У МЫШЕЙ ICR ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Fragments of left (left column) and right (right column) lobes of the lung of male ICR mice in the DAD model



Dynamic characterization of changes in the volume and density of the lungs in mice with DAD (* $P < 0.05$)



Fragments of the lungs of male hACE2 mice obtained at autopsy on days 3–4 after intranasal injection of SARS-CoV-2

- Модель характеризуется диффузным альвеолярным повреждением левого легкого, 100% выживаемостью животных, резким увеличением уровней TNF α , INF γ и IL-6 в плазме крови и значительной перегрузкой миокарда правых отделов сердца. Модель подходит для оценки эффективности инновационных препаратов при лечении ДАП и ОРДС, развивающихся у пациентов как клинические проявления после заражения SARS-CoV-2.
- Проведено сравнение морфологических особенностей легких в неинфекционной («стерильной») модели ДАП, индуцированной ЛПС и α -галактозилцерамидом и в инфекционной модели ДАП, индуцированной SARS-CoV-2.
- Предложенная нами модель ДАП может быть широко использована для изучения эффективности молекул-кандидатов для лечения инфекционных заболеваний органов дыхания, таких как вирусные пневмонии различной этиологии, в том числе после SARS-CoV-2, без использования специализированных лабораторий уровня ABSL3.

Chernov AS et al. (2022) A new mouse unilateral model of diffuse alveolar damage of the lung. *Inflamm Res* (IF=6.986, Q_{wos} 2, SJR=1.332, Q_{sjr} 1)

ДЕМОНСТРАЦИЯ СЕЛЕКТИВНОСТИ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОМ ЭФФЕКТЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ АМИЛОИДОГЕННОГО И ИНТЕРНАЛИЗИРУЮЩЕГО ПЕПТИДОВ

Интернализирующая последовательность

- 1) Переносчик молекул через мембраны
- 2) Способствуют солюбилизации конструкции

Химически модифицированный амилоидогенный фрагмент рибосомального белка S1 *S. aureus*

Селективность благодаря дизайну ?!
Белок S1 *S. aureus*
=> МИК ниже

RKKRRQRRRGGSarGVVVHI-Asi-GGKF

MRSA strain ATCC 43,300

3

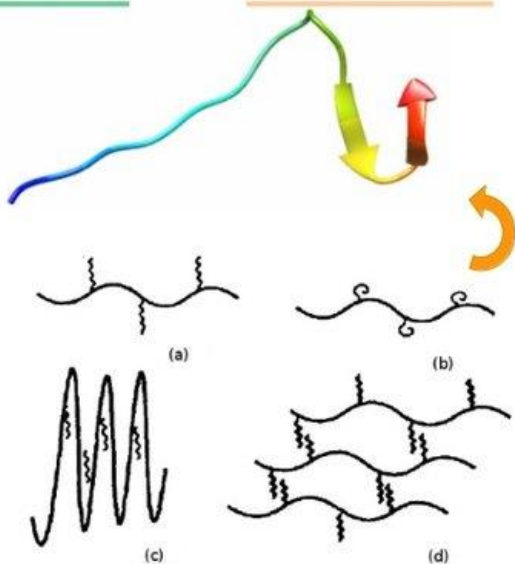
S. aureus strain 209

3

P. aeruginosa strain ATCC 28,753

12

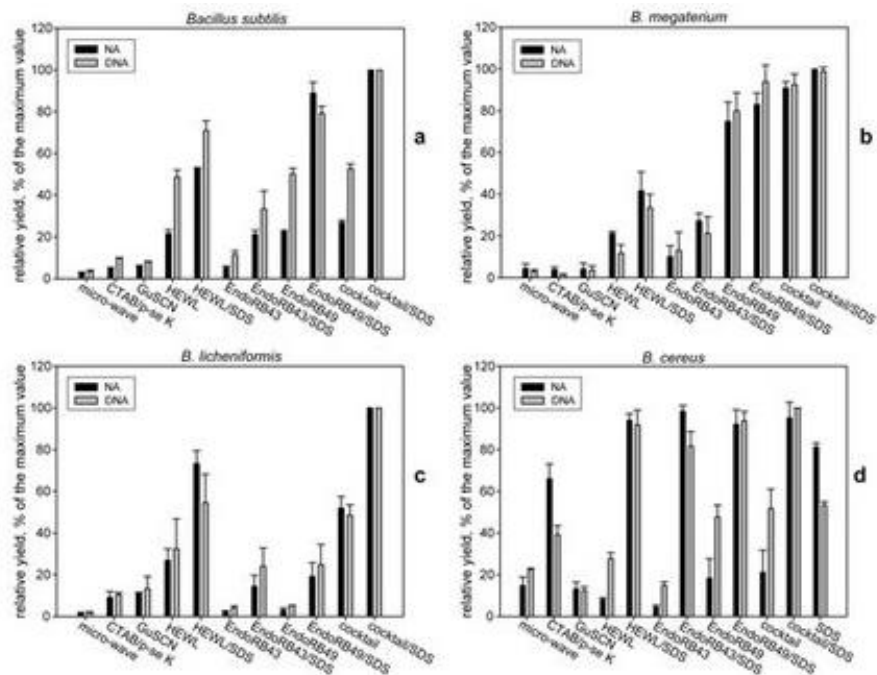
МИК (μM)



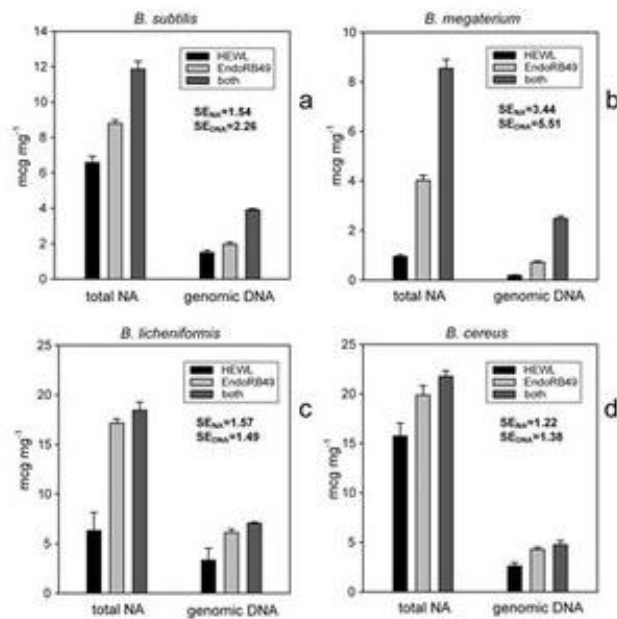
Преодоление агрегации пептидил-полимера в ходе синтеза

- С целью поиска новых пептидных конструкций с антибактериальными свойствами синтезирована небольшая библиотека пептидов состоящих из амилоидогенных последовательностей, линкера и интернализирующего пептида. В дизайне использована концепция индукции образования агрегатов при взаимодействии амилоидогенного фрагмента с исходным белком.
- Ввиду различия амилоидогенных последовательностей у белков различных микроорганизмов возможно достижение селективности антимикробного эффекта одной пептидной конструкции в отношении ряда микроорганизмов.
- Показано, что такой эффект наблюдается, но он не является общим.
- Антимикробная активность по величине МИК для некоторых соединений сравнима с таковой для антибиотика Гентамицина.

Galzitskaya OV et al. (2022) Amyloidogenic Peptides: New Class of Antimicrobial Peptides with the Novel Mechanism of Activity. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR=1.176, Q_{sjr} 1)



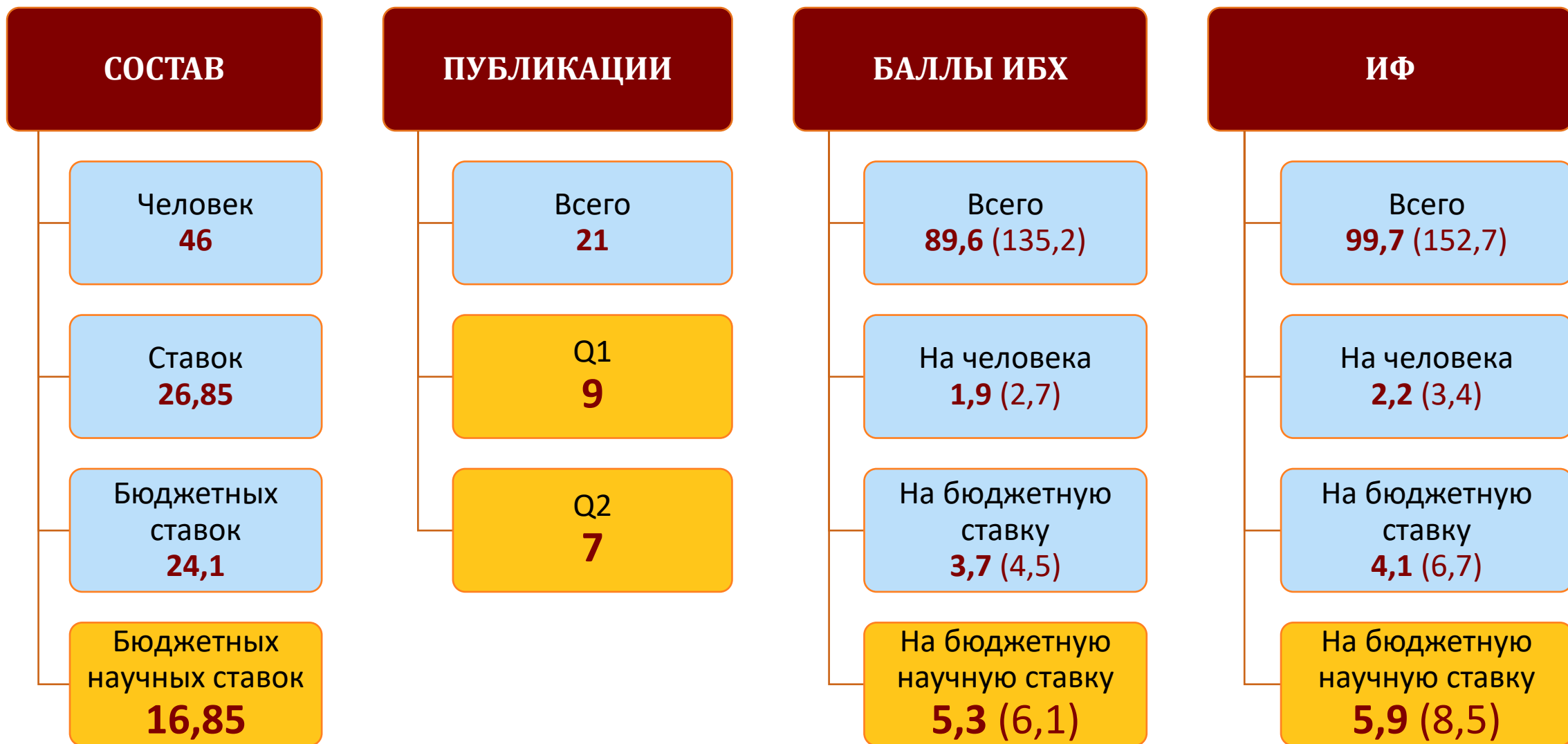
Сравнительный анализ относительного выхода нуклеиновых кислот и геномной ДНК, выделенных разными методами из клеток *Bacillus subtilis* (a), *B. megaterium* (b), *B. licheniformis* (c), *B. cereus* (d).



Количество НК и геномной ДНК, выделенных с помощью 10-минутной инкубации с HEWL, EndoRB49 или коктейля EndoRB49/HEWL. SE = синергический эффект ферментов в коктейле

- Разработан быстрый и эффективный метод выделения геномной ДНК из бацилл, основанный на разрушении клеточной стенки пептидогликангидролазами разной специфичности – I,d-пептидазой и N-ацетилмурамидазой, показана его высокая эффективность по сравнению с методами, основанными на физическом, химическом воздействии на клеточную стенку или неспецифическом протеолизе.
- Оптимизация метода за счет сокращения времени обработки клеток ферментами до 10 минут сохраняла выход нуклеиновых кислот максимальным; в коктейле HEWL/EndoRB49 наблюдался выраженный синергизм пептидазы и мурамидазы.

Chernyshov SV, Tsvetkova DV, Mikoulinskaia GV. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* (in press) Q2, IF=4.253 doi: 10.1007/s11274-022-03475-2.





ОТДЕЛ БИОФОТОНИКИ (рук. член-корр. РАН К.А. Лукьянов)

ИФ 38,6

- Лаборатория генетически кодируемых молекулярных инструментов
К.А. Лукьянов

ИФ 7

- Лаборатория рентгеноструктурных исследований биополимеров
В.З. Плетнев

ИФ 52

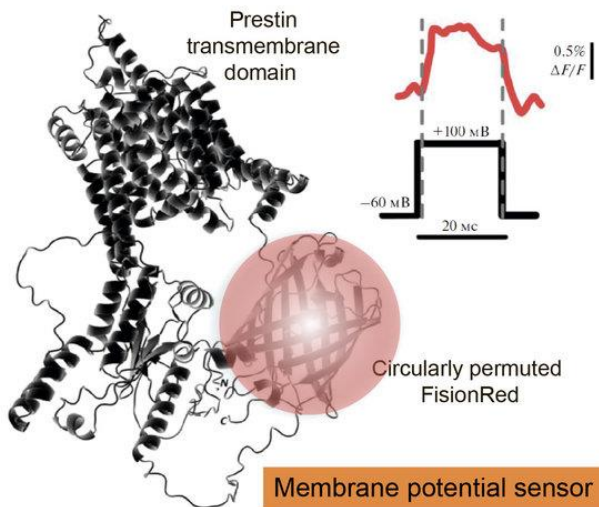
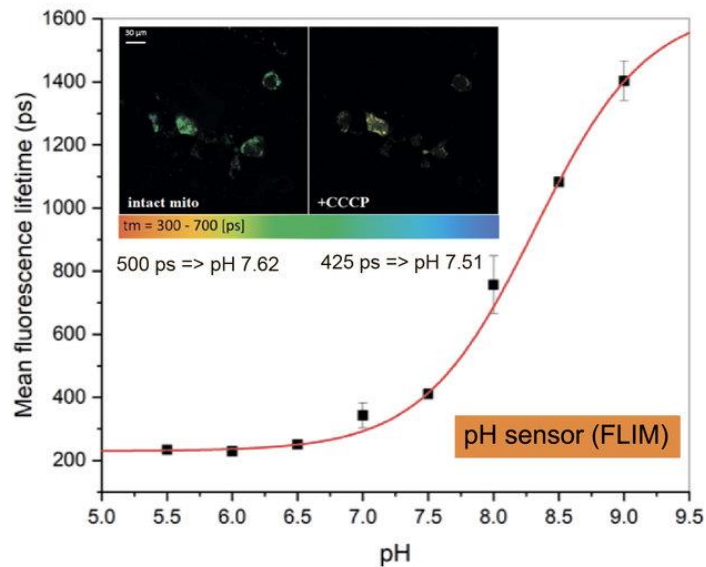
- Лаборатория оптического биоимиджинга
А.С. Мишин

ИФ 52

- Группа молекулярных меток для оптической наноскопии
А.С. Мишин

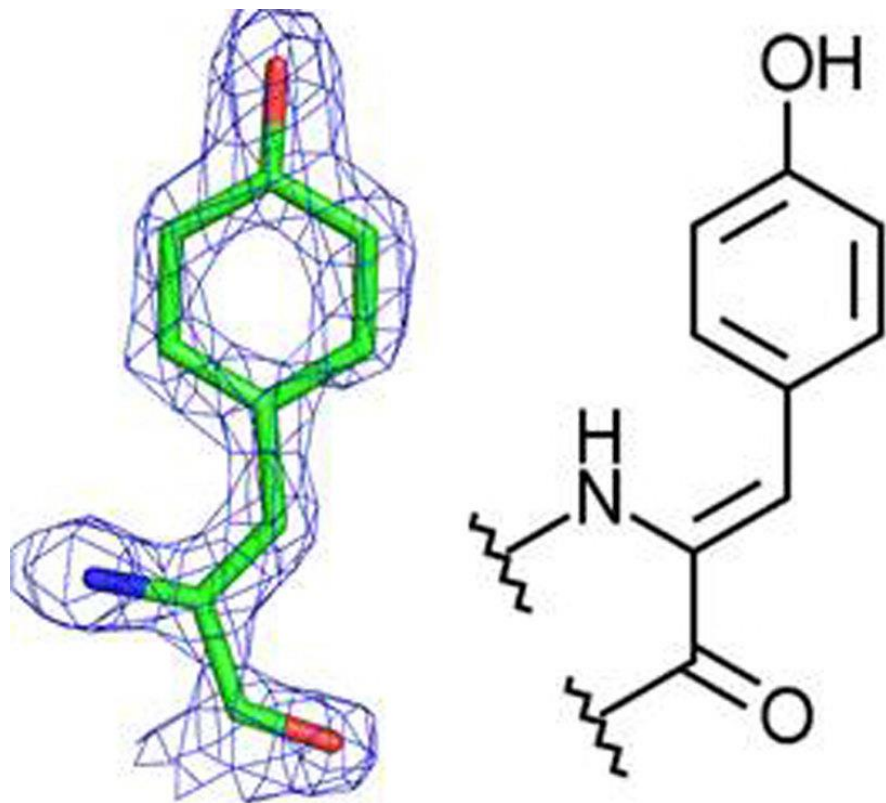
ИФ 82,5

- Группа химии гетероциклических соединений
М.С. Баранов



- **pH-индикатор.** Мы описали мутантный вариант зеленого флуоресцентного белка EGFP-Y145L/S205V в качестве pH-индикатора. В клетках млекопитающих в диапазоне pH 7.5–9.0 время жизни флуоресценции белка EGFP-Y145L/S205V изменяется в 3.5 раза. Такое значительное изменение в сравнительно узком диапазоне слабощелочных pH позволяет с высокой точностью измерять pH в митохондриях живых клеток используя FLIM-микроскопию.
- **Индикатор мембранного потенциала.** Мы впервые применили престин – электроподвижный белок слухового анализатора млекопитающих – в качестве потенциал-чувствительного ядра генетически кодируемого индикатора мембранного потенциала. В качестве репортерного домена был взят красный флуоресцентный белок FusionRed. После тестирования множества вариантов, был отобран индикатор Prestin-5, который продемонстрировал флуоресцентный ответ на изменение мембранного потенциала, характеризующийся субмиллисекундной кинетикой. Кинетические характеристики Prestin-5 ставят его в один ряд с наиболее “быстрыми” существующими генетически кодируемыми индикаторами мембранного потенциала на основе прокариотических опсинов.

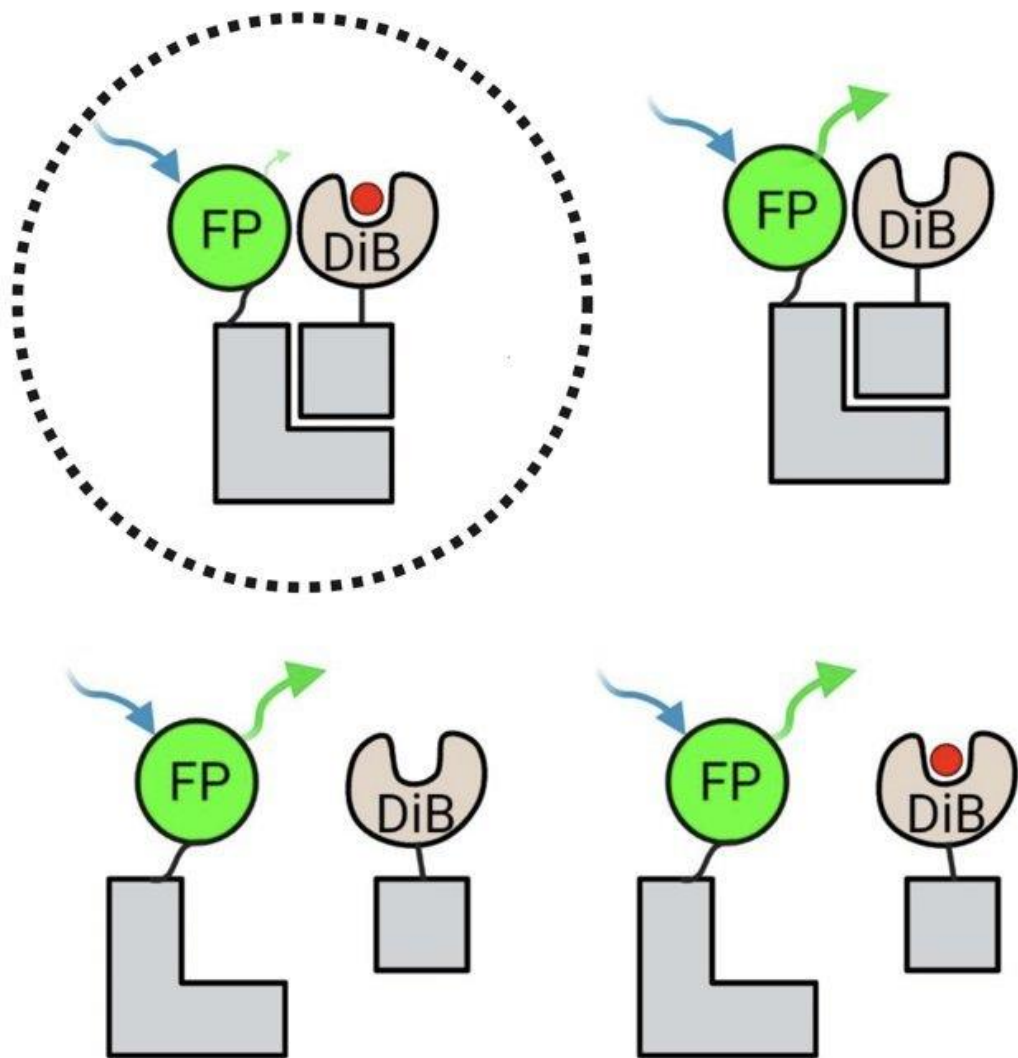
1. Simonyan TR et al. (2022) A Single Fluorescent Protein-Based Indicator with a Time-Resolved Fluorescence Readout for Precise pH Measurements in the Alkaline Range. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, SJR=1.176, $Q_{sjr}1$)
2. Kost LA et al. (2022) The Electromotive Protein Prestin as a Sensitive Core of the Fluorescent Voltage Indicator. *Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1.254, $Q_{wos}4$, SJR=0.216, $Q_{sjr}4$)



Установленный впервые простейший стабильный хромофор в структуре яркого фиолетового флуоресцентного белка – bfVFP

- Структура нового яркого фиолетового флуоресцентного белка (ФБ) с необычным хромофором, bfVFP (ланцетник, *Branchiostoma floridae*), установлена рентгеноструктурным методом высокого разрешения и подтверждена данными масс-спектрометрии. Это первый пример GFP-подобного ФБ со стабильным флуоресцентным хромофором, без пятичленного имидазолинового кольца.
- Хромофор состоит из окисленного по связи Ca-Cb аминокислотного остатка Tyr68, фланкированного с обеих сторон Gly67 и Ala69. Фотофизические характеристики bfVFP (I_{возб}/I_{эм} ~323/~430 нм, квантовый выход (QY) ~0.33, коэффициент экстинкции (E_c) - 14 300 M⁻¹ cm⁻¹) делают его потенциально полезным для многоцветных экспериментов в биологии, расширяя диапазон возбуждения и безызлучательного резонансного переноса энергии (FRET) на акцепторы ФБ синего и голубого диапазона.

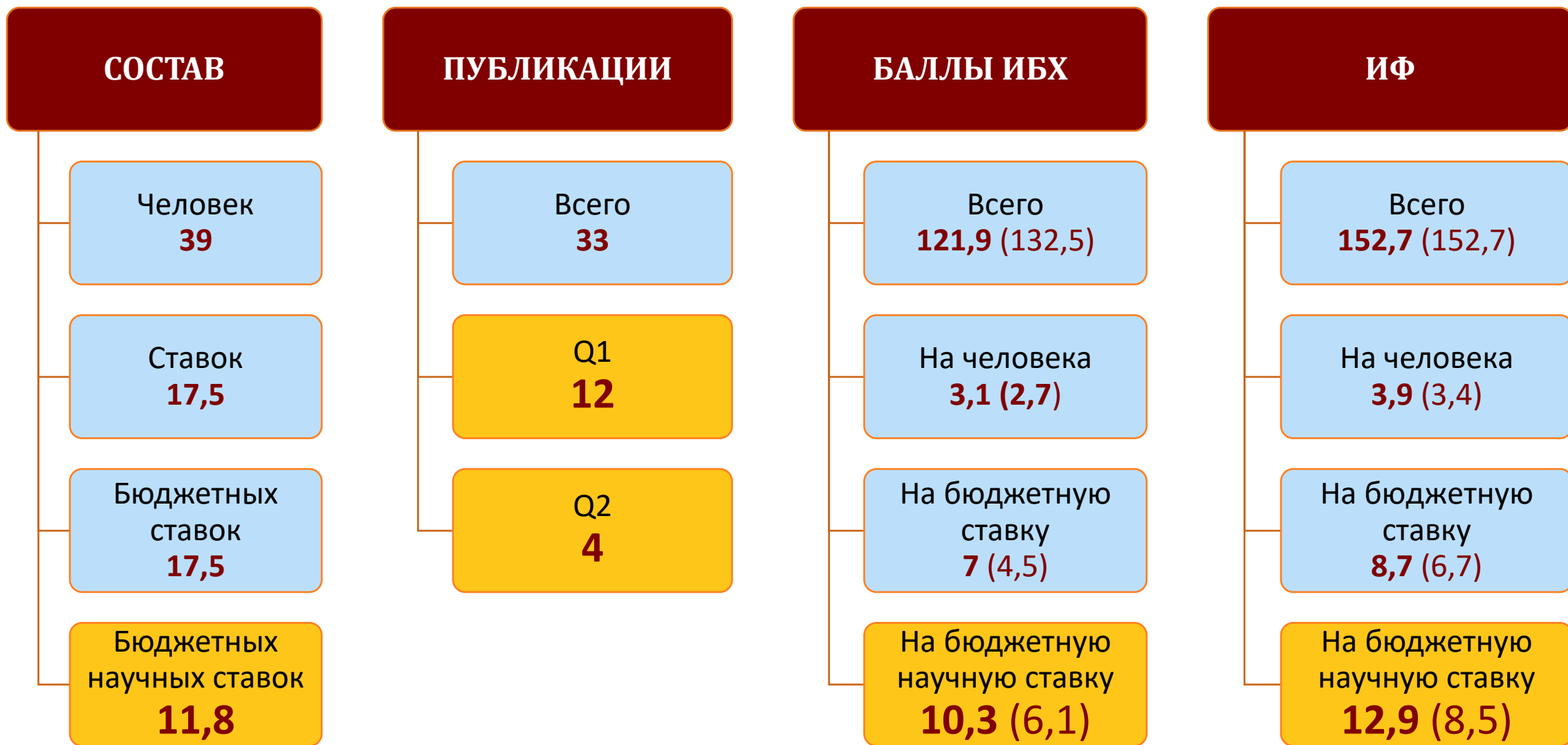
Roldán-Salgado A et al. (2022) A novel violet fluorescent protein contains a unique oxidized tyrosine as the simplest chromophore ever reported in fluorescent proteins. *Protein Sci* (IF=6.993, Q_{wos}1, SJR=4.602, Q_{sjr}1)



Принцип работы многих биомолекулярных сенсоров, используемых для изучения белок-белковых взаимодействий в живых клетках основан на Ферстеровском резонансном переносе энергии (FRET). Однако, точное измерение эффективности FRET в живых клетках остается сложной задачей, требующей трудоемких контрольных измерений, таких как фотообесцвечивание акцептора интенсивным светом. Другие подходы для количественной оценки FRET, включая измерение времени жизни флуоресценции, спектральную детекцию и измерение поляризации флуоресценции, гораздо менее доступны для исследователей и/или требуют дорогостоящего оборудования.

- Мы создали принципиально новую модулируемую FRET-пару на основе флуороген-активирующего белка DiB1 и зеленого флуоресцентного белка mNeonGreen. Модулируемые акцепторы способны переключаться между двумя состояниями с различным поглощением, эффективно включая и выключая перенос энергии. При добавлении проникающего в клетку хромофора флуоресценция зеленого флуоресцентного белка mNeonGreen в составе FRET-пары снижается, что позволяет проводить упрощенное одноканальное измерение FRET. Разработанный нами модулируемый акцептор FRET применим в живых клетках и позволяет проводить длительные эксперименты с динамическим измерением эффективности FRET.

Gavrikov AS et al. (2022) Add and Go: FRET Acceptor for Live-Cell Measurements Modulated by Externally Provided Ligand. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, $Q_{wos}1$, SJR=1.176, $Q_{sjr}1$)





ОТДЕЛ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (рук. д.б.н. А.Н. Мурашев)

ИФ 113,1

- Лаборатория биологических испытаний
И.А. Дьяченко

ИФ 40,7

- Лаборатория токсикологии in vitro
Е.В. Наволоцкая

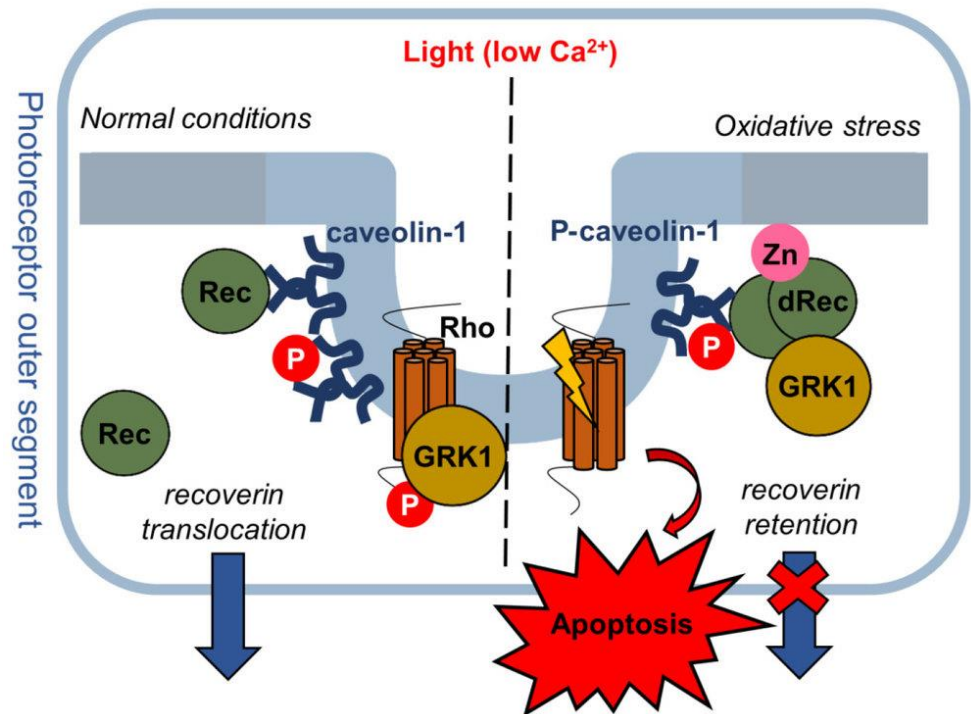
ИФ 15

- Лаборатория фармакокинетики
Д.В. Зинченко

ИФ 0

- Центр биологических испытаний
А.Н. Мурашев

The hypothetical function of caveolin-1 complex with Rec/dRec in photoreceptors



Vladimirov VI et al. (2022) Redox Regulation of Signaling Complex between Caveolin-1 and Neuronal Calcium Sensor Recoverin. *Biomolecules* (IF=6.064, $Q_{wos}=2$, SJR=1.019, $Q_{sjr}=2$)

- В работе показано, что образование комплекса мембранного белка caveolin-1 с нейрональным кольцевым сенсором фоторецепторной системы рековерином, служащим мембраносвязывающим регулятором родопсинкиназы, является окислительно-восстановительным процессом.
- Биохимические и биофизические эксперименты *in vitro* выявили двукратное снижение сродства рековерина к мутантной форме caveolin-1 Y14E, имитирующей фосфорилированную форму белка, вызванное окислительным стрессом.
- В то же время caveolin-1 дикого типа демонстрировал 5–10-кратное увеличение сродства к дисульфидному димеру рековерина (dRec) или его мутанту C39D, имитирующему тиоловое окисление. На образование dRec *in vitro* caveolin-1 не влиял, но оно значительно усиливалось цинком, хорошо известным медиатором окислительно-восстановительного гомеостаза.
- В модели клеток MDCK окислительный стресс действительно запускал Y14 фосфорилирование caveolin-1 и дисульфидную димеризацию рековерина. Примечательно, что окислительные условия способствовали накоплению фосфорилированного caveolin-1 в плазматической мембране и колокализации рековерина в тех же местах.
- Совместная локализация этих белков сохранялась при уменьшении концентрации внутриклеточного кальция, т. е. в условиях, снижающих сродство рековерина к мембране, но способствующих его взаимодействию с caveolin-1.
- Совокупность полученных данных позволяет предположить окислительно-восстановительную регуляцию сигнального комплекса между рековерином и caveolin-1.
- Во время окислительного стресса высокоаффинное взаимодействие окисленного рековерина с caveolin-1 может нарушать индуцированную светом транслокацию первого в фоторецепторы и влиять на десенсибилизацию родопсина.





ДРУГИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ

ИФ 89,5

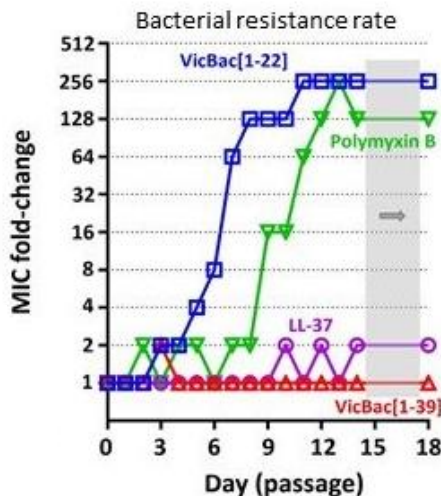
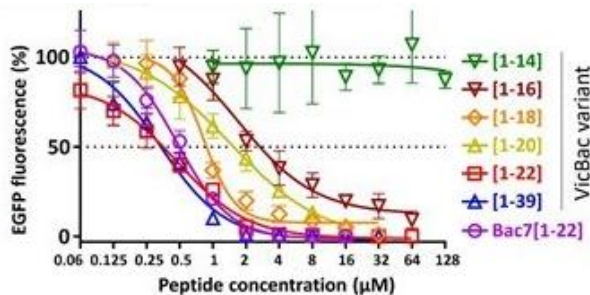
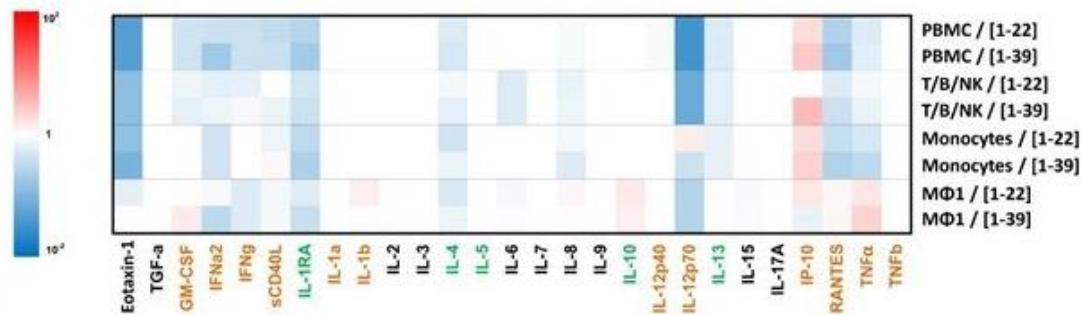
- **Отдел «Учебно-научный центр»**
Т.В. Овчинникова

ИФ 51,4

- **НПП «Питомник лабораторных животных»**
Г.Б. Телегин

У МЛЕКОПИТАЮЩИХ ИЗ СЕМЕЙСТВА ВЕРБЛЮДОВЫЕ ОБНАРУЖЕНЫ НОВЫЕ ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛЯЦИИ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ, НЕ ВЫЗЫВАЮЩИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

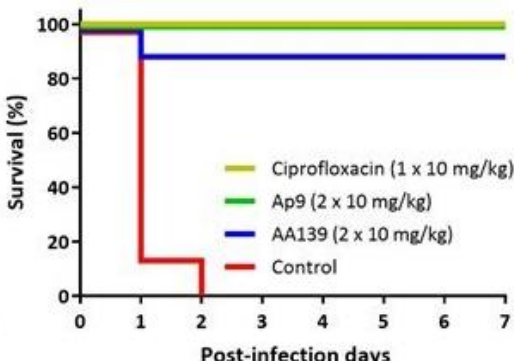
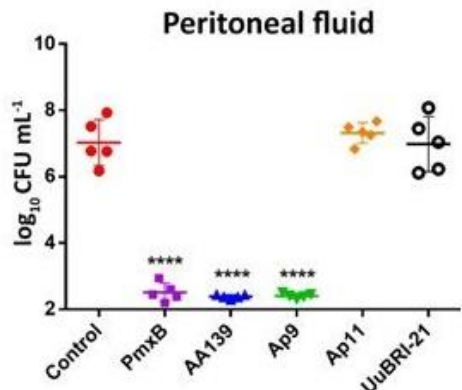
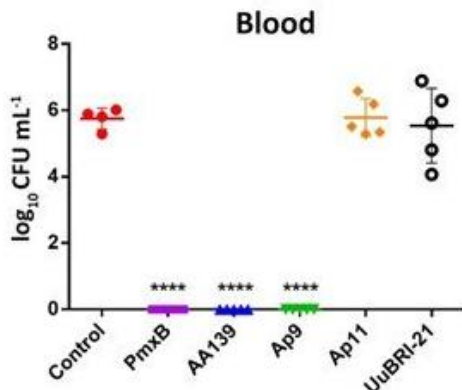
Bac7[1-35] (<i>B. taurus</i>)	RRIRPRPPRLPRPRPLPFPFRPGRPPIPRPLPFP
Bac7[1-22] (<i>B. taurus</i>)	RRIRPRPPRLPRPRPLPFPFR
mini-ChBac7.5Na (<i>C. hircus</i>)	RRLRPRPPRLPRPRPRPRPR
PR-39 (<i>S. scrofa</i>)	RRRPRPPYLPVRPPPPFFPPRLPPIPPGFPPRFPPRF*
CamBac (<i>Camelus</i> sp.)	RSIRRPRLPRPRVPRPYIPPRIPRPVLPVPPRFPIPRFPR*
LamBac (<i>Lama</i> sp.)	RRIRRPRLPRPRVPRPHIPPRIPRPVLPVPPRVPPRFLLRR
VicBac (<i>Vicugna</i> sp.)	RRIRRPRLPRPRVPRPRIIPRIIPRPVLPVPPRVPPRFPR*
VicBac[1-22]	RRIRRPRLPRPRVPRPRIIPRI



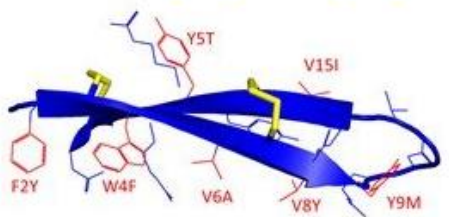
Pantelev PV et al. (2022) A Novel Proline-Rich Cathelicidin from the Alpaca *Vicugna pacos* with Potency to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria: Mechanism of Action and the Functional Role of the C-Terminal Region. *Membranes (Basel)* (IF=4.562, Q_{wos} 1, SJR =0.517, Q_{sjr} 2)

- Проанализированы геномы всех млекопитающих семейства Camelidae (верблюдовые), у которых обнаружено несколько новых структурных классов антимикробных пептидов длиной от 26 до 116 аминокислотных остатков, имеющих общий принцип биосинтеза и относящихся к семейству кателицидинов. Среди них был отобран и изучен новый Bac7-подобный пролин-богатый ингибитор трансляции из альпаки *Vicugna pacos*, названный VicBac, обладающий широким спектром антибактериального действия, в том числе против важнейших ESKAPE-патогенов.
- Установлено, что N-концевая область нового пептида отвечает за ингибирование синтеза бактериального белка, тогда как C-концевая область позволяет пептиду эффективно проникать через бактериальные мембраны.
- Показано, что полноразмерный VicBac не индуцирует бактериальную резистентность после двухнедельного эксперимента по селекции устойчивых клонов, в отличие от укороченного N-концевого аналога, транспорт которого внутрь клетки-мишени зависит от белка-транспортёра SbmA.
- С помощью мультиплексного иммуноанализа на клеточных линиях человека было показано, что наличие C-концевого хвоста у природного варианта VicBac не обеспечивает специфического иммуномодулирующего действия *in vitro*, однако усиливает наблюдаемые эффекты по сравнению с укороченным аналогом.

НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ В-ШПИЛЕЧНЫХ ПЕПТИДОВ КАПИТЕЛЛАЦИНА И АБАРЕНИЦИНА ИЗ МОРСКИХ ПОЛИХЕТ ПОЛУЧЕНЫ ПРОТОТИПЫ АНТИБИОТИКОВ ПРОТИВ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ С ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НА МЫШИНЫХ МОДЕЛЯХ ИНФЕКЦИИ



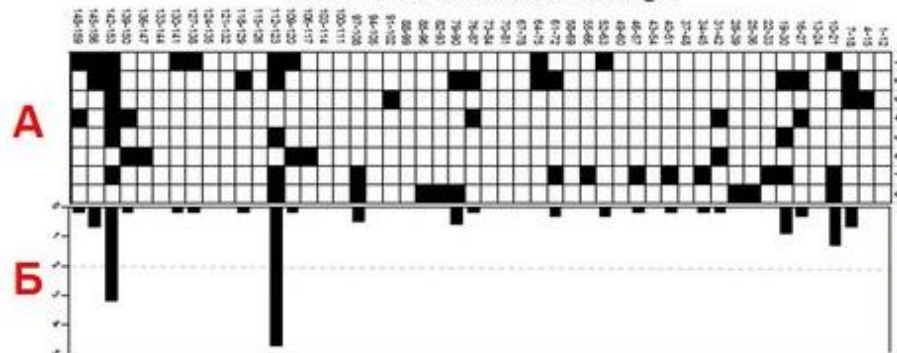
Arenicin-3	GFCWYVCVYRNGVRCYRRCN
AA139	GFCWYVCARRNGARVCYRRCN
Arenicin-4	GYCWYVCVNRNGVRACYKRCG
Arenicin-5	EYCWYVCVNRNGVRACYQRCG
BvBRI-21	GFCGYACYRNGVRCVRYCN
UuBRI-21	GFCGYACYRNGVRCVRYCN
UcBRI-21	EVCAVVCYNRNGVQVCAYYCN
Abarenicin-1	GFCWYVCVYRNGIRVCYRRCN
Abarenicin-2	GYCFTACYMRNGVRCYRRCN



1. Safronova VN et al. (2022) Novel β -Hairpin Peptide from Marine Polychaeta with a High Efficacy against Gram-Negative Pathogens. *Mar Drugs* (IF=6.085, Q_{wos} 1, SJR=0.794, Q_{sjr} 1)
2. Safronova VN et al. (2022) Mechanism of Action and Therapeutic Potential of the β -Hairpin Antimicrobial Peptide Capitellacin from the Marine Polychaeta Capitella teleta. *Mar Drugs* (IF=6.085, Q_{wos} 1, SJR=0.794, Q_{sjr} 1)

- В рамках работы по изучению BRICHOS-ассоциированных антимикробных пептидов морских беспозвоночных, проводимой в Учебно-научном центре ИБХ РАН, при анализе транскриптомов полихет *Abarenicola pacifica* и *Urechis unicinctus* были обнаружены новые бета-шпилечные соединения, гомологичные ареницинам, но стабилизированные двумя дисульфидными связями.
- Было проведено сканирование аланином и аргинином одного из них (абареницина из *A. pacifica*) путем замены отдельных аминокислотных остатков и модуляции гидрофобности с целью повышения антибактериальной эффективности и мембранной селективности. Такой подход к дизайну позволил получить низкотоксичный аналог Ap9, проявляющий высокую эффективность *in vivo* в моделях мышинной септицемии и нейтропенического перитонита.
- Пептид Ap9 не вызывал существенной резистентности бактерий после четырехнедельного эксперимента по селекции устойчивых клонов и проявлял выраженный антибиоплёночный эффект *in vitro*.
- В совокупности, свойства данного пептида позволяют рассматривать его в качестве перспективного кандидата для дальнейших доклинических исследований. П
- проведенные электрофизиологические исследования воздействия капителлацина из полихеты *Capitella teleta* на бактериальные мембраны позволили установить молекулярный механизм его действия, соответствующий «ковровой модели».

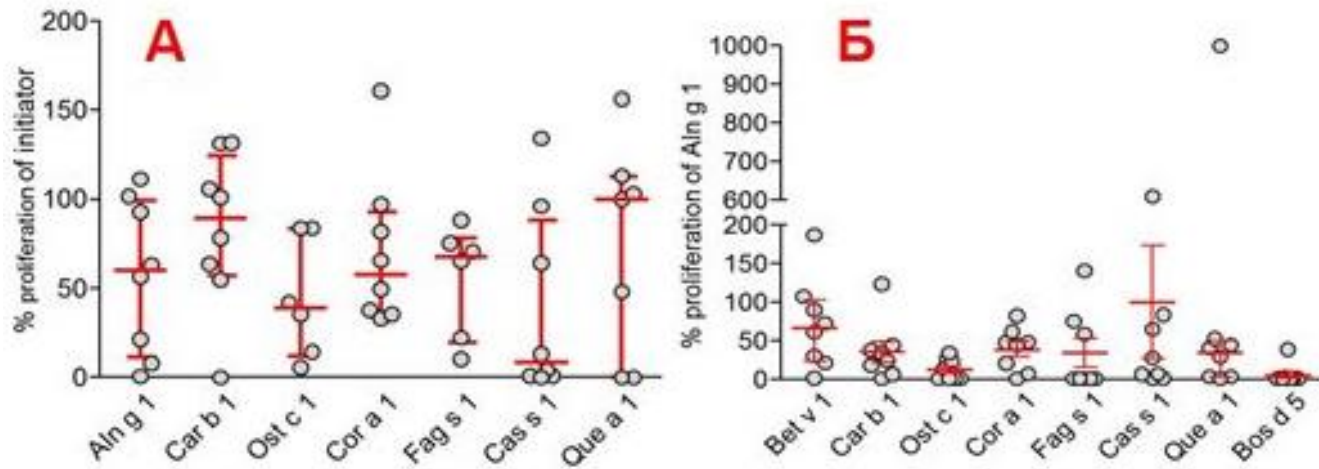
amino acid residues of AIn g 1



Аллергия на пыльцу деревьев отряда *Fagales* инициируется основным аллергеном пыльцы берёзы Bet v 1. Известно, что аллерген-специфические Т-клетки играют ключевую роль в процессе сенсibilизации иммунной системы.

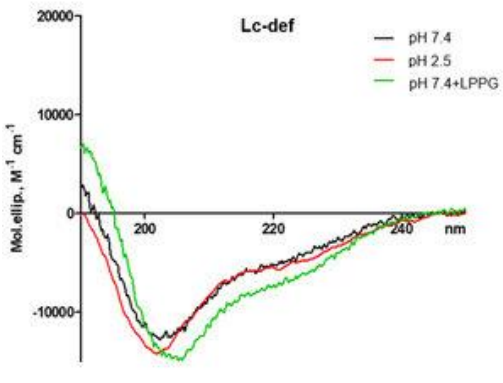
□ Совместно с коллегами из Венского медицинского университета впервые было проведено картирование Т-клеточных эпитопов AIn g 1 (1А), проведена оценка пролиферации Т-клеток (1Б), ингибирование связывания специфических IgE из сывороток пациентов с аллергией с AIn g 1 (2А) и Bet v 1 (2Б) в результате преинкубации сывороток пациентов с различными концентрациями Bet v 1 (белые ячейки) и AIn g 1 (серые ячейки), а также ответ Т-клеток пациентов на стимуляцию Bet v 1 (3А) и AIn g 1-специфичных Т-клеток на стимуляцию различными аллергенами (3Б).

□ Полученные результаты свидетельствуют о том, что основные аллергены *Fagales* обладают способностью вызывать независимую от Bet v 1 сенсibilизацию у пациентов, проживающих в регионах с преобладанием берёзовых деревьев.

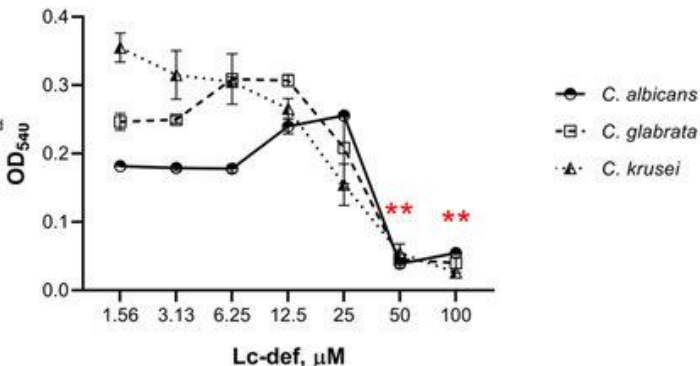
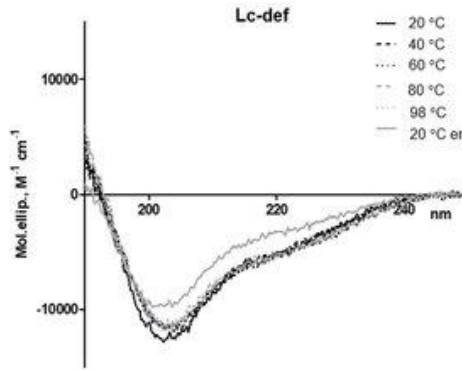


Polak D et al. (2022) Bet v 1-independent sensitization to major allergens in *Fagales* pollen: evidence at the T cell level. *Allergy* (IF=14.71, Q_{wos} -1, SJR=3.122, Q_{sjr} -1)

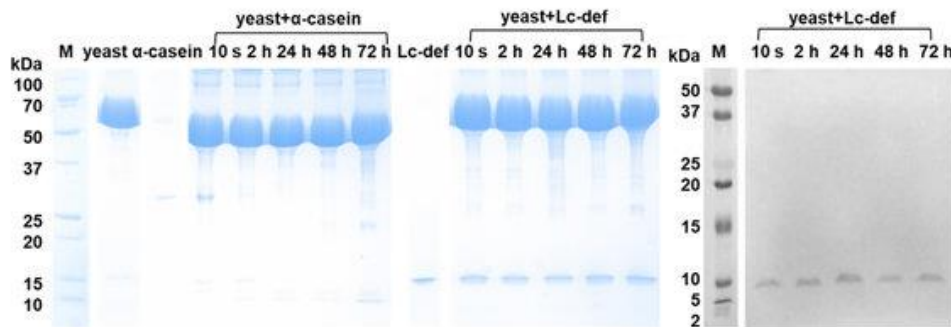
ДЕФЕНСИН ЧЕЧЕВИЦЫ ОБЛАДАЕТ АНТИКАНДИДОЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СТРУКТУРНОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ



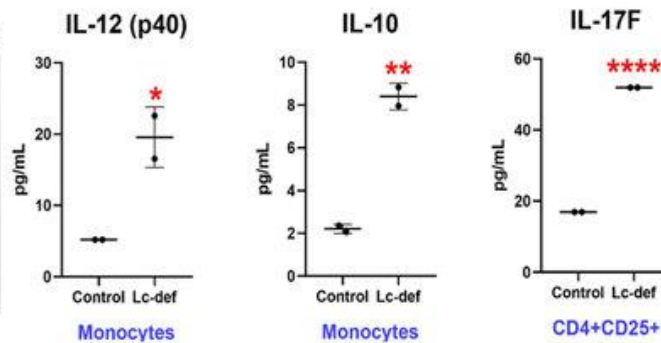
Дефенсин чечевицы устойчив к нагреванию и снижению pH



Дефенсин чечевицы ингибирует рост различных видов грибов рода *Candida*



Дефенсин чечевицы устойчив к действию протеолитических ферментов *Candida albicans*



Дефенсин чечевицы активизирует продукцию провоспалительных цитокинов, обеспечивающих иммунитет к кандидозу

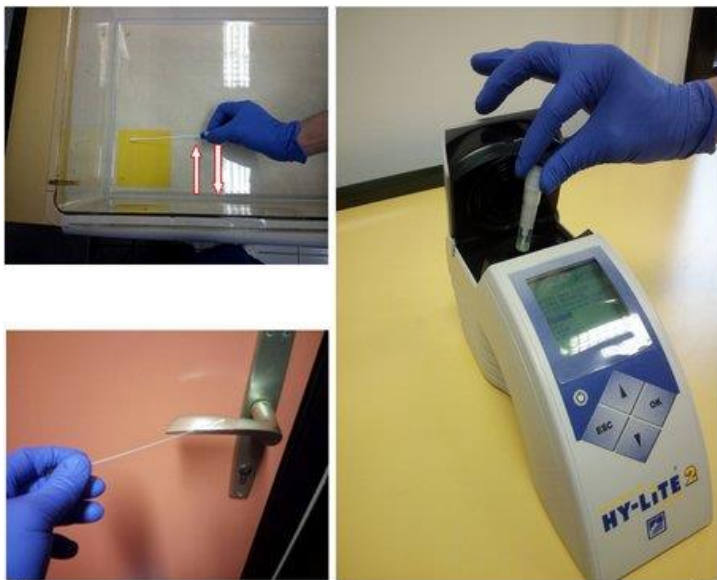
Увеличение частоты микозов и распространение мультирезистентных штаммов грибов делает необходимым поиск новых противогрибковых средств.

Нами показано, что дефенсин чечевицы Lc-def ингибирует рост патогенных грибов рода *Candida*, но не токсичен для клеток человека. Дефенсин чечевицы устойчив к действию протеолитических ферментов *C. albicans* и пищеварительных ферментов человека.

Используя мультиплексную технологию xMAP, показано, что Lc-def увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов IL-12 и IL-17.

Высказано предположение, что Lc-def чечевицы и растительные дефенсины в целом могут эффективно подавлять развитие кандидоза вследствие их противогрибковой активности, высокой структурной стабильности и способности активировать защитный иммунный ответ.

Finkina EI et al. (2022) Antifungal Activity, Structural Stability, and Immunomodulatory Effects on Human Immune Cells of Defensin from the Lentil Lens *culinaris*. *Membranes (Basel)* (IF=4.562, $Q_{wos}1$, SJR=0.517, $Q_{sijr}2$)



Класс мытья	Назначение	Оценочная шкала показаний люминометра Ну-Лайт 2 для Питомника лабораторных животных ФИБХ РАН, Уфа.сз.		
В	1. Микросреда (клетки, раздатки, домики, бутылки и пр.).	от 0 до 119	от 120 до 159	свыше 160
В	2. Макросреда (рабочие поверхности; шкафы с ламинарным потоком воздуха; критические поверхности, труднодоступные места и пр.).	от 0 до 39	от 40 до 100	свыше 101
А	3. Инструментарий (хирургический, секционные и др. инструменты), лабораторные и исследовательские приспособления и материалы	от 0 до 19	от 20 до 25	свыше 25
		Норма. Пригодно для использования.	Внимание! Проверить процесс обработки.	Не использовать! Требуется повторная обработка!

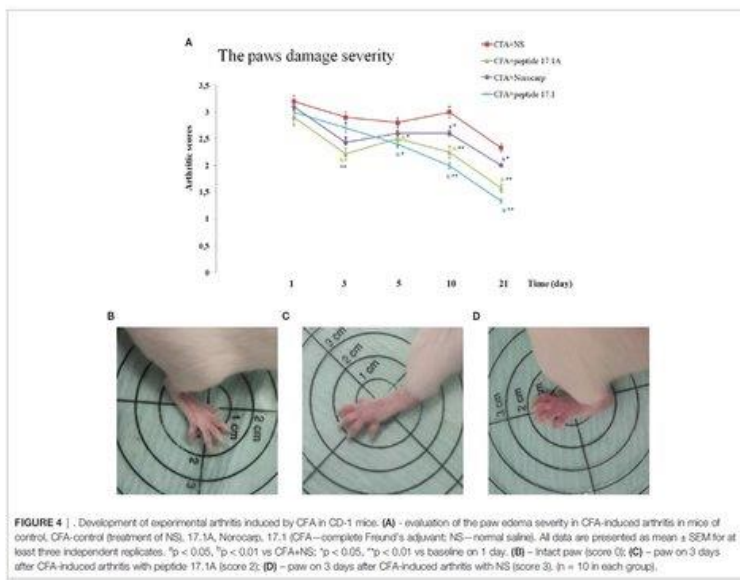


FIGURE 4 | Development of experimental arthritis induced by CFA in CD-1 mice. (A) - evaluation of the paw edema severity in CFA-induced arthritis in mice of control, CFA-control (treatment of NS), 17.1A, Narocarp, 17.1 (CFA—complete Freund's adjuvant; NS—normal saline). All data are presented as mean \pm SEM for at least three independent replicates. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs CFA+NS; † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ vs baseline on 1 day. (B) - intact paw (score 0); (C) - paw on 3 days after CFA-induced arthritis with peptide 17.1A (score 2); (D) - paw on 3 days after CFA-induced arthritis with NS (score 3). $n = 10$ in each group.

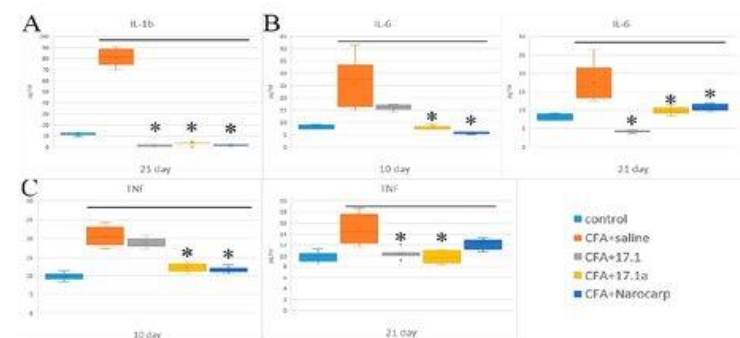


Figure 1. Changes in the level of pro-inflammatory cytokines ((A) IL-1b; (B) IL-6; (C) TNF) in the plasma 145 of mice after CFA-induced arthritis. (Control—control animals without CFA injection, CFA—animals with induced via CFA arthritis, + saline—animals were treated by phosphate buffered saline [PBS], +17.1a, +17.1, +Narocarp—animals were treated by a specified agent; $n = 7$ for each group). (p-value: * < 0.05).

- НАУЧНАЯ РАЗРАБОТКА:** На модели ПАФ-индуцированного артрита было показано, что применение коротких пептидов, фрагментов белка Tag7, приводило к снижению уровня в крови провоспалительных цитокинов IL-6, TNF α , IL-1 β , IL7, G-CSF и M-CSF, хемокинов MGSA/CXCL1, MIP-2 α /CXCL2, ENA78/CXCL5, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 и RANTES/CCL5. Исследованные пептиды могут оказаться хорошими противовоспалительными препаратами, способными замедлить процессы деструкции хрящевой и костной тканей при артритах.
- ПРИКЛАДНАЯ РАЗРАБОТКА:** Разработана шкала для оценки качества санитарной обработки инвентаря и оборудования для содержания лабораторных животных, а также критических поверхностей с помощью люминометра Hi-Lite-2 (метод хемилюминесценции). Разработанная шкала рекомендована для контроля процесса дезинфекции клеточного оборудования в питомниках и вивариях.

- Telegin GB et al. (2022) Short Peptides of Innate Immunity Protein Tag7 Inhibit the Production of Cytokines in CFA-Induced Arthritis. *Int J Mol Sci* (IF=6.208, Q_{wos} 1, SJR =1.176, Q_{sjr} 1)
- Chernov S et al. (2022) Development of a Universal Scale for Validating the Process of Sanitization of Equipment, Materials and Surfaces in the Animal Facility. *Indian J Anim Res* (IF=0.427, Q_{wos} 4, SJR =0.282, Q_{sjr} 2)



АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛОВ и ЛАБОРАТОРИЙ ИБХ РАН 2022



1. **Импакт-фактор** – это численный показатель важности научного журнала, входящего в **WoS**, отражающий среднее количество цитирований на статью, рассчитываемый на основе годового количества цитирований на статьи, опубликованные в журнале за предшествующие **два года**, рассчитываемый по формуле:

$$IF_{2021} = \frac{\text{Количество цитирований в 2021}}{\text{Количество опубликованных документов за 2019 и 2020}}$$

2. В **Scopus** используется другой показатель – **CiteScore**, который является тем же импакт-фактором, но показатель количества опубликованных документов берется за **три года**:

$$CiteScore_{2021} = \frac{\text{Количество цитирований в 2021}}{\text{Количество опубликованных документов за 2018, 2019 и 2020}}$$

3. Баллы ИБХ вычисляются исходя из квартиля журнала и его ИФ по **WoS: Q1 – 6 баллов, Q2 – 4 балла, Q3 – 2 балла, Q4 – 1 балл**, а если статья с ИФ > 10, то дополнительно **0.2*ИФ баллов**.
4. КБПР (комплексный балл публикационной результативности) – показатель, введенный Минобрнауки для оценки институтов. Вклад отдельной статьи в копилку каждого института рассчитывается с учетом количества авторов в публикации и аффилиаций у каждого автора. Также учитываются квартили журналов по **WoS: Q1 – 20 баллов, Q2 – 10 баллов, Q3 – 5 баллов, Q4 – 2,5 баллов**, WoS (без core-collection) – 1, Scopus (не вх. в WoS) – 1, RSCI – 1, ВАК – 0,12, книги – 1.



ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022

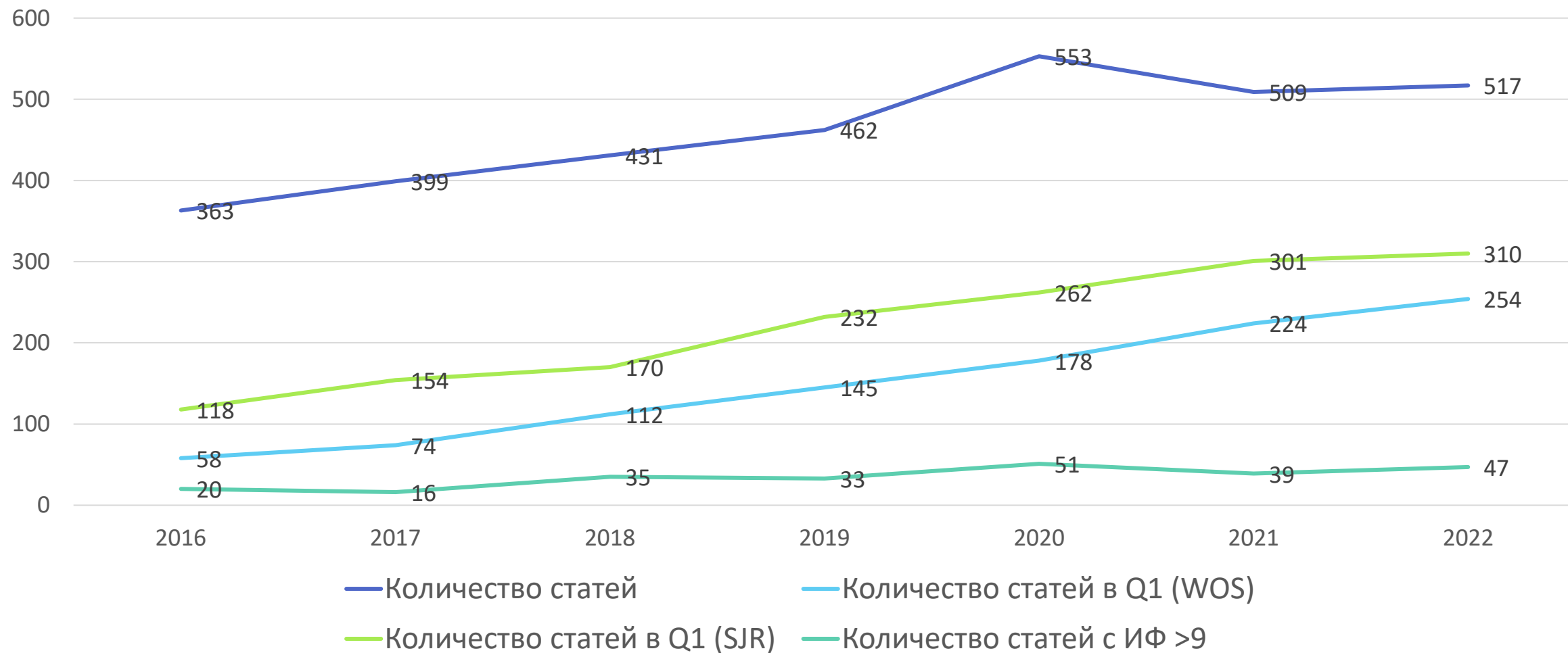
Год	Баллы WoS/Scopus	КБПР*	Кол-во статей	Кол-во в Q1 (WoS)	Кол-во в Q1 (Scopus)	Сумм. ИФ	Кол-во статей с ИФ>5	Кол-во статей с ИФ>9	Средний ИФ
2016	923 / 1152		363	58 (16 %)	118 (33 %)	1298	68 (19 %)	20 (6 %)	3,58
2017	1078 / 1372		399	74 (19 %)	154 (39 %)	1380	81 (20 %)	16 (4 %)	3,46
2018	1294 / 1550	1395	431	112 (26 %)	170 (39 %)	1710	117 (27 %)	35 (8 %)	3,97
2019	1552 / 1878	1405	462	145 (31 %)	232 (50 %)	1906	158 (34 %)	33 (7 %)	4,13
2020	1934 / 2215	1609	553	178 (32 %)	262 (47 %)	2712	213 (39 %)	51 (9 %)	4,91
2021	2167 / 2378	2054	509	224 (44 %)	301 (59 %)	2654	229 (45 %)	39 (8 %)	5,21
2022	2238 / 2490	2031	517	254 (49 %)	310 (61 %)	2913	261 (50 %)	47 (9 %)	5,64

□ *КБПР (комплексный балл публикационной результативности) – показатель, введенный Минобрнауки для оценки институтов. Вклад отдельной статьи в копилку каждого института рассчитывается с учетом количества авторов в публикации и аффилиаций у каждого автора.



ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021

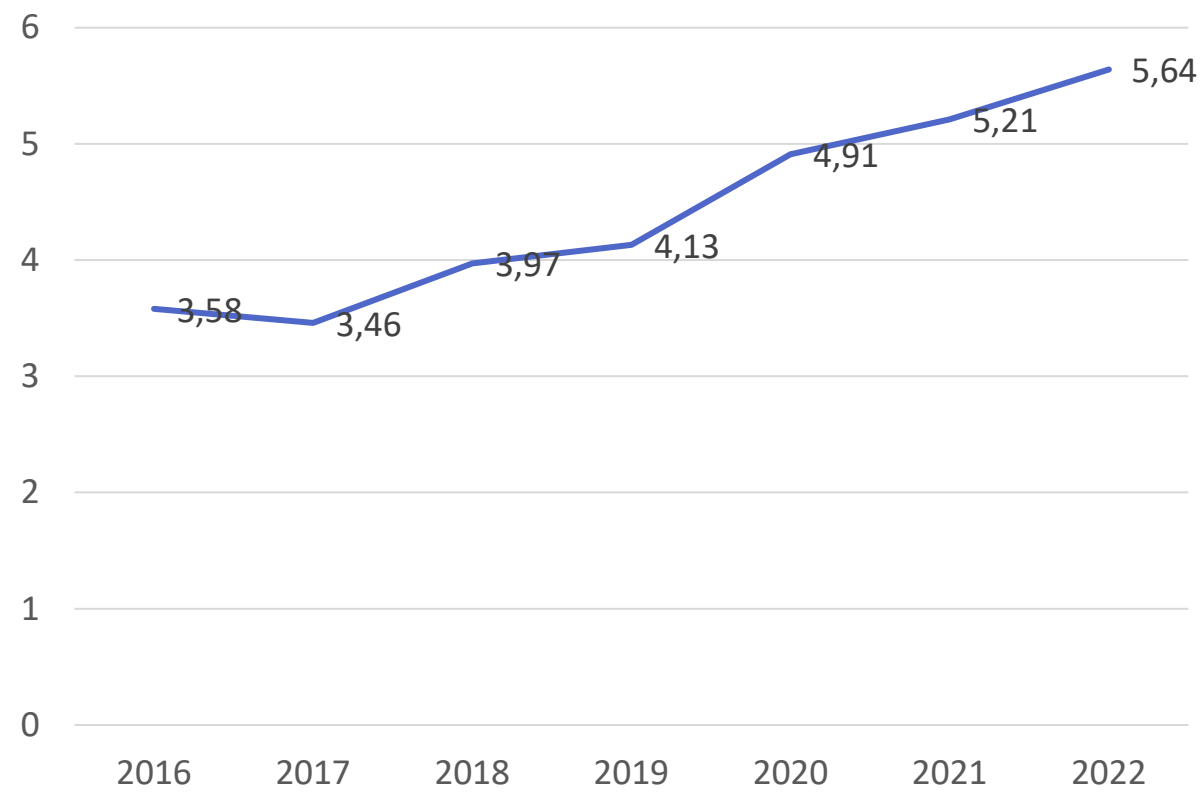
Количество опубликованных статей 2016 - 2022



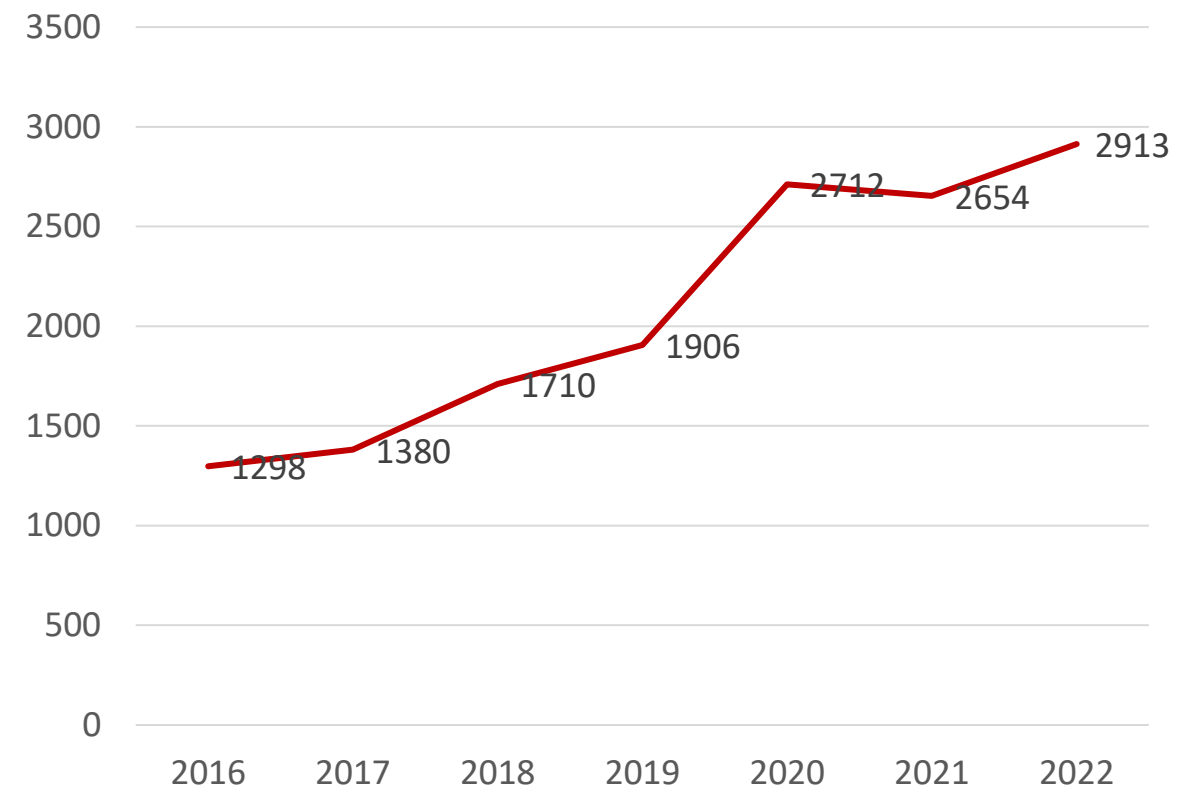


ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ (импакт-фактор) 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022

СРЕДНИЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ



СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ





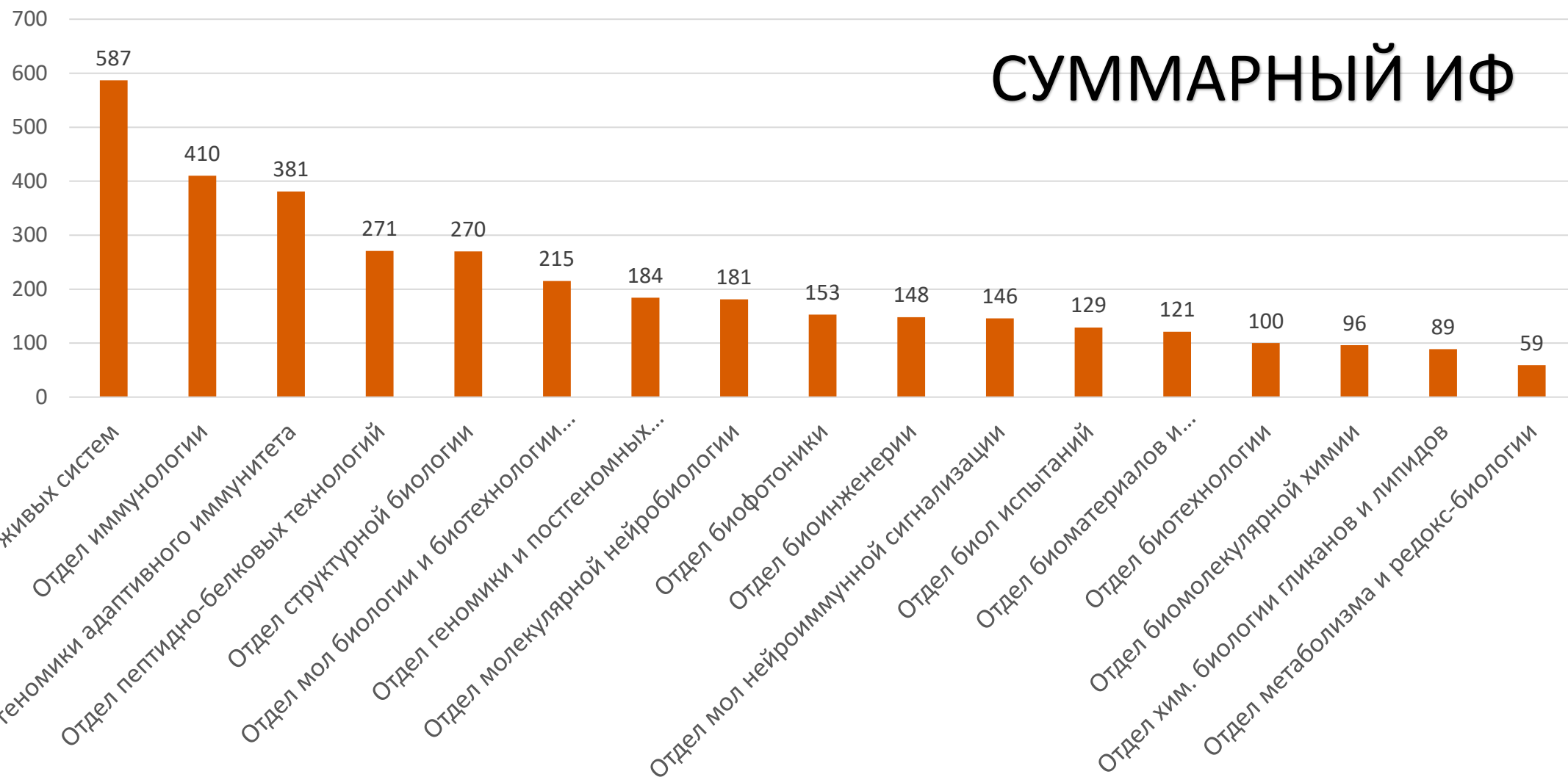
ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

(суммарный импакт-фактор публикаций отделов)

2022

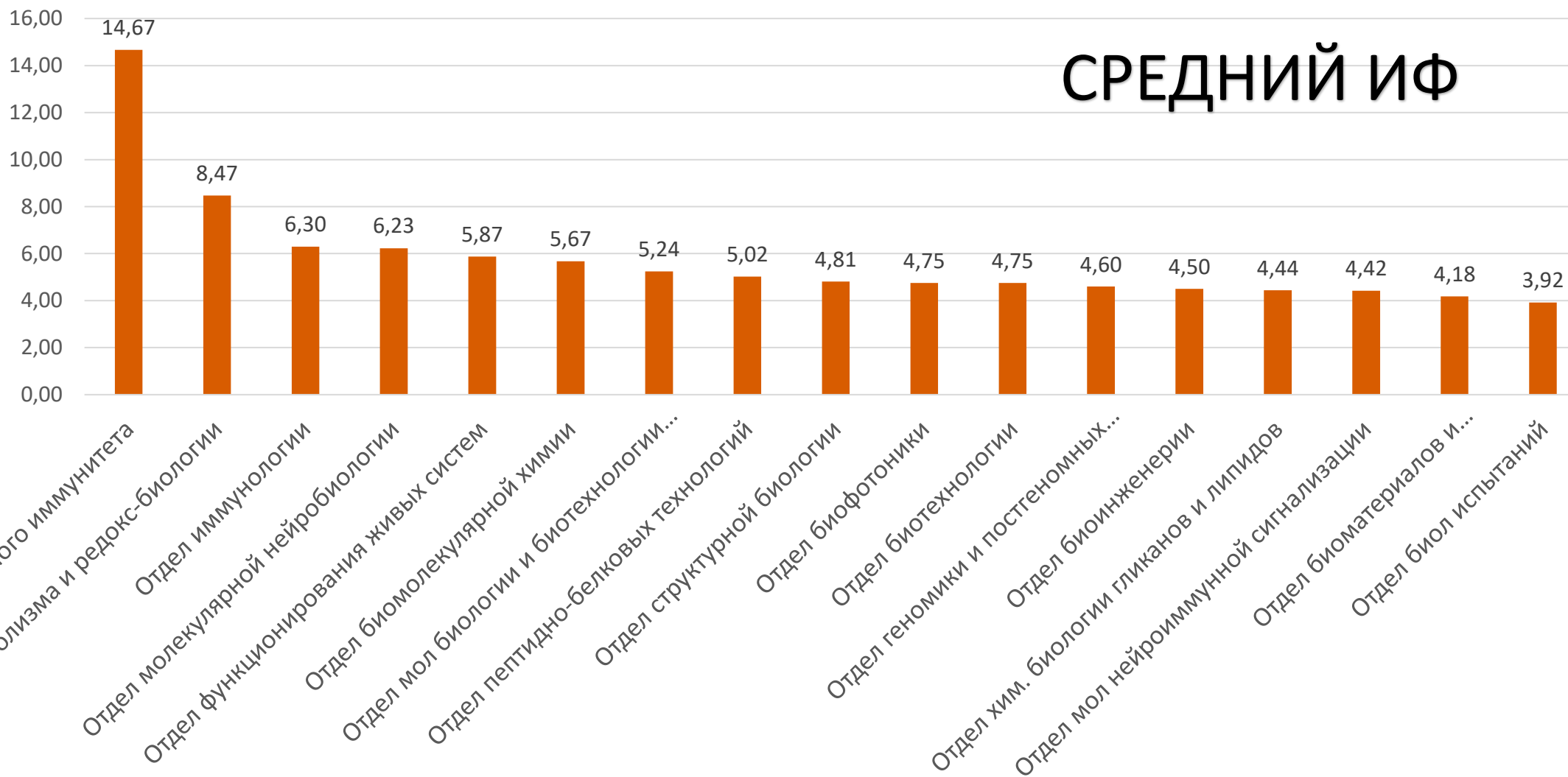


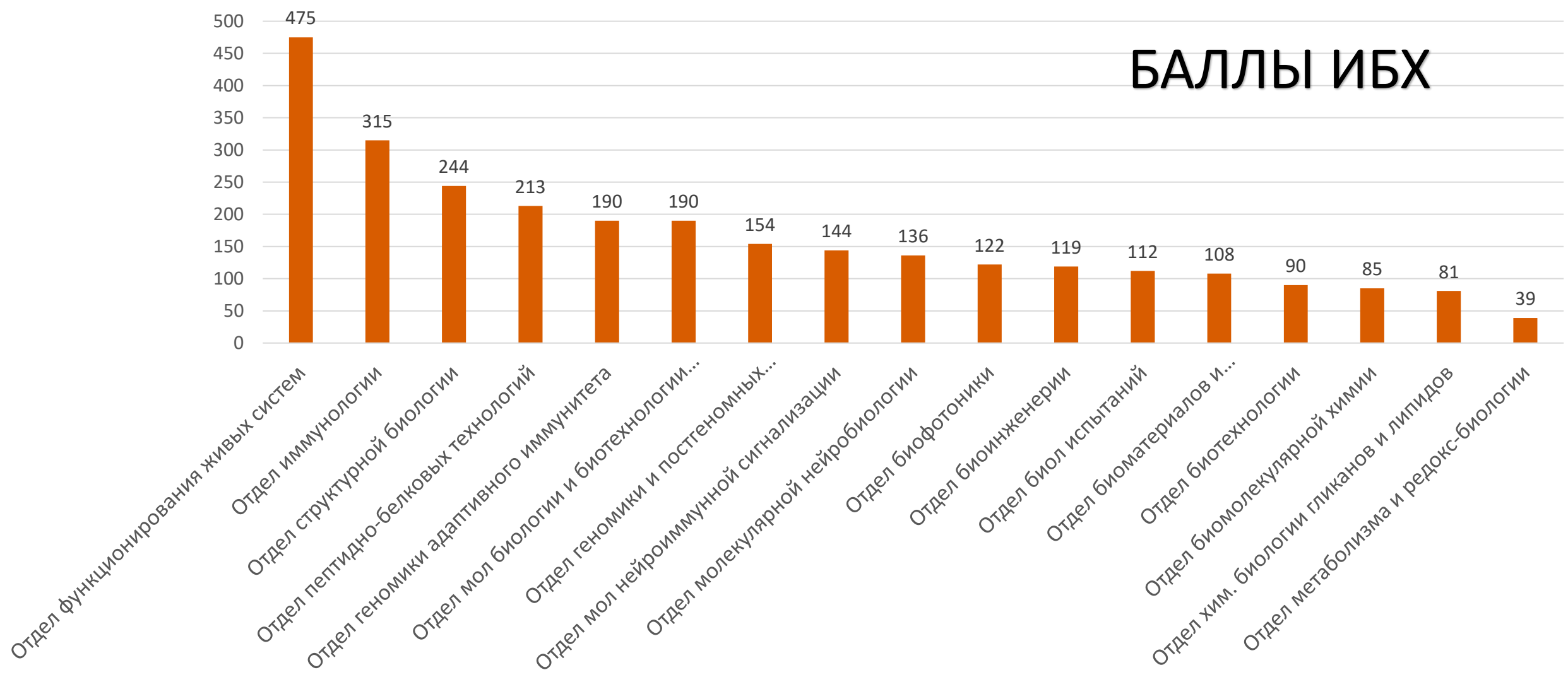


ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

(средний импакт-фактор публикаций отделов)

2022



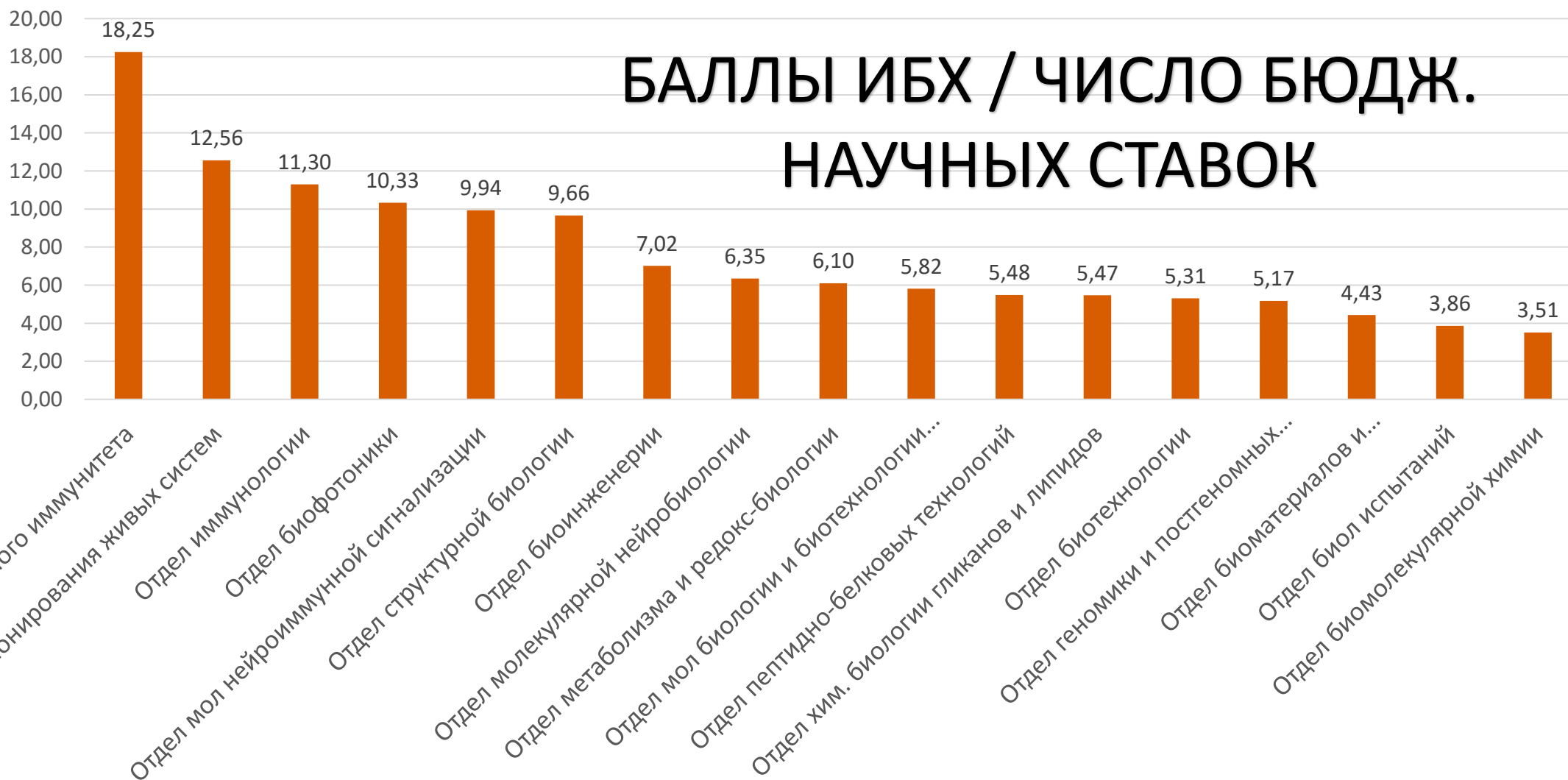




ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

(в баллах ИБХ / число бюджетных научных ставок)

2022



СУММАРНЫЙ ИФ ПУБЛИКАЦИЙ ОТДЕЛОВ

- I. **Функционирования живых систем** *ОА Донцова*
- II. **Иммунологии** *РВ Петров*
- III. **Геномики адаптивного иммунитета** *ДМ Чудаков*
- IV. **Пептидно-белковых технологий** *АГ Тоневицкий*
- V. **Структурной биологии** *АС Арсеньев*

СРЕДНИЙ ИФ ПУБЛИКАЦИЙ ОТДЕЛОВ

- I. **Геномики адаптивного иммунитета** *ДМ Чудаков*
- II. **Метаболизма и редокс-биологии** *ВВ Белоусов*
- III. **Иммунологии** *РВ Петров*
- IV. **Молекулярной нейробиологии** *АВ Семьянов*
- V. **Функционирования живых систем** *ОА Донцова*

**В БАЛЛАХ ИБХ (БЕЗ УЧЕТА ЧИСЛЕННОСТИ СОТРУДНИКОВ)
ОТДЕЛЫ**

- I. **Функционирования живых систем** *ОА Донцова*
- II. **Иммунологии** *РВ Петров*
- III. **Структурной биологии** *АС Арсеньев*
- IV. **Пептидно-белковых технологий** *АГ Тоневицкий*
- V. **Геномики адаптивного иммунитета** *ДМ Чудаков*

**В БАЛЛАХ ИБХ / КОЛ-ВО БЮДЖЕТНЫХ НАУЧНЫХ СТАВОК
ОТДЕЛЫ**

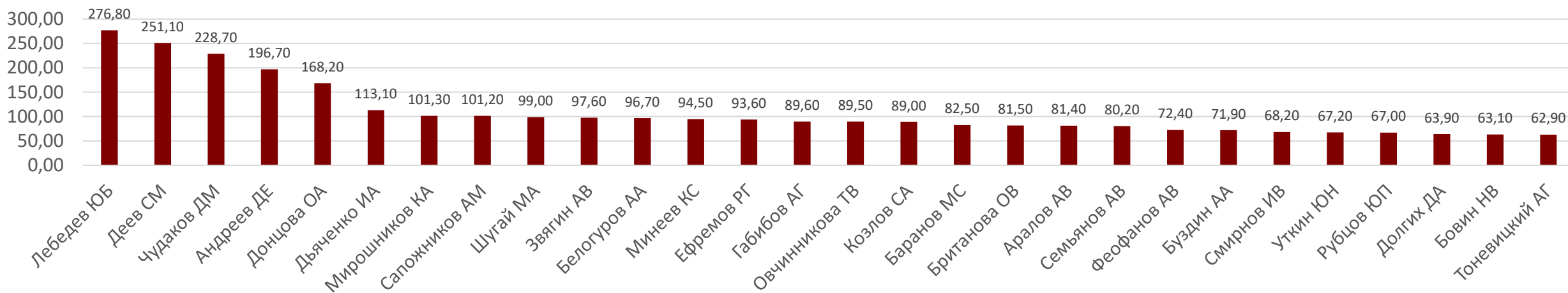
- I. **Геномики адаптивного иммунитета** *ДМ Чудаков*
- II. **Функционирования живых систем** *ОА Донцова*
- III. **Иммунологии** *РВ Петров*
- IV. **Биофотоники** *КА Лукьянов*
- V. **Молекулярной нейроиммунной сигнализации**
ВИ Цетлин



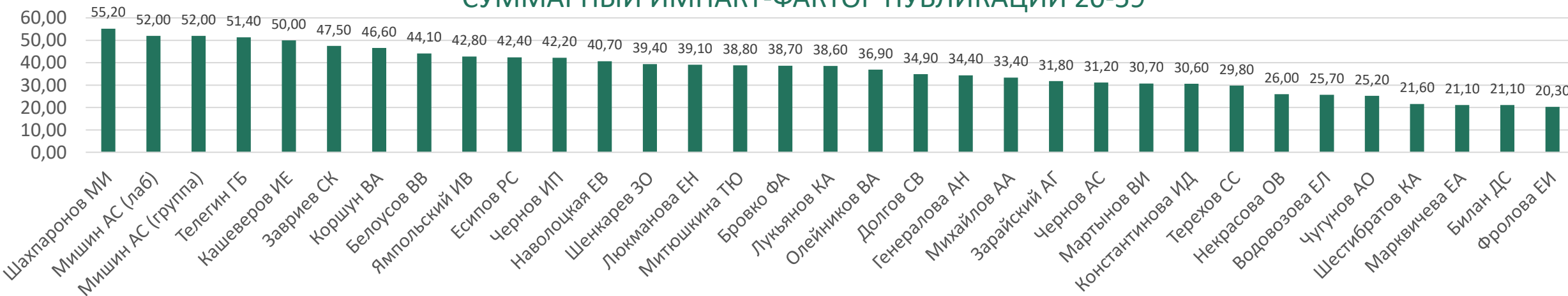
ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН



СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ > 60



СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ 20-59



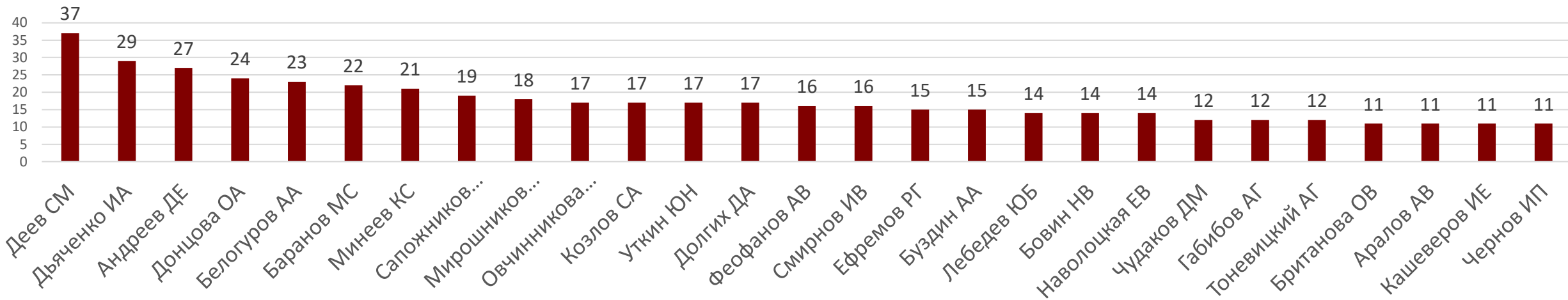


ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

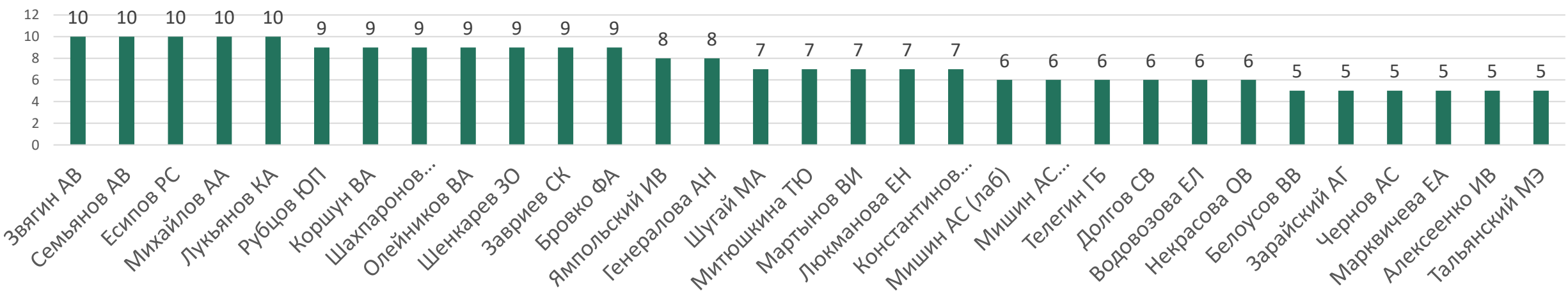
(количество публикаций)

2022

КОЛИЧЕСТВО ПУБЛИКАЦИЙ > 10



КОЛИЧЕСТВО ПУБЛИКАЦИЙ от 5 до 10



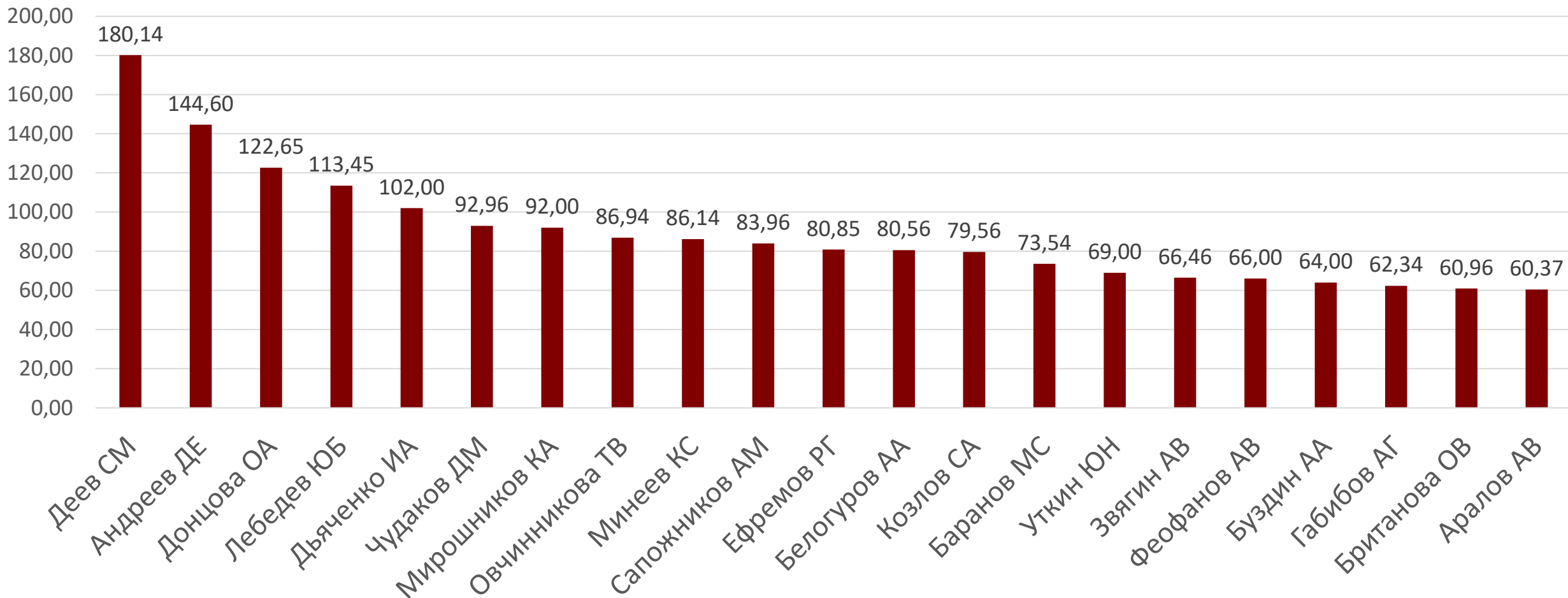


ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

(баллы ИБХ РАН суммарно на лабораторию)

2022

БАЛЛЫ ИБХ РАН (СУММАРНО НА ЛАБОРАТОРИЮ) >60



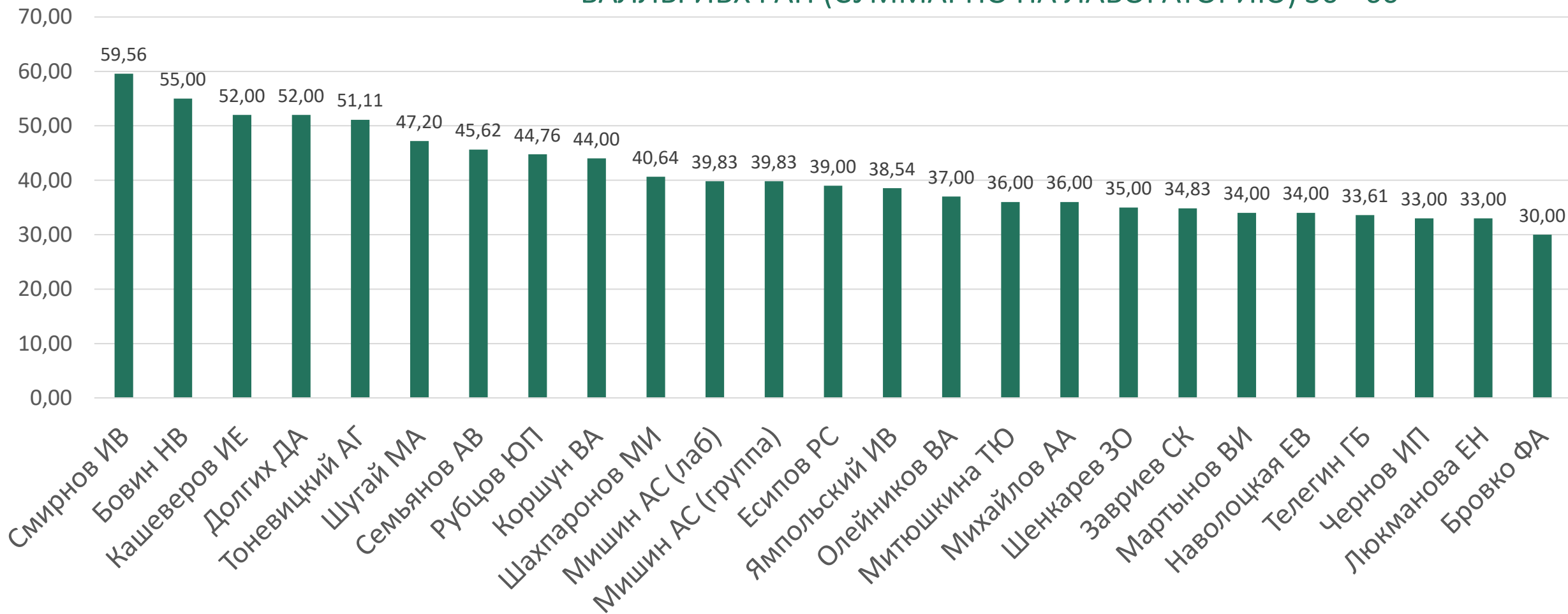


ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

(баллы ИБХ РАН)

2022

БАЛЛЫ ИБХ РАН (СУММАРНО НА ЛАБОРАТОРИЮ) 30 - 60

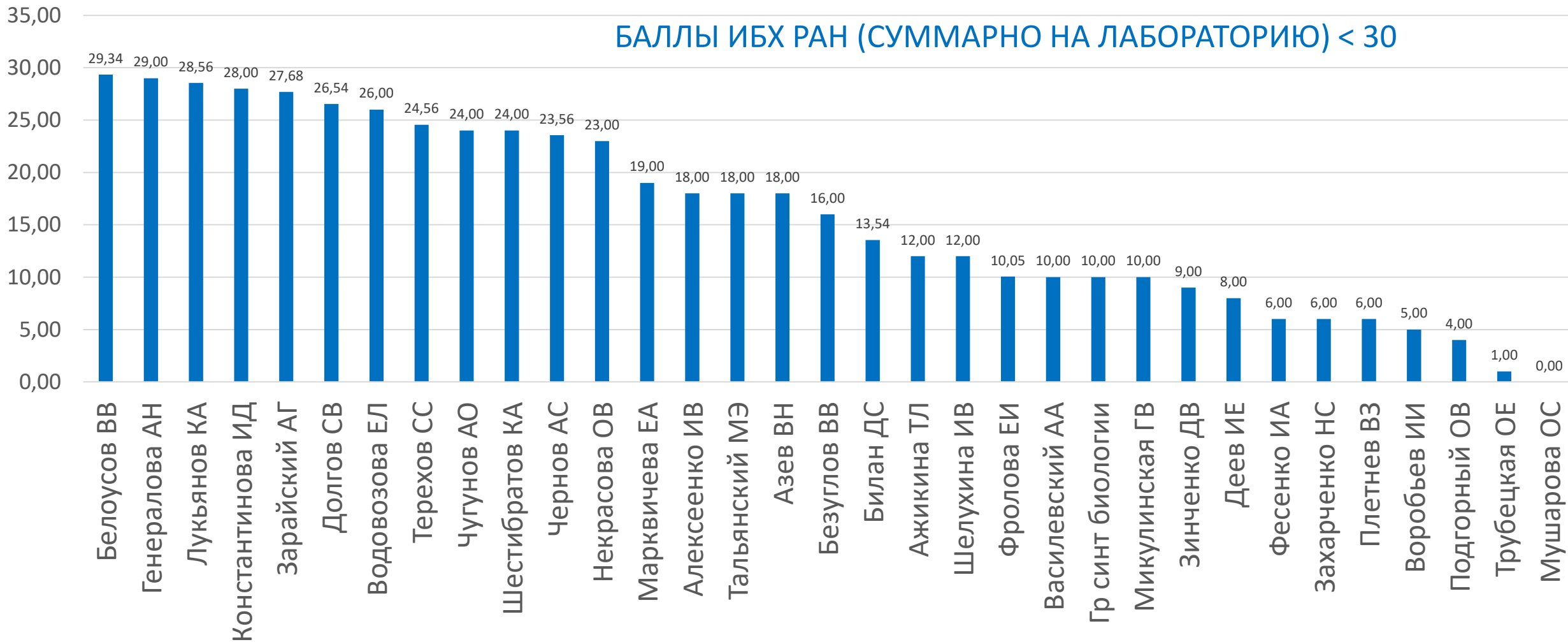




ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

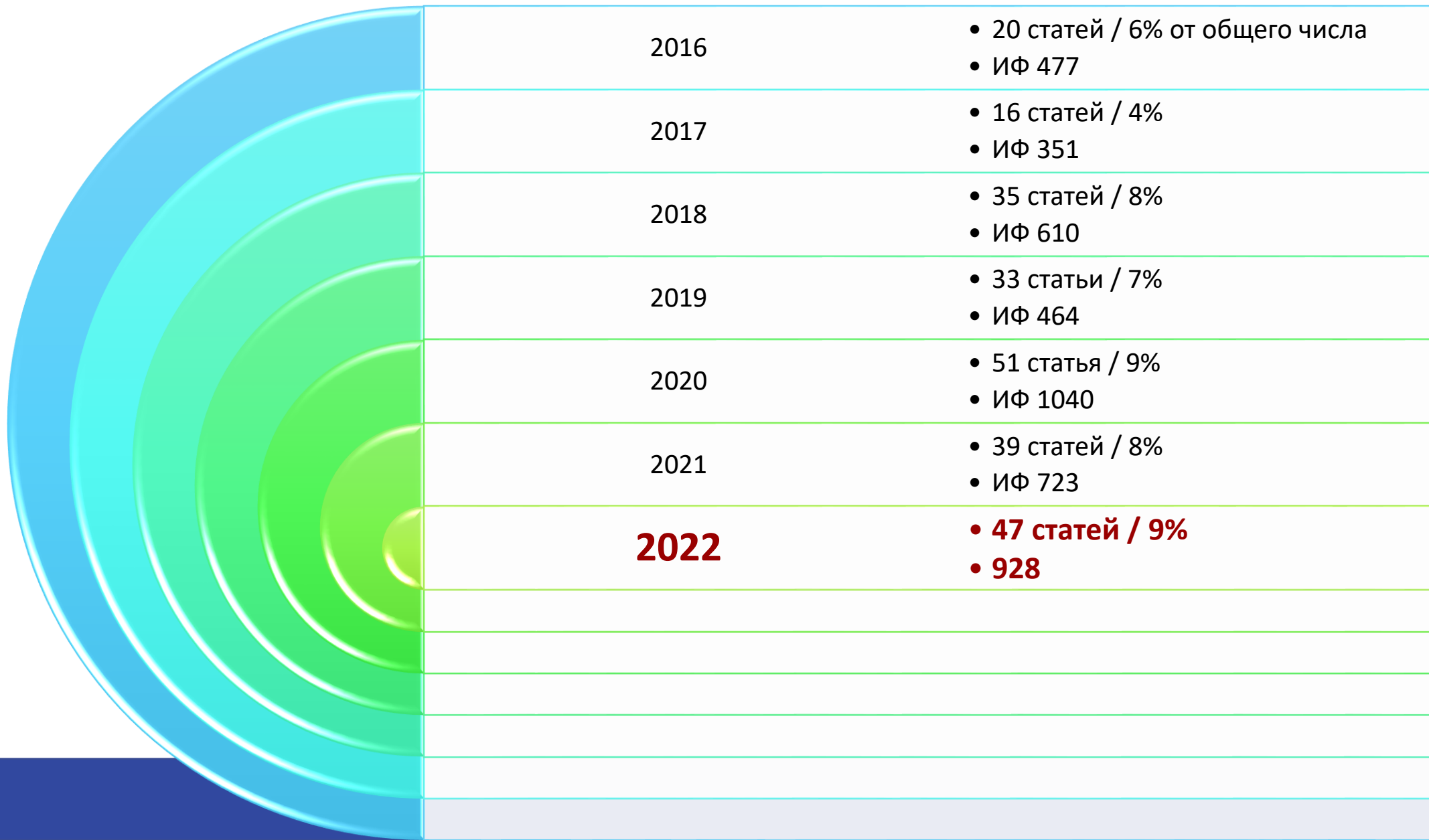
(баллы ИБХ РАН)

2022





ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН С ИФ > 9





ЖУРНАЛ	ИФ	ЧИСЛО СТАТЕЙ	ЖУРНАЛ	ИФ	ЧИСЛО СТАТЕЙ	ЖУРНАЛ	ИФ	ЧИСЛО СТАТЕЙ
Chemical Reviews	72,087	1	Advanced Drug Delivery Reviews	17,873	1	PNAS	12,779	3
Nature	69,504	1	Nature Communications	17,694	3	Biosensors and Bioelectronics	12,545	1
Nature Methods	47,990	1	Advanced Science	17,521	1	J for ImmunoTherapy of Cancer	12,469	1
Molecular Cancer	41,444	1	J of Extracellular Vesicles	17,337	1	Cancer Immunology Research	44604	1
Signal Transduction and Targeted Therapy	38,104	1	Chemical Engineering J	16,744	2	Journal of Controlled Release	11,467	1
Gut	31,793	1	Allergy: Europ J of Allergy and Clin Immunology	14,71	1	American Journal of Human Genetics	11,043	1
Nature Cell Biology	28,213	1	Journal of Autoimmunity	14,511	1	Int Journal of Biological Sciences	27668	1
Blood	25,476	1	EMBO Molecular Medicine	14,26	1	Carbohydrate Polymers	10,723	1
Clinical Infectious Diseases	20,999	1	J of Pharmaceutical Analysis	14,026	1	JCI insight	9,484	1
Light: Science and Applications	20,257	1	EMBO Journal	14,012	1	Journal of Nanobiotechnology	9,429	1
Nucleic Acids Research	19,160	2	Briefings in Bioinformatics	13,994	1	Materials and Design	9,417	1
Nature Structural and Molecular Biology	18,361	1	Developmental Cell	13,417	1	Cellular and Molecular Life Sciences	9,207	2
Genome Biology	17,906	1	Molecular Therapy	12,91	1	Microbiology Spectrum	9,043	2

СТАТЬИ с ИФ>9	ИФ	КБП
Qing R, Hao S, Smorodina E, Jin D, Zalevsky A , Zhang S (2022). Protein Design: From the Aspect of Water Solubility and Stability. <i>Chem Rev.</i>	72,09	3,33
Yang X, Garner LI, Zvyagin IV , Paley MA, Komech EA , Jude KM, Zhao X, Fernandes RA, Hassman LM, Paley GL, Savvides CS, Brackenridge S, Quastel MN, Chudakov DM , Bowness P, Yokoyama WM, McMichael AJ, Gillespie GM, Garcia KC (2022). Autoimmunity-associated T cell receptors recognize HLA-B*27-bound peptides. <i>Nature</i>	69,50	1,58
Goncharov M, Bagaev D , Shcherbinin D, Zvyagin I , Bolotin D , Thomas PG, Minervina AA , Pogorelyy MV , Ladell K, McLaren JE, Price DA, Nguyen THO, Rowntree LC, Clemens EB, Kedzierska K, Dolton G, Rius CR, Sewell A, Samir J, Luciani F, Zornikova KV, Khmelevskaya AA, Sheetikov SA, Efimov GA, Chudakov D , Shugay M (2022). VDJDdb in the pandemic era: a compendium of T cell receptors specific for SARS-CoV-2. <i>Nat Methods</i>	47,99	2,18
Zhitnyuk YV, Koval AP, Alferov AA, Shtykova YA, Mamedov IZ , Kushlinskii NE, Chudakov DM , Shcherbo DS (2022). Deep cfDNA fragment end profiling enables cancer detection. <i>Mol Cancer</i>	41,44	2,08
Xiong XY, Semyanov A , Tang Y (2022). Restored oligodendrogenesis by fibroblast growth factor 17: molecular mechanism for rejuvenating ageing-related memory deficit. <i>Signal Transduct Target Ther</i>	38,10	3,33
Rosati E, Rios Martini G, Pogorelyy MV , Minervina AA , Degenhardt F, Wendorff M, Sari S, Mayr G, Fazio A, Dowds CM, Hauser C, Tran F, von Schönfels W, Pochhammer J, Salnikova MA , Jaeckel C, Gigla JB, Sabet SS, Hübenthal M, Schiminsky E, Schreiber S, Rosenstiel PC, Scheffold A, Thomas PG, Lieb W, Bokemeyer B, Witte M, Aden K, Hendricks A, Schafmayer C, Egberts JH, Mamedov IZ , Bacher P, Franke A (2022). A novel unconventional T cell population enriched in Crohn's disease. <i>Gut</i>	31,79	1,32
Larionova TD , Bastola S, Aksinina TE , Anufrieva KS, Wang J, Shender VO , Andreev DE , Kovalenko TF , Arapidi GP , Shnaider PV, Kazakova AN, Latyshev YA, Tatarskiy VV, Shtil AA, Moreau P, Giraud F, Li C, Wang Y, Rubtsova MP , Dontsova OA , Condro M, Ellingson BM, Shakhparonov MI , Kornblum HI, Nakano I, Pavlyukov MS (2022). Alternative RNA splicing modulates ribosomal composition and determines the spatial phenotype of glioblastoma cells. <i>Nat Cell Biol</i>	28,21	5,00
Tirtakusuma R, Szoltysek K, Milne P, Grinev V, Ptasinska A, Chin PS, Meyer C, Nakjang S, Hehir-Kwa JY, Williamson D, Cauchy P, Keane P, Assi SA, Ashtiani M, Kellaway SG, Imperato MR, Vogiatzi F, Schweighart-James EK, Lin S, Wunderlich M, Stutterheim J, Komkov A , Zerkalenkova E, Evans P, McNeill HV, Elder A, Martínez-Soria N, Fordham SE, Shi Y, Russell LJ, Pal D, Smith AG, Kingsbury Z, Becq J, Eckert C, Haas OA, Carey P, Bailey S, Skinner R, Miakova N, Collin M, Bigley V, Haniffa M, Marschalek R, Harrison CJ, Cargo CA, Schewe DM, Olshanskaya Y , Thirman MJ, Cockerill PN, Mulloy JC, Blair HJ, Vormoor HJ, Allan JM, Bonifer C, Heidenreich O, Bomken SN (2022). Epigenetic regulator genes direct lineage switching in MLL/AF4 leukaemia. <i>Blood</i>	25,48	0,35
Molodtsov IA, Kegeles E, Mitin AN, Mityaeva O, Musatova OE , Panova AE, Pashenkov MV, Peshkova IO, Alsalloum A, Asaad W, Budikhina AS, Deryabin AS , Dolzhikova IV, Filimonova IN , Gracheva AN, Ivanova OI, Kizilova A, Komogorova VV, Komova A, Kompantseva NI, Kucheryavykh E, Lagutkin DA, Lomakin YA , Maleeva AV, Maryukhnich EV, Mohammad A, Murugin VV, Murugina NE, Navoikova A, Nikonova MF, Ovchinnikova LA , Panarina Y, Pinegina NV, Potashnikova DM, Romanova EV, Saidova AA, Sakr N, Samoilova AG, Serdyuk Y, Shakirova NT, Sharova NI, Sheetikov SA, Shemetova AF, Shevkova LV, Shpektor AV, Trufanova A, Tvorogova AV, Ukrainskaya VM , Vinokurov AS, Vorobyeva DA, Zornikova KV, Efimov GA, Khaitov MR, Kofiadi IA, Komissarov AA, Logunov DY, Naigovzina NB, Rubtsov YP , Vasilyeva IA, Volchkov P, Vasilieva E (2022). SARS-CoV-2-specific T cells and antibodies in COVID-19 protection: a prospective study. <i>Clin Infect Dis</i>	21,00	2,29
Shramova EI , Chumakov SP , Shipunova VO , Ryabova AV, Telegin GB , Kabashin AV, Deyev SM , Proshkina GM (2022). Genetically encoded BRET-activated photodynamic therapy for the treatment of deep-seated tumors. <i>Light Sci Appl</i>	20,26	12,50

СТАТЬИ с ИФ>9	ИФ	КБПР
Aralov AV , Gubina N, Cabrero C, Tsvetkov VB, Turaev AV , Fedeles BI, Croy RG, Isaakova EA, Melnik D, Dukova S, Ryazantsev DY , Khrulev AA , Varizhuk AM, González C, Zatsepin TS , Essigmann JM (2022). 7,8-Dihydro-8-oxo-1,N6-ethenoadenine: an exclusively Hoogsteen-paired thymine mimic in DNA that induces A→T transversions in <i>Escherichia coli</i> . <i>Nucleic Acids Res</i>	19,16	3,75
Ulianov SV, Velichko AK, Magnitov MD, Luzhin AV, Golov AK, Ovsyannikova N, Kireev II, Gavrikov AS , Mishin AS , Garaev AK, Tyakht AV, Gavrilov AA, Kantidze OL, Razin SV (2021). Suppression of liquid–liquid phase separation by 1,6-hexanediol partially compromises the 3D genome organization in living cells. <i>Nucleic Acids Res</i>	19,16	2,86
Akdel M, Pires DEV, Pardo EP, Jänes J, Zalevsky AO , Mészáros B, Bryant P, Good LL, Laskowski RA, Pozzati G, Shenoy A, Zhu W, Kundrotas P, Serra VR, Rodrigues CHM, Dunham AS, Burke D, Borkakoti N, Velankar S, Frost A, Basquin J, Lindorff-Larsen K, Bateman A, Kajava AV, Valencia A, Ovchinnikov S, Durairaj J, Ascher DB, Thornton JM, Davey NE, Stein A, Elofsson A, Croll TI, Beltrao P (2022). A structural biology community assessment of AlphaFold2 applications. <i>Nat Struct Mol Biol</i>	18,36	0,59
Andreev DE , Loughran G, Fedorova AD , Mikhaylova MS, Shatsky IN, Baranov PV (2022). Non-AUG translation initiation in mammals. <i>Genome Biol</i>	17,91	1,67
Akasov R , Khaydukov EV , Yamada M, Zvyagin AV , Leelahavanichkul A, Leanse LG, Dai T, Prow T (2022). Nanoparticle enhanced blue light therapy. <i>Adv Drug Deliv Rev</i>	17,87	0,83
Zelepukin IV , Griaznova OY , Shevchenko KG, Ivanov AV , Baidyuk EV, Serejnikova NB, Volovetskiy AB, Deyev SM , Zvyagin AV (2022). Flash drug release from nanoparticles accumulated in the targeted blood vessels facilitates the tumour treatment. <i>Nat Commun</i>	17,69	3,52
Wu Y, Cui Z, Huang YH, de Veer SJ, Aralov AV , Guo Z, Moradi SV, Hinton AO, Deuis JR, Guo S, Chen KE, Collins BM, Vetter I, Herzig V, Jones A, Cooper MA, King GF, Craik DJ, Alexandrov K, Mureev S (2022). Towards a generic prototyping approach for therapeutically-relevant peptides and proteins in a cell-free translation system. <i>Nat Commun</i>	17,69	1,00
Kostyuk AI , Tossounian MA, Panova AS , Thauvin M, Raevskii RI , Ezeriņa D, Wahni K, Van Molle I, Sergeeva AD , Vertommen D, Gorokhovatsky AY , Baranov MS , Vriza S, Messens J, Bilan DS , Belousov VV (2022). Hypocrates is a genetically encoded fluorescent biosensor for (pseudo)hypohalous acids and their derivatives. <i>Nat Commun</i>	17,69	5,31
Ehrlich H, Luczak M, Ziganshin R , Mikšik I, Wysokowski M, Simon P, Baranowska-Bosiacka I, Kupnicka P, Ereskovsky A, Galli R, Dyshlovoy S, Fischer J, Tabachnick KR, Petrenko I, Jesionowski T, Lubkowska A, Figlerowicz M, Ivanenko VN, Summers AP (2022). Arrested in Glass: Actin within Sophisticated Architectures of Biosilica in Sponges. <i>Adv Sci (Weinh)</i>	17,52	1,05
Chernyshev VS, Chuprov-Netochin RN, Tsydenzhapova E, Svirshchevskaya EV , Poltavtseva RA , Merdalimova A, Yashchenok A, Keshelava A, Sorokin K, Keshelava V, Sukhikh GT, Gorin D, Leonov S, Skliar M (2022). Asymmetric depth-filtration: A versatile and scalable method for high-yield isolation of extracellular vesicles with low contamination. <i>J Extracell Vesicles</i>	17,34	1,43
Zelepukin IV , Mashkovich EA, Lipey NA, Popov AA, Shipunova VO , Griaznova OY , Deryabin MS, Kurin VV, Nikitin PI, Kabashin AV, Bakunov MI, Deyev SM , Zvyagin AV (2022). Direct photoacoustic measurement of silicon nanoparticle degradation promoted by a polymer coating. <i>Chem Eng J</i>	16,74	2,36
Ringaci A, Yaremenko AV , Shevchenko KG, Zvereva SD, Nikitin MP (2021). Metal-organic frameworks for simultaneous gene and small molecule delivery in vitro and in vivo. <i>Chem Eng J</i>	16,74	2,00

СТАТЬИ с ИФ>9	ИФ	КБПР
Polak D, Vollmann U, Grilo J, Bogdanov IV , Aglas L, Ovchinnikova TV , Ferreira F, Bohle B (2022). Bet v 1-independent sensitization to major allergens in Fagales pollen: evidence at the T cell level. <i>Allergy</i>	14,71	5,00
Chen LC, Nersisyan S, Wu CJ, Chang CM, Tonevitsky A , Guo CL, Chang WC (2022). On the peptide binding affinity changes in population-specific HLA repertoires to the SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron. <i>J Autoimmun</i>	14,51	1,43
Fell CW, Hagelkruys A, Cicvaric A, Horrer M, Liu L, Li JSS, Stadlmann J, Polyansky AA , Mereiter S, Tejada MA, Kokotović T, Achuta VS, Scaramuzza A, Twyman KA, Morrow MM, Juusola J, Yan H, Wang J, Burmeister M, Choudhury B, Andersen TL, Wirnsberger G, Holmskov U, Perrimon N, Žagrović B, Monje FJ, Moeller JB, Penninger JM, Nagy V (2022). FIBCD1 is an endocytic GAG receptor associated with a novel neurodevelopmental disorder. <i>EMBO Mol Med</i>	14,26	0,34
Wang T, Li F, Lu Q, Wu G, Jiang Z, Liu S, Habden X, Razumova EA, Osterman IA, Sergiev PV , Dontsova OA , Hu X, You X, Sun C (2021). Diversity, novelty, antimicrobial activity, and new antibiotics of cultivable endophytic actinobacteria isolated from psammophytes collected from Taklamakan Desert. <i>J Pharm Anal</i>	14,03	0,48
Hoehne MN, Jacobs LJHC, Lapacz KJ, Calabrese G, Murschall LM, Marker T, Kaul H, Trifunovic A, Morgan B, Fricker M, Belousov VV , Riemer J (2022). Spatial and temporal control of mitochondrial H ₂ O ₂ release in intact human cells. <i>EMBO J</i>	14,01	0,42
Buckley PR, Lee CH, Ma R, Woodhouse I, Woo J, Tsvetkov VO , Shcherbinin DS, Antanaviciute A, Shughay M , Rei M, Simmons A, Koohy H (2022). Evaluating performance of existing computational models in predicting CD8+ T cell pathogenic epitopes and cancer neoantigens. <i>Brief Bioinform</i>	13,99	1,67
Orlov EE , Nesterenko AM , Korotkova DD , Parshina EA , Martynova NY , Zaraisky AG (2022). Targeted search for scaling genes reveals matrix metalloproteinase 3 as a scaler of the dorsal-ventral pattern in <i>Xenopus laevis</i> embryos. <i>Dev Cell</i>	13,42	13,33
Ye K, Li F, Wang R, Cen T, Liu S, Zhao Z, Li R, Xu L, Zhang G, Xu Z, Deng L, Li L, Wang W, Stepanov A , Wan Y, Guo Y, Li Y, Wang Y, Tian Y, Gabibov AG , Yan Y, Zhang H (2022). An armed oncolytic virus enhances the efficacy of tumor-infiltrating lymphocyte therapy by converting tumors to artificial antigen-presenting cells in situ. <i>Mol Ther</i>	12,91	1,82
Stepanov AV , Kalinin RS , Shipunova VO , Zhang D, Xie J, Rubtsov YP , Ukrainskaya VM , Schulga A , Konovalova EV , Volkov DV , Yaroshevich IA , Moysenovich AM , Belogurov AA , Zhang H, Telegin GB , Chernov AS , Maschan MA, Terekhov SS , Wu P, Deyev SM , Lerner RA , Gabibov AG , Altman S (2022). Switchable targeting of solid tumors by BsCAR T cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>	12,78	11,30
Lebedin M , Foglierini M, Khorkova S, Vázquez García C, Ratswohl C, Davydov AN, Turchaninova MA , Daubenberger C, Chudakov DM , Lanzavecchia A, de la Rosa K (2022). Different classes of genomic inserts contribute to human antibody diversity. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>	12,78	2,73
Mamontov V, Martynov A, Morozova N, Bukatin A , Staroverov DB , Lukyanov KA , Ispolatov Y, Semenova E, Severinov K (2022). Persistence of plasmids targeted by CRISPR interference in bacterial populations. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 119 (15), e2114905119.	12,78	3,33
Ringaci A, Shevchenko KG, Zelepukin IV , Popova AV, Nikitin MP (2022). Phage-mimicking nanoagents for rapid depolymerase specificity screening against multidrug resistant bacteria. <i>Biosens Bioelectron</i>	12,55	4,00
Kalinovsky DV , Kibardin AV, Kholodenko IV , Svirshchevskaya EV , Doronin II , Konovalova MV , Grechikhina MV , Rozov FN, Larin SS, Deyev SM , Kholodenko RV (2022). Therapeutic efficacy of antibody-drug conjugates targeting GD2-positive tumors. <i>J Immunother Cancer</i>	12,47	10,00

СТАТЬИ с ИФ>9	ИФ	КБПР
Dyugay IA, Lukyanov DK, Turchaninova MA, Serebrovskaya EO, Bryushkova EA, Zaretsky AR, Khalmurzaev O, Matveev VB, Shugay M, Shelyakin PV, Chudakov DM (2022). Accounting for B-cell behavior and sampling bias predicts anti-PD-L1 response in bladder cancer. <i>Cancer Immunol Res</i>	12,02	7,58
Zelepukin IV, Ivanov IN, Mirkasymov AB, Shevchenko KG, Popov AA, Prasad PN, Kabashin AV, Deyev SM (2022). Polymer-coated BiOCl nanosheets for safe and regioselective gastrointestinal X-ray imaging. <i>J Control Release</i>	11,47	6,25
Vitobello A, Mazel B, Lelianova VG, Zangrandi A, Petitto E, Suckling J, Salpietro V, Meyer R, Elbracht M, Kurth I, Eggermann T, Benlaouer O, Lall G, Tonevitsky AG, Scott DA, Chan KM, Rosenfeld JA, Nambot S, Safraou H, Bruel AL, Denommé-Pichon AS, Tran Mau-Them F, Philippe C, Duffourd Y, Guo H, Petersen AK, Granger L, Crunk A, Bayat A, Striano P, Zara F, Scala M, Thomas Q, Delahaye A, de Sainte Agathe JM, Buratti J, Kozlov SV, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Ushkaryov Y (2022). ADGRL1 haploinsufficiency causes a variable spectrum of neurodevelopmental disorders in humans and alters synaptic activity and behavior in a mouse model. <i>Am J Hum Genet</i>	11,04	0,25
Turovsky EA, Golovicheva VV, Varlamova EG, Danilina TI, Goryunov KV, Shevtsova YA, Pevzner IB, Zorova LD, Babenko VA, Evtushenko EA, Zharikova AA, Khutornenko AA, Kovalchuk SI, Plotnikov EY, Zorov DB, Sukhikh GT, Silachev DN (2022). Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles afford neuroprotection by modulating PI3K/AKT pathway and calcium oscillations. <i>Int J Biol Sci</i>	10,75	1,18
Lunkov AP, Shagdarova BTS, Lyalina TS, Dubinnyi MA, Karpova NV, Lopatin SA, Ilina AV, Varlamov VP (2022). Simple method for ultrasound assisted «click» modification of azido-chitosan derivatives by CuAAC. <i>Carbohydr Polym</i>	10,72	1,25
Titov A, Shaykhutdinova R, Shcherbakova OV, Serdyuk YV, Sheetikov SA, Zornikova KV, Maleeva AV, Khmelevskaya A, Dianov DV, Shakirova NT, Malko DB, Shkurnikov M, Nersisyan S, Tonevitsky A, Khamaganova E, Ershov AV, Osipova EY, Nikolaev RV, Pershin DE, Vedmedskia VA, Maschan M, Ginanova VR, Efimov GA (2022). Immunogenic epitope panel for accurate detection of non-cross-reactive T cell response to SARS-CoV-2. <i>JCI Insight</i>	9,48	1,30
Yaremenko AV, Zelepukin IV, Ivanov IN, Melikov RO, Pechnikova NA, Dzhililova DS, Mirkasymov AB, Bragina VA, Nikitin MP, Deyev SM, Nikitin PI (2022). Influence of magnetic nanoparticle biotransformation on contrasting efficiency and iron metabolism. <i>J Nanobiotechnology</i>	9,43	4,85
Grafskaia EN, Pavlova ER, Latsis IA, Malakhova MV, Ivchenkov DV, Bashkirov PV, Kot EF, Mineev KS, Arseniev AS, Klinov DV, Lazarev VN (2022). Non-toxic antimicrobial peptide Hm-AMP2 from leech metagenome proteins identified by the gradient-boosting approach. <i>Mater Des</i>	9,42	3,64
Zhdanov AV, Golubeva AV, Yordanova MM, Andreev DE, Ventura-Silva AP, Schellekens H, Baranov PV, Cryan JF, Papkovsky DB (2022). Ghrelin rapidly elevates protein synthesis in vitro by employing the rpS6K-eEF2K-eEF2 signalling axis. <i>Cell Mol Life Sci</i>	9,21	1,11
Chetverina D, Vorobyeva NE, Mazina MY, Fab LV, Lomaev D, Golovnina A, Mogila V, Georgiev P, Ziganshin RH, Erokhin M (2022). Comparative interactome analysis of the PRE DNA-binding factors: purification of the Combgap-, Zeste-, Psq-, and Adf1-associated proteins. <i>Cell Mol Life Sci</i>	9,21	2,00
Rudenko N, Karatovskaya A, Zamyatina A, Shepelyakovskaya A, Semushina S, Brovko F, Shpirt A, Torgov V, Kolotyrykina N, Zinin A, Kasimova A, Perepelov A, Shneider M, Knirel Y (2022). Immune Response to Conjugates of Fragments of the Type K9 Capsular Polysaccharide of Acinetobacter baumannii with Carrier Proteins. <i>Microbiol Spectr</i>	9,04	10,00
Arbatsky NP, Kasimova AA, Shashkov AS, Shneider MM, Popova AV, Shagin DA, Shelenkov AA, Mikhailova YV, Yanushevich YG, Hall RM, Knirel YA, Kenyon JJ (2022). Involvement of a Phage-Encoded Wzy Protein in the Polymerization of K127 Units To Form the Capsular Polysaccharide of Acinetobacter baumannii Isolate 36-1454. <i>Microbiol Spectr</i>	9,04	0,83

