



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ИТОГИ ВЫПОЛНЕНИЯ НИР В 2018 ГОДУ

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ





ОТДЕЛЫ ИБХ РАН

Отдел пептидно-белковых технологий (В.Т. Иванов)

Отдел иммунологии (Р.В. Петров)

Отдел структурной биологии (А.С. Арсеньев)

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

Отдел молекулярной нейроиммунной сигнализации (В.И. Цетлин)

Отдел биоинженерии (М.П. Кирпичников)

Отдел молекулярной нейробиологии (А.В. Семьянов)

Отдел молекулярной биологии и биотехнологии растений (С.К. Завриев)

Отдел химической биологии гликанов и липидов (Н.В. Бовин)

Отдел биомолекулярной химии (И.В. Ямпольский)

Отдел биоматериалов и бионанотехнологий (В.А. Олейников)

Отдел геномики адаптивного иммунитета (Д.М. Чудаков)

Отдел функционирования живых систем (О.А. Донцова)

Отдел биоинженерии ФИБХ (А.И. Мирошников)

Отдел метаболизма и редокс-биологии (В.В. Белоусов)

Отдел биологических испытаний (ФИБХ) (А.Н. Мурашев)

- Отдел «Учебно-научный центр» (Т.В. Овчинникова)
- Лаборатория биотехнологии (А.И. Мирошников)
- Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза (А.Г. Зарайский)
- Группа кросс-сшивающих ферментов (Н.Б. Пестов)
- Лаборатория изотопных методов анализа (Ю.С. Скоблов)

**16 отделов включают
70 лабораторий и групп**

ОТДЕЛ ПЕПТИДНО-БЕЛКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (академик В.Т. Иванов) ИФ 112



ЛАБОРАТОРИЯ БИОКАТАЛИЗА (А.Г. ГАБИБОВ) ИФ 62

ЛАБОРАТОРИЯ КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ РЕЦЕПТОРОВ (А.Г. ПЕТРЕНКО) ИФ 6

ЛАБОРАТОРИЯ БИОФАРМАЦЕВТИКИ (В.И. ДЕЙГИН) ИФ 11

ЛАБОРАТОРИЯ БЕЛКОВ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ (В.М. ЛИПКИН) ИФ 17

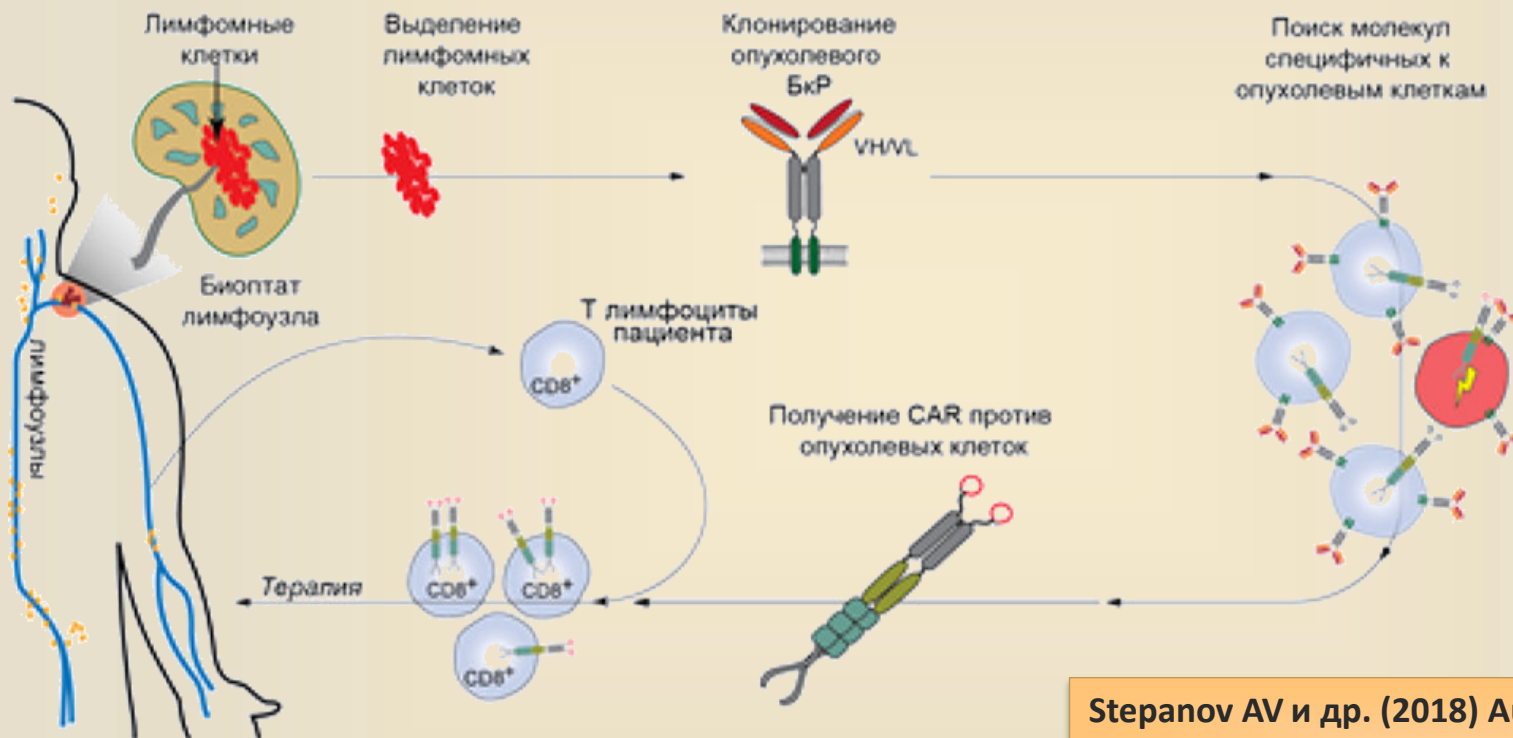
ЛАБОРАТОРИЯ ХИМИИ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ (И.В. СМИРНОВ) ИФ 36

ЛАБОРАТОРИЯ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОПОЛИМЕРОВ (В.З. ПЛЕТНЕВ)
ИФ 4

ГРУППА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ (И.Е. ДЕЕВ) ИФ 13

ГРУППА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ (Е.И. ФРОЛОВА)
ИФ 0

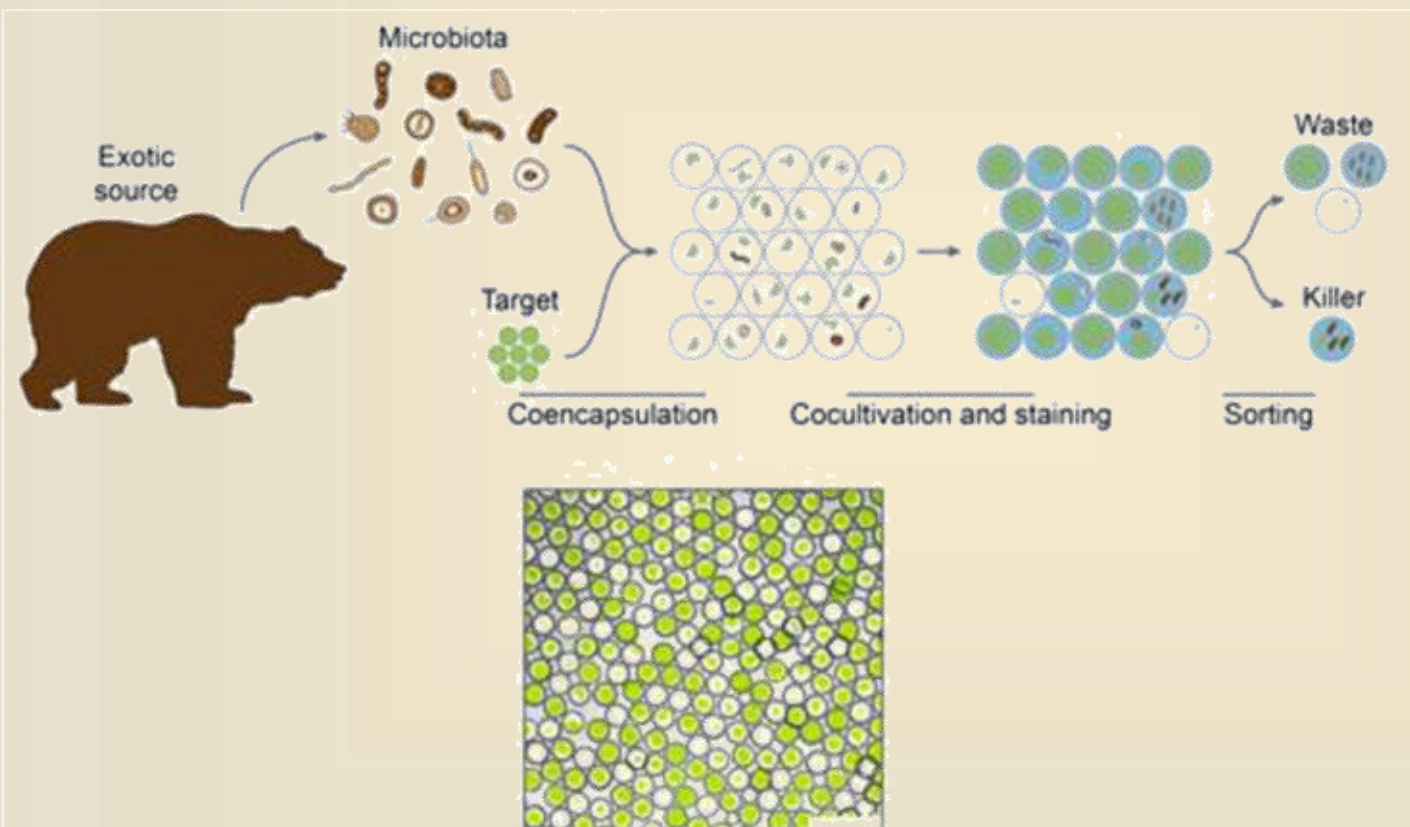
ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ (выявление уникального лиганда лимфомы позволяет уничтожать только опухолевые В-клетки)



Stepanov AV и др. (2018) Autocrine-based selection of ligands for personalized CAR-T therapy of lymphoma. *Sci Adv* IF 11.5

С помощью методов комбинаторной химии и биологии создана система скрининга В-клеточных рецепторов пациентов с онкозаболеваниями. Создана технология получения персонализированных химерных антигенных рецепторов для борьбы с лимфомами.

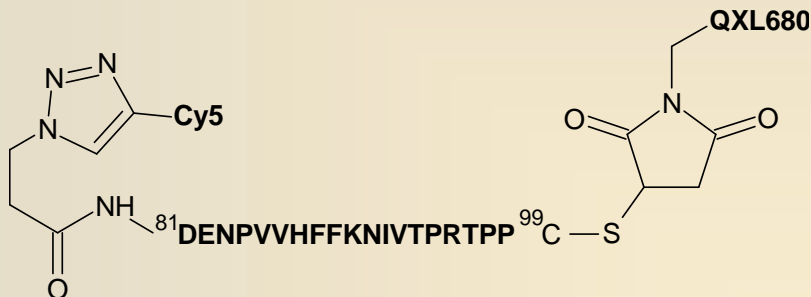
МИКРОБИОТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ СИБИРСКОГО МЕДВЕДЯ КАК ИСТОЧНИК НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ



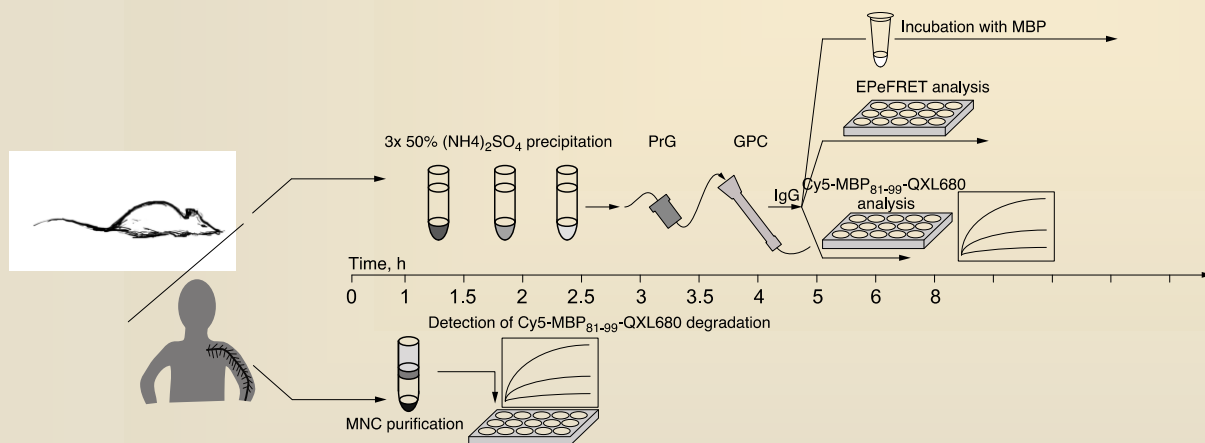
Предложен путь поиска новых антибиотиков с помощью микрофлюидных скрининговых технологий. Установлен путь биосинтеза нового антибиотика амикумацина. Найдены ферменты, специфическая киназа и фосфатаза, ответственные за инактивацию и активацию данного антибиотика.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР АКТИВНОЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

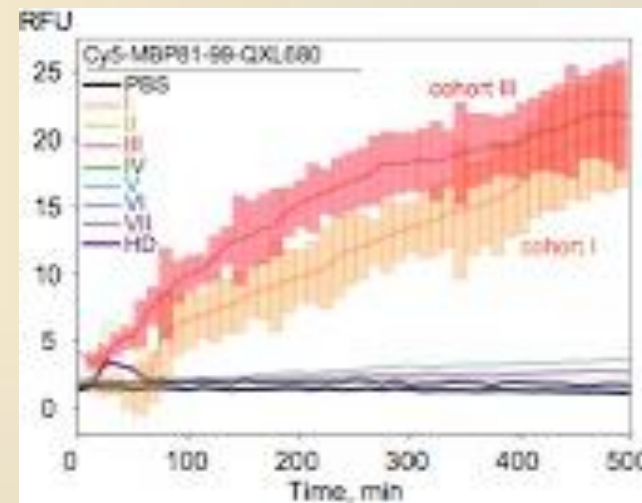
Создание субстрата Cy5-ОБМ₈₁₋₉₉-QXL680



Потенциальная возможность сокращения времени анализа с использованием разработанного субстрата Cy5-ОБМ₈₁₋₉₉-QXL680



Определение активной прогрессирующей формы РС по наличию гидролизующей активности очищенных IgG по отношению к субстрату Cy5-ОБМ₈₁₋₉₉-QXL680



НОВАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СИНТЕЗА ПЕРОРАЛЬНО АКТИВНЫХ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИКЕТОПИПЕРАЗИНОВ

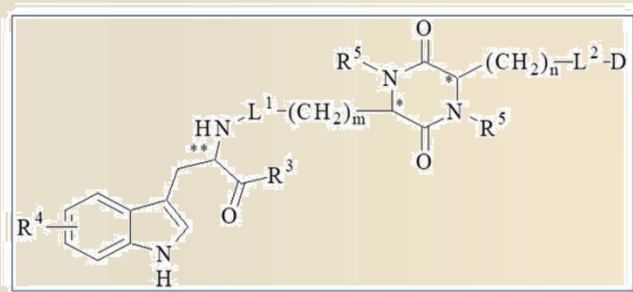


Рис. 1. Производные замещенных дикетопиперазинов семейства Glu-Trp-пептидов.

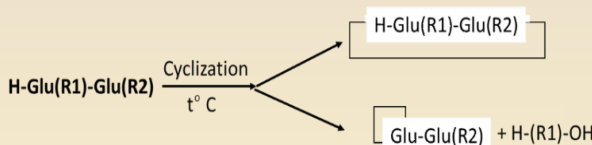


Рис. 2. Новая побочная реакция лактомизации альфа и гамма-глутамил-пептидов. Открыта при получении производных 2,5 дикетопиперазинов общей формулы H-Glu(R1)-Glu(R2)-OH

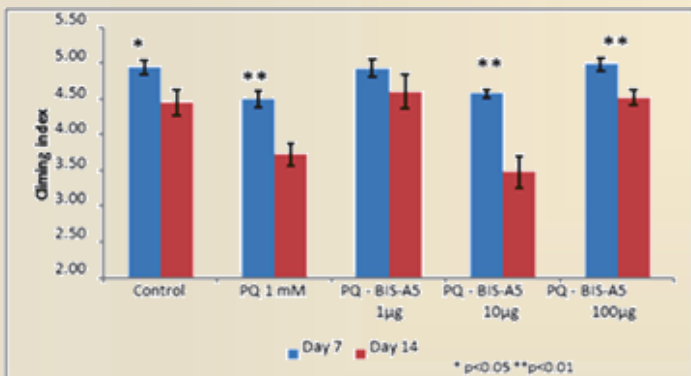


Рис. 3. Результаты экспериментального воздействия циклопептида на мух *Drosophila*.

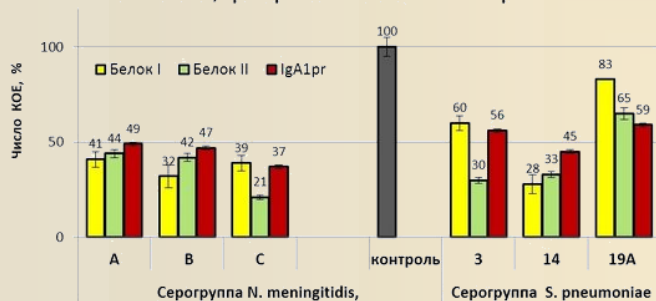
Создана новая платформа синтетических пептидомиметиков, основанная на разветвленных производных 2,5- дикетопиперазинов со встроенными пептидными линкерами, расширяющими спектр получаемых биологически активных соединений (рис. 1). Открыта новая побочная реакция лактомизации альфа- и гамма-глутамил-пептидов (рис. 2).

Получена библиотека циклопептидов, влияющих на начальные этапы нейропоза. В моделях *in vitro* на модифицированных клетках нейробластомы человека (MC-65 cells) и *in vivo* на трансгенных плодовых мушках *Drosophila melanogaster* идентифицированы соединения, способные останавливать развитие болезни Паркинсона с последующим полноценным восстановлением функций полета насекомых (рис. 3). Выделены лидерные соединения для создания новых лекарственных нейропротекторов пептидной природы.

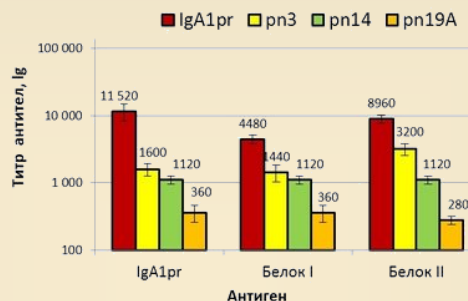
Deigin V., Ksenofontova O., Yatskin O., Kublitsky V., Shmygarev V., Abramovich R., Dubinnyi M., Ivanov V. (2018). Novel side reaction accompanying cyclization of the linear Glu(R1)-Glu(R2) dipeptides via lactamization of the Glu(R1) residue. *Journal of Peptide Science*. 2018. - e3074. - P. 1-4. - DOI: 10.1002 / psc.3074 IF 1.969

РАЗРАБОТКА МОНОКОМПОНЕНТНОЙ ПОЛИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ БАКТЕРИЯМИ, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ IgA1 ПРОТЕАЗУ

1) Уровень бактериемии у мышей, иммунизированных рекомбинантными белками на основе IgA1 протеазы менингококка, при заражении патогенными микробами



2) Уровень антител к рекомбинантным белкам IgA1 протеазы менингококка у кроликов, иммунизированных S. pneumoniae



3) Пассивная защита мышей от заражения N. meningitidis серогруппы В, сыворотками животных, иммунизированных S. pneumoniae



1. Kotelnikova OV и др. (2018) Peculiarities of the Formation of Antimeningococcus Immunity in Mice Immunized with Fragments of *N. meningitidis* IgA1 Protease. *Bull Exp Biol Med* **IF 0.546**

2. Zinchenko AA и др. (2018) Immunogenic and Protective Properties of *Neisseria meningitidis* IgA1 Protease and of Its Truncated Fragments. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **IF 0.838**

Полученные данные позволяют заключить, что на основе белков I и II может быть создана монокомпонентная поливалентная вакцина для профилактики заболеваний, вызванных бактериями, общим фактором вирулентности которых является IgA1 протеаза: *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. sanguis*, *S. oralis* и др.

В практике мирового здравоохранения аналогов такой вакцины не существует.

Впервые показана способность рекомбинантной IgA1-протеазы *N. meningitidis* серогруппы В и созданных нами химерных рекомбинантных белков, состоящих из трёх (I) или двух (II) соединенных между собой фрагментов из различных участков первичной структуры фермента, защищать иммунизированных ими животных от смертельной дозы менингококковых и некоторых пневмококковых штаммов микробов. Снижение уровня бактериемии (число КОЕ, %) зависело от структуры соединения и штамма возбудителя (рис.1).

Впервые в сыворотках кроликов, иммунизированных инактивированными микробными клетками *S. pneumoniae* различных серотипов, были обнаружены антитела к IgA1-протеазе *N. meningitidis* и белкам I и II (рис.2). На модели пассивной защиты животных было показано, что сыворотки этих кроликов способны защищать животных от заражения менингококками серогруппы В, что свидетельствует о возможности возникновения перекрестного иммунитета при пневмококковой и менингококковой инфекциях (рис. 3).

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗЕЛЕННОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА WasCFP

Методом рентгеноструктурного анализа установлена пространственная структура рН зависимого зеленого флуоресцентного белка WasCFP с хромофором на основе Trp при экстремально низком значении рН 2.0 с разрешением 1.3Å (ранее нами были установлены структуры при рН 10.0, 8.0 и 5.5). Показано, что последовательное изменение рН с 10.0 до 2.0 сопровождается плавными изменениями спектральных свойств коррелирующими с синхронными изменениями конформаций боковых цепей остатков в области хромофора. Влияние взаимодействия хромофора с ключевыми аминокислотными остатками из ближайшего окружения исследовано методом квантовой химии.

Pletneva NV и др. (2018) Crystal Structure of the pH-Dependent Green Fluorescent Protein WasCFP with a Tryptophan-Based Chromophore at an Extremely Low pH of 2.0. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **IF 0.838**

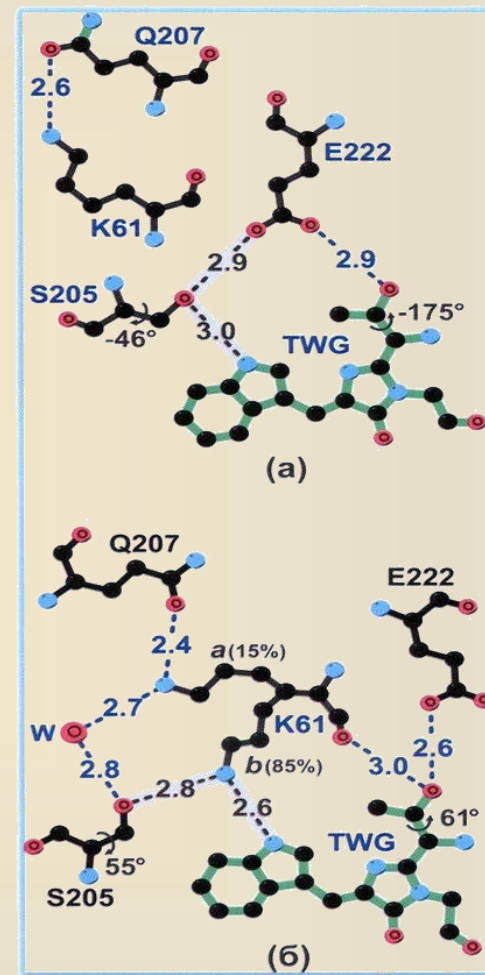


Рис. Изменения конформационных состояний боковых цепей остатков WasCFP из ближайшего окружения хромофора при вариации рН от 10.0 (а) до рН 2.0 (б).

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗ ALOCASIN ИЗ КОРНЕВИЩА ALOCASIA

Пространственная структура β -структурного белка Alocasin из корней растения *Alocasia* установлена методом рентгеноструктурного анализа при разрешении 2.5Å. Alocasin проявляет сильную ингибиторную активность по отношению к трипсину и химотрипсину, а также к кишечной протеазе комара *Aedes aegypti* и в, этой связи, представляет интерес в качестве перспективного средства для борьбы с комарами.

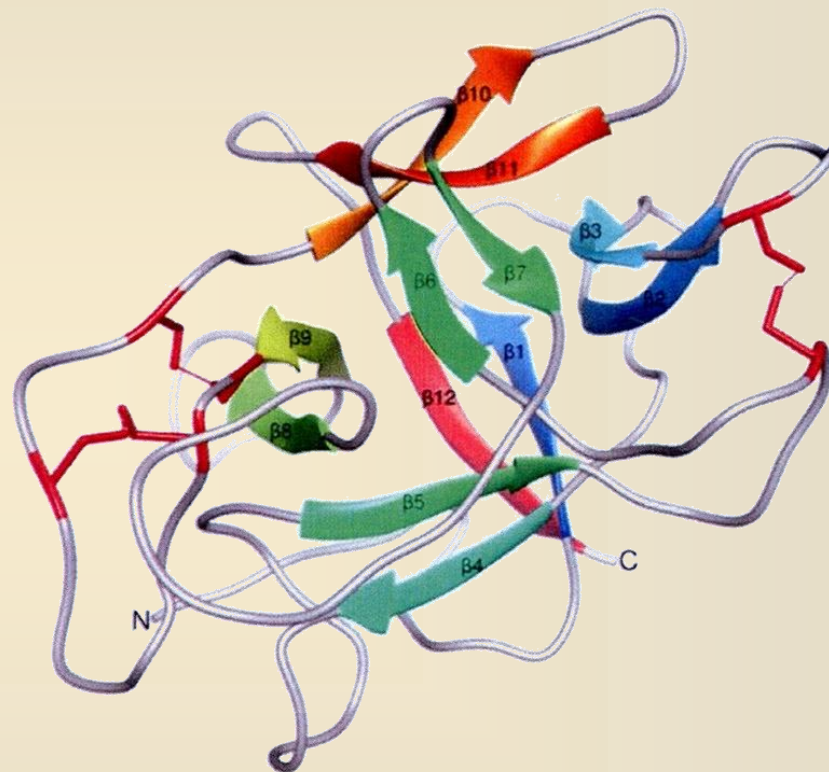
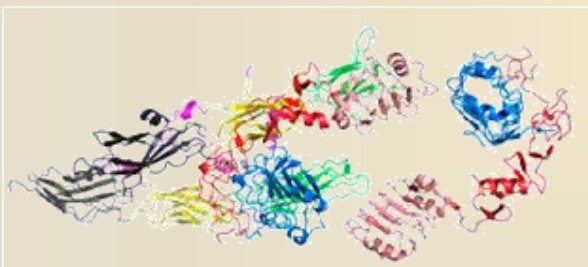
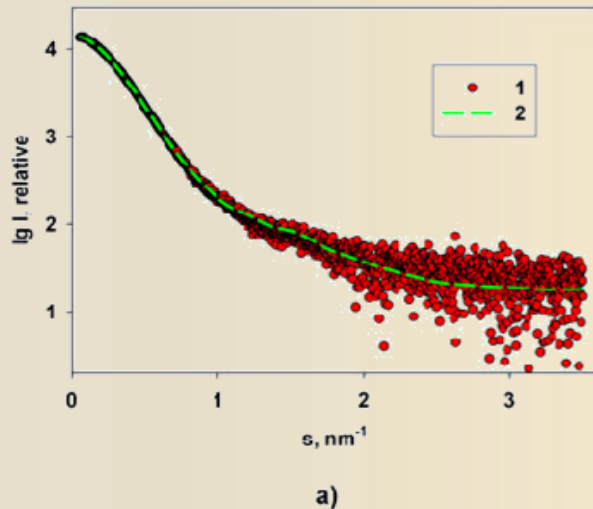


Рис. Пространственная организация белка Alocasin.

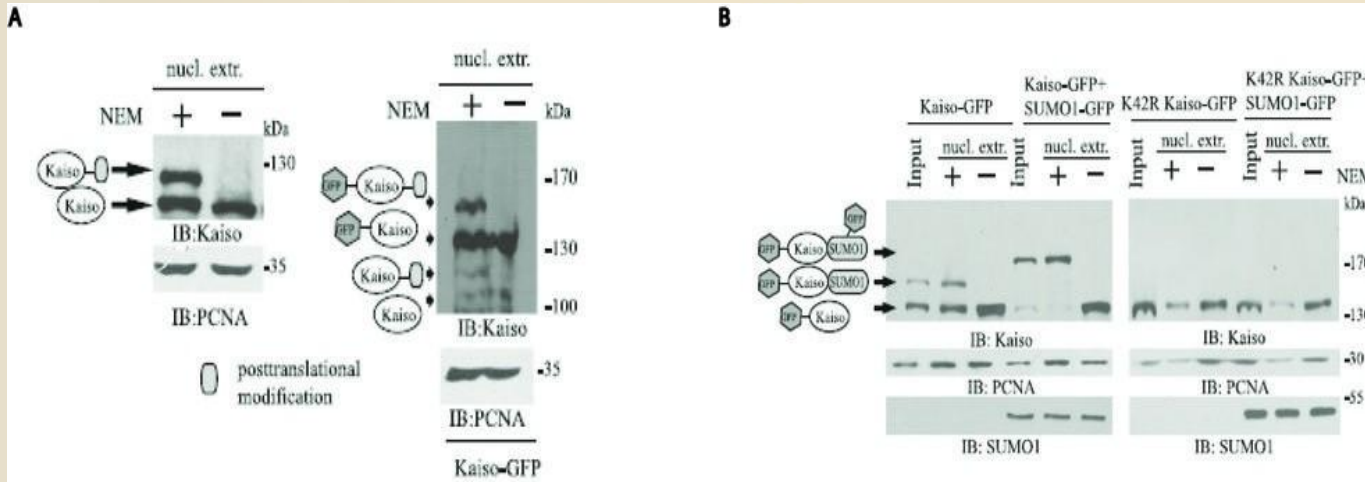
ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЧАСТИ РЕЦЕПТОРА IRR МЕТОДОМ МАЛОУГОЛЬНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО РАССЕЙНИЯ И АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИЕЙ



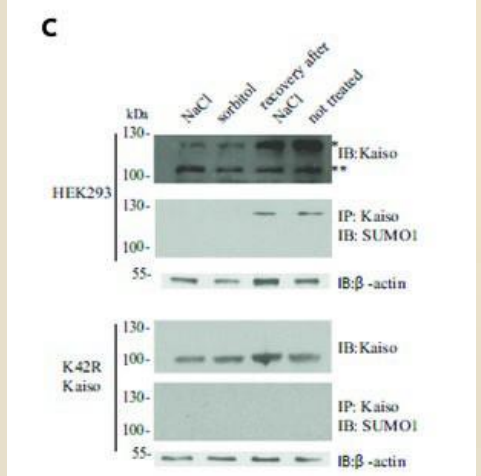
b)

- Активация IRR может быть достигнута за счет увеличения внеклеточного значения pH. Поскольку активация IRR определяется его внеклеточной частью (эктодоменом), очистка и изучение структуры эктодомена IRR (ectoIRR) представляет особый интерес для понимания фундаментальной основы механизма щелочной чувствительности. Эта работа посвящена определению возможных конформационных перестроек в эктодомене IRR, вызванных изменением pH, с использованием малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (SAXS). SAXS является особенно полезным инструментом для исследования некристаллизующихся белков, структурной организации многодоменных белков и позволяет моделировать структуру из субъединиц, для которых доступны кристаллические структуры или другие модели составляющих доменов.
- Из данных, полученных в экспериментах SAXS, можно сделать вывод, что белок (растворимый IRR-эктодомен) в растворе существует в виде димера, имеющего молекулярную массу, близкую к той, которая рассчитана из аминокислотной последовательности с вкладом гликозилирования, но мы не смогли найти существенные различия в рассеянии рентгеновских лучей между pH 7,0 и pH 9,0.
- Чтобы получить подробную структурную организацию ectoIRR, мы использовали гибридное моделирование с помощью программного обеспечения CORAL. Доступная рентгеновская кристаллическая структура с высоким разрешением эктодомена рецептора инсулина как ближайшего гомолога IRR была разделена на отдельные поддомены. Всего в CORAL смоделированы две полипептидные цепи (димер ectoIRR) и затем выполнен поиск оптимальных положений и ориентации жестких поддоменов. Моделирование дает хорошее соответствие с $\chi^2=1.3$, что подтверждает, что выбранная схема моделирования с двумя доменами на цепочку была адекватной.
- Данные, полученные с помощью атомно-силовой микроскопии (AFM), также хорошо согласуются с результатами структурного анализа SAXS. Эксперименты AFM эктодомена IRR, адсорбированного на поверхности атомарно-плоской слюды, показали структуру, аналогичную структуре, наблюдаемой SAXS, без существенных различий между pH 7,0 и pH 9,0.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ KAISO



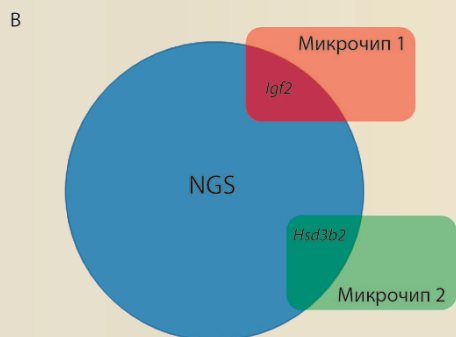
Zhenilo S и др. (2018) DeSUMOylation switches Kaiso from activator to repressor upon hyperosmotic stress. *Cell Death Differ* IF 8.0



Данное совместное исследование с лабораторией профессора Егора Прохорчука (ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН) позволило пролить свет на роль посттрансляционных модификаций метил-чувствительного фактора транскрипции Kaiso. Мы нашли, что Kaiso существует в основном как моносумоилированный белок, то есть связан с одной молекулой SUMO. Однако, если клетки, экспрессирующие этот белок, подвергаются гиперосмотическому стрессу, то мы неожиданно обнаружили, что Kaiso быстро теряет эту модификацию (deSUMOylation). Мы показали, что потеря модификации SUMO является обратимой, так как снятие осмотического давления возвращает Kaiso почти полностью SUMO модифицируемую форму. Затем, используя точечный мутагенез, мы смогли картировать место модификации в этом белке, и это оказался лизин в 42 позиции.

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ПОЧКАХ МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНУ *insrr*

| А | | | Б | | |
|---------------|-------------------|-------------|---------------|-------------------|----------|
| Название гена | Уровень изменения | padj | Название гена | Уровень изменения | |
| Rps3a1 | 0,01867612 | 2,73354E-85 | Abhd1 | 12,28481013 | Повтор 1 |
| Igf2 | 5,700885828 | 4,13583E-28 | Cfd | 8,090566038 | |
| Hsd3b2 | 4,176351018 | 5,35625E-21 | Igf2 | 5,11024735 | |
| Hsd3b3 | 0,193454603 | 2,45355E-19 | Ttr | 0,203267067 | |
| Fgb | 0,038463852 | 2,75813E-14 | 1190020J12RIK | 0,261113056 | Повтор 2 |
| Vcan | 5,076688015 | 7,11973E-13 | Abhd1 | 0,15282518 | |
| Wnt9b | 3,460846475 | 6,01796E-12 | Bcat1 | 0,172297297 | |
| Tnn | 2,977431403 | 8,58018E-11 | Cbr3 | 5,967184801 | |
| Hist1h2al | 83,46907117 | 1,22775E-09 | Syp24a1 | 3,186516854 | |
| Gm15264 | 12,58590045 | 2,83852E-08 | Hsd3b2 | 7,086387435 | |
| 9130409J20Rik | 3,725473022 | 3,98268E-08 | Osta | 2,717498875 | |
| Muc1 | 2,532981061 | 6,20437E-08 | Slc2a2 | 0,249299196 | |
| Fgg | 0,253288719 | 2,85043E-07 | | | |
| Emilin2 | 3,631749207 | 9,50544E-07 | | | |
| Muc20 | 3,159811148 | 2,08857E-06 | | | |
| Aqp2 | 2,406416198 | 3,15794E-06 | | | |
| Ndrp4 | 3,550078616 | 8,03291E-06 | | | |
| Spidr | 2,231719839 | 6,82895E-05 | | | |
| Calml3 | 5,384265575 | 8,83261E-05 | | | |
| Slc26a4 | 0,488082704 | 0,000222273 | | | |



Рецептор, подобный инсулиновому рецептору (insulin receptor-related receptor, IRR), – это «сиротская» рецепторная тирозинкиназа, которая принадлежит к мини-семейству рецептора инсулина, включающему два его гомолога: рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR) и рецептор инсулина (IR). Биохимический анализ показал, что активация IRR гидроксил-анионом аналогична активации рецептора лигандом и определяется структурой внеклеточного домена IRR. IRR обнаруживается в отдельных популяциях клеток почек, желудка, поджелудочной железы, а также в части симпатических и холинергических нейронов. Наибольшее количество IRR выявлено в почках, где он обнаруживается лишь в бета- вставочных клетках – субпопуляции эпителиальных клеток, выстилающих дистальные каналцы. Для выявления конкретных молекулярных и клеточных механизмов функционирования IRR в почках и с целью выявления роли IRR в регуляции работы почек в живом организме нами был проведен сравнительный анализ транскриптомов из почек мышей дикого типа и мышей, нокаутных по гену *insrr*. Достоверное изменение (увеличение экспрессии более чем в 1.5 раза в нокаутных животных) было выявлено для транскриптов двух генов *hsd3b2* и *igf2*. Полученные результаты позволяют предположить, что линия IRR-нокаутных мышей может найти применение в качестве животной модели для изучения роли этих генов в почках.

ОТДЕЛ ПЕПТИДНО-БЕЛКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (академик В.Т. Иванов)



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **50,5**
- Sci: **40,625**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **12**
- Q2: **5**
- REST: **21**

ИФ в 2018

- **112**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **78**
- Ind: **1,5**
- Ind(s): **1,9**



ОТДЕЛ ИММУНОЛОГИИ (академик Р.В. Петров) ИФ 122

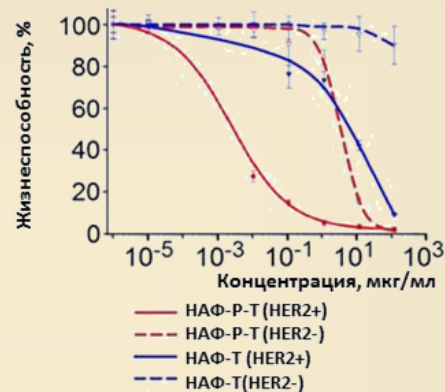
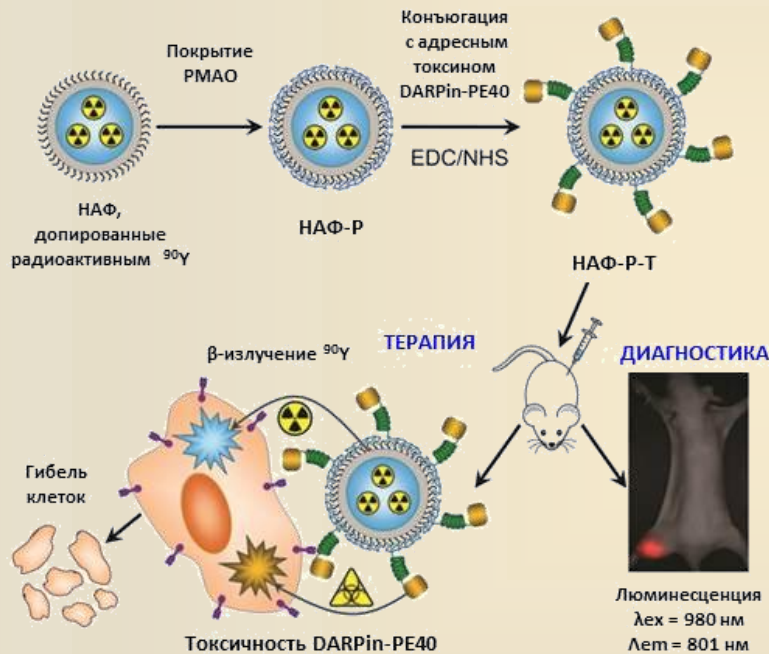
ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ИММУНОЛОГИИ (С.М. ДЕЕВ) ИФ 72

ЛАБОРАТОРИЯ КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ (А.М. САПОЖНИКОВ) ИФ 44

ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ТЕРАНОСТИКИ (В.И. МАРТЫНОВ) ИФ 4

ГРУППА ОНКОНАНОТЕХНОЛОГИИ (А.В. ЗВЯГИН) ИФ 22

ГИБРИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ РАКА НА ОСНОВЕ АНТИСТОКСОВЫХ НАНОФОСФОРОВ (НАФ), РАДИОАКТИВНОГО ИЗОТОПА (^{90}Y) И АДРЕСНОГО ТОКСИНА DARPin-PE40

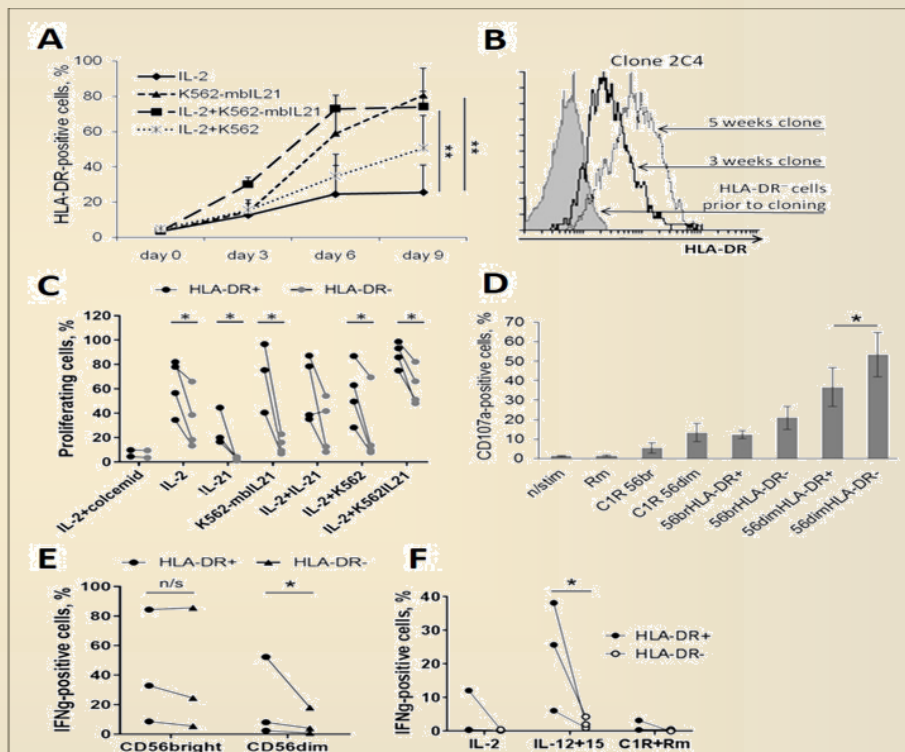


Для тераностики рака получены радиоактивные гибридные наночастицы НАФ-Р-Т, включающие антистоксовые нанофосфоры (НАФ), допированные радиоактивным изотопом иттрием-90, и фрагмент псевдомонадного экзотоксина А, снабженного искусственным адресным полипептидом DARPin, специфичным к опухолевому рецептору HER2. На мышах с привитой аденокарциномой молочной железы человека показаны высокая эффективность комбинированной терапии полученным комплексом и высокая контрастность изображения *in vitro* и *in vivo*. Показано, что синергический эффект одновременного применения радионуклида и адресного токсина с результирующим значением $IC_{50}=0.0024$ мкг/мл в 2200 раз сильнее, чем при их раздельном применении. Совместно с ННГУ им. Н.И. Лобачевского

1. Guryev EL и др. (2018) Radioactive (^{90}Y) upconversion nanoparticles conjugated with recombinant targeted toxin for synergistic nanotheranostics of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* **IF 9.504**
2. Shipunova VO и др. (2018) Versatile Platform for Nanoparticle Surface Bioengineering Based on SiO₂-Binding Peptide and Proteinaceous Barnase, Barstar Interface. *ACS Appl Mater Interfaces* **IF 8.097**
3. Shilova ON и др. (2018) Disassembling a cancer puzzle: Cell junctions and plasma membrane as targets for anticancer therapy. *J Control Release* **IF 7.877**
4. Sokolova EA и др. (2018) 3D in vitro models of tumors expressing EGFR family receptors: a potent tool for studying receptor biology and targeted drug development. *Drug Discov Today* **IF 6.848**

СУБПОПУЛЯЦИЯ HLA-DR-ПОЗИТИВНЫХ НК-КЛЕТОК ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ВЫСОКОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

С целью получения клинически значимых клонов цитотоксических лимфоцитов разработан метод экспансии НК-клеток с использованием облученных клеток K562-mbIL21, экспрессирующих мембраносвязанную форму IL-21. Охарактеризовано распределение в периферической крови и функциональные особенности НК-клеток HLA-DR+, преобладающих в популяциях НК-клеток, полученных при использовании данного метода стимуляции.



- A.** Увеличение доли HLA-DR⁺ НК-клеток в культуре в присутствии фидерных клеток K562-mbIL21
B. Появление экспрессии HLA-DR на клоне НК-клеток, полученном от сортированной HLA-DR⁻ клетки
C. Среди HLA-DR⁺ НК-клеток больше пролиферирующих клеток при любом типе стимуляции
D. У свежевыделенных клеток CD56^{dim} HLA-DR⁺ зарегистрирована повышенная антителозависимая цитотоксичность
E. Как среди свежевыделенных, так и среди полученных *in vitro* (F) HLA-DR⁺ НК-клеток доля продуцирующих IFN γ клеток выше, чем среди клеток HLA-DR⁻

ОТДЕЛ ИММУНОЛОГИИ (академик Р.В. Петров)

ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **39,65**
- Sci: **30,7**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **12**
- Q2: **10**
- REST: **21**

ИФ в 2018

- **122**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **93**
- Ind: **2,3**
- Ind(s): **3**

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

ИФ 113



ЛАБОРАТОРИЯ БИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ (А.С. АРСЕНЬЕВ) ИФ 59

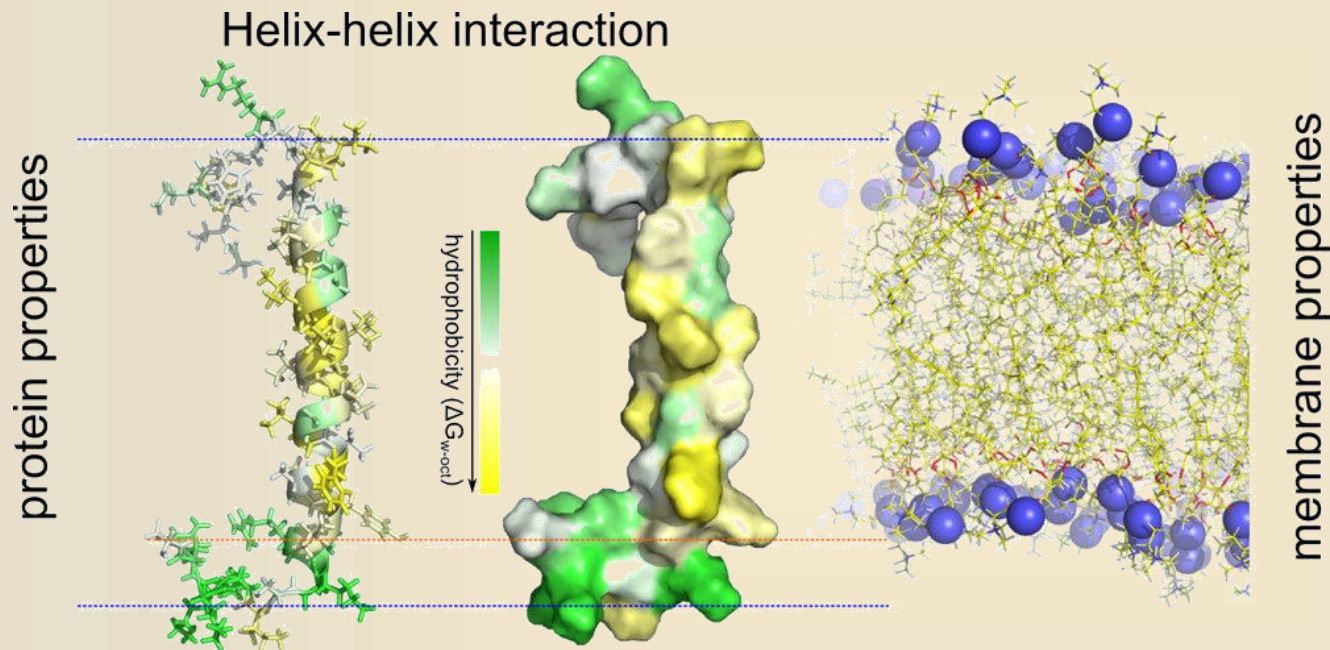
ЛАБОРАТОРИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ (Р.Г. ЕФРЕМОВ)
ИФ 32

ЛАБОРАТОРИЯ ОПТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ И СПЕКТРОСКОПИИ БИМОЛЕКУЛ
(А.В. ФЕОФАНОВ) ИФ 45

ГРУППА СТРУКТУРНОЙ БИОЛОГИИ ИОННЫХ КАНАЛОВ (З.О. ШЕНКАРЕВ) ИФ 25

ГРУППА АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ IN SILICO (А.О. ЧУГУНОВ) ИФ 4

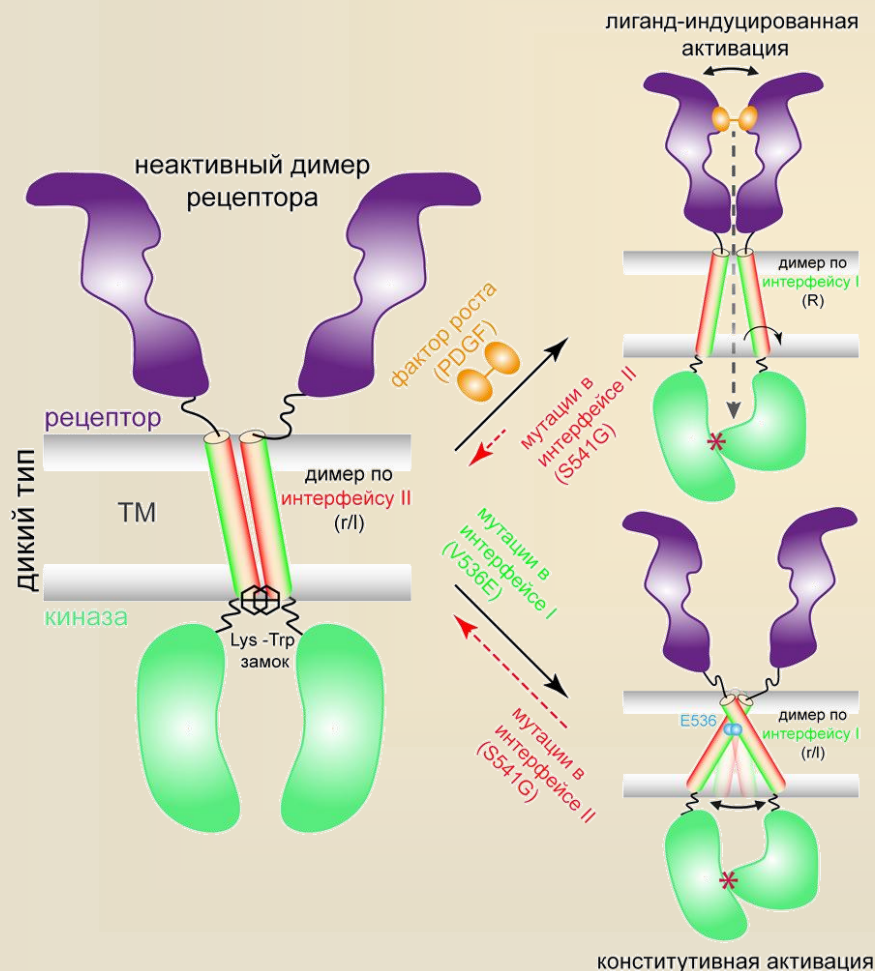
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ МЕМБРАНОПОДОБНЫХ СРЕД И ПОИСК НОВЫХ СОСТАВОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ



С использованием спектроскопии ЯМР был разработан новый метод оценки корректности структуры мембраноподобных сред на основе бицелл, основанный на детекции фазовых переходов липидов в бицеллах, а также изучены свойства фазового перехода в зависимости от параметров изучаемых смесей. В серии работ были исследованы характеристики множества различных составов бицелл, найдены среды, способные имитировать различные аспекты поведения клеточной мембраны. Разработаны новые составы, с помощью которых можно изучать мембранные белки с большими водорастворимыми доменами и отслеживать влияние состава мембраны на поведение мембранного белка.

1. Bragin PE и др. (2018) Probing the effect of membrane contents on transmembrane protein-protein interaction using solution NMR and computer simulations. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA IF* **3.438**
2. Kot EF и др. (2018) Behavior of Most Widely Spread Lipids in Isotropic Bicelles. *Langmuir IF* **3.789**
3. Kot EF и др. (2018) Phase Transitions in Small Isotropic Bicelles. *Langmuir IF* **3.789**

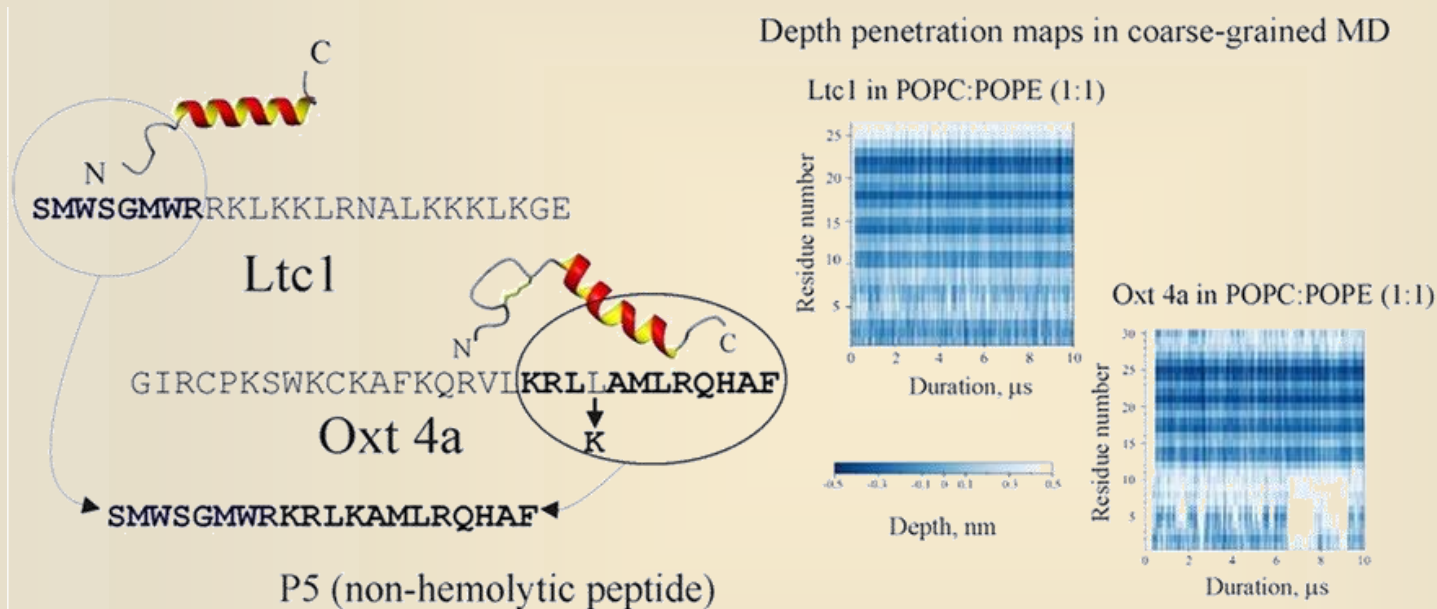
УСТАНОВЛЕН МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ КОНСТИТУТИВНОЙ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРНОЙ ТИРОЗИН-КИНАЗЫ PDGFRA, ОПОСРЕДОВАННОЙ ТРАНСМЕМБРАННЫМ ДОМЕНОМ



В сотрудничестве с экспериментальными группами проф. Ж.-Б. Демюлина (Институт Де Дюва, Брюссель Бельгия) и проф. А. С. Арсеньева (ИБХ РАН) исследован молекулярный механизм активации рецепторных тирозинкиназ, опосредованной трансмембранным (TM) доменом, на примере рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFRA) и его онкогенного мутанта V536E. Разработанная уникальная вычислительная платформа позволила просканировать все возможные позиции в TM-спирали рецептора и идентифицировать функциональные мутации для дикого типа и онкогенного мутанта, а также выявить взаимосвязь между активностью рецептора и димеризацией TM доменов по нескольким доступным участкам взаимодействия (интерфейсам). Найдены и протестированы на культуре клеток новая активирующая мутация I537D для дикого типа, а также мутация S541G, элиминирующая повышенную конститутивную активность онкогенного мутанта V536E.

Polyansky AA и др. (2019) Atomistic mechanism of the constitutive activation of PDGFRA via its transmembrane domain. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* IF 3.438

ДИЗАЙН БИОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ КОМБИНИРОВАНИЕМ МОТИВОВ



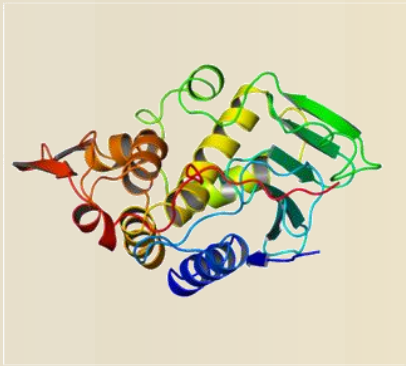
Дизайн антимикробного пептида с пониженной гемолитической активностью на основе комбинирования фрагментов (мотивов) пептидов из яда пауков. С помощью молекулярной динамики в крупнозернистом приближении оценена глубина проникновения природных пептидов (Ltc1, Oxt 4a) из яда паука в мембрану эритроцитов. Искусственный пептид (P5) сформирован из фрагментов, не проникающих глубоко в такую мембрану (в круге - см. Рис.), или пептида, глубоко проникающего, и, следовательно, гемолитически активного, но с пониженной за счет аминокислотной замены L/K степенью гидрофобности (в эллипсе).

1. Dubovskii PV и др. (2018) The role of hydrophobic/hydrophilic balance in the activity of structurally flexible vs rigid cytolytic polypeptides and analogues developed on their basis. *Expert Rev Proteomics* IF 3.489

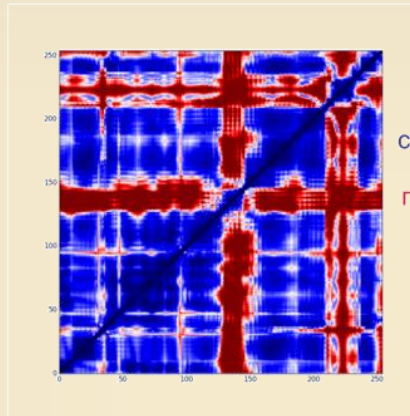
2. Dubovskii PV и др. (2018) Improving therapeutic potential of antibacterial spider venom peptides: coarse-grain molecular dynamics guided approach. *Future Med Chem* IF 3.969

МЕХАНИЗМ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРОХОЖДЕНИЯ ВИСКУМИНА А ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

МД в смеси хлороформ-метанол.

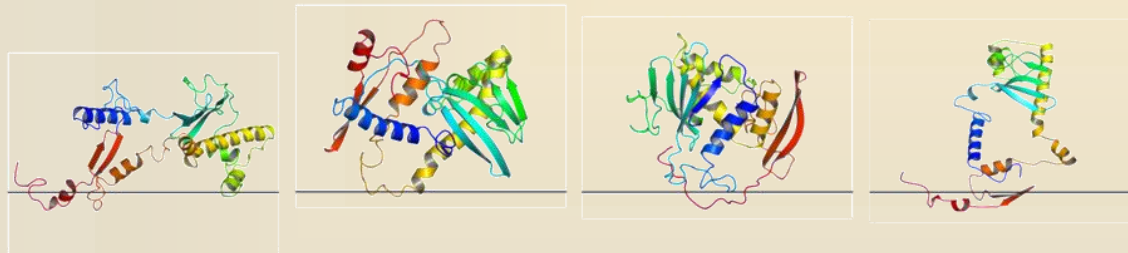


Анализ структурных изменений



стабильные участки
подвижные участки

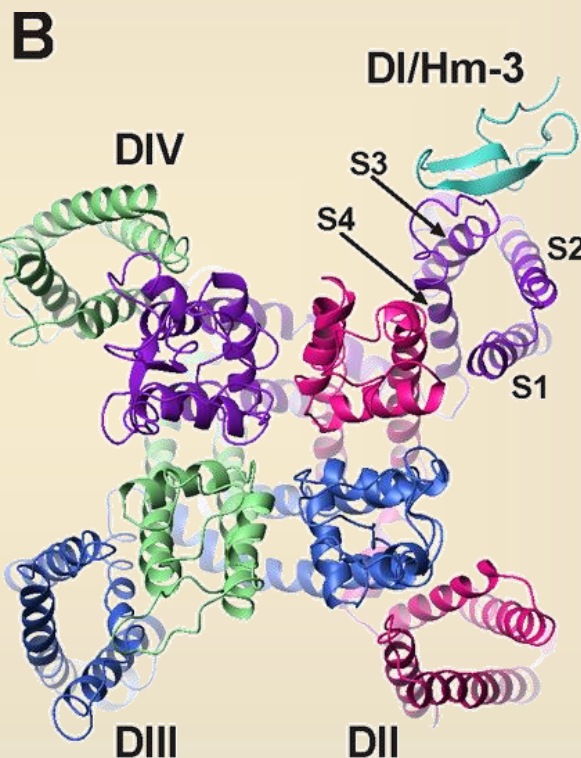
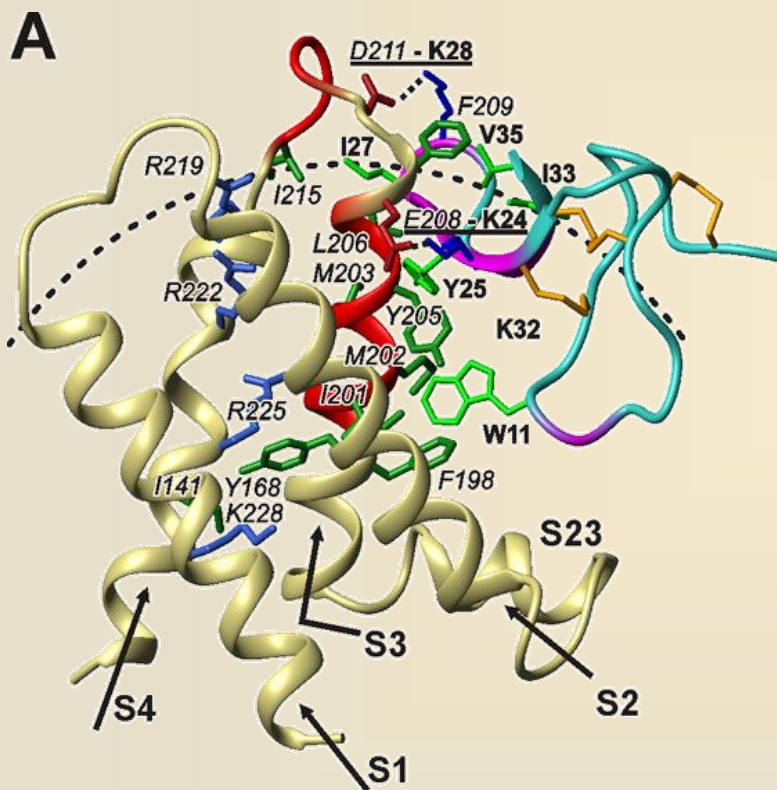
Анализ взаимодействия с мембраной



Volynsky PE и др. (2018) Specific refolding pathway of viscumine A chain in membrane-like medium reveals a possible mechanism of toxin entry into cell. *Sci Rep* **IF 4.122**

На примере цепи А токсина вискумин исследован *in silico* один из возможных механизмов спонтанного прохождения водорастворимых белков через мембрану. Показано, что в ходе молекулярной динамики в смеси хлороформ/метанол вискумин А «выворачивается» наружу: на поверхности белка оказываются гидрофобные участки, изначально находившиеся внутри глобулы. При этом увеличивается длина участков регулярной вторичной структуры белка. Конформационный поиск методом Монте-Карло в присутствии неявно заданной мембраны показал, что полученные структуры способны связываться с мембраной, в отличие от структуры в воде.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОЛЬТ-СЕНСОРНОГО ТОКСИНА Hm-3 С ПОТЕНЦИАЛ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ДОМЕНОМ Na⁺ КАНАЛА Nav1.4: СТРУКТУРНЫЙ ВЗГЛЯД НА СВЯЗЫВАНИЕ, ОПОСРЕДОВАННОЕ МЕМБРАНОЙ



Для изучения механизма взаимодействия Hm-3 и канала Nav1.4 мы сосредоточились на исследовании изолированного домена VSD-I с помощью ЯМР-спектроскопии в среде имитирующей мембрану. Модель комплекса Hm-3/VSD-I была построена методом белок-белкового докинга с использованием ограничений ЯМР. Токсин изначально закрепляется на поверхности мембраны, а затем образует комплекс с петлями S3b-S4 VSD-I. Связывание Hm-3 блокирует движение спирали S4 – датчика-потенциала и индуцирует аллостерические изменения, которые препятствуют появлению токов утечки. Наша работа является первым структурным ЯМР-исследованием взаимодействия между вольт-сенсорными токсинами и каналами Nav.



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

ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **26,65**
- Sci: **23,65**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **13**
- Q2: **7**
- REST: **11**

ИФ в 2018

- **113**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **89**
- Ind: **3,4**
- Ind(s): **3,8**

ОТДЕЛ ГЕНОМИКИ И ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (академик С.А. Лукьянов) ИФ 116



ЛАБОРАТОРИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА (И.П. ЧЕРНОВ) ИФ 32

ЛАБОРАТОРИЯ БИОФОТОНИКИ (К.А. ЛУКЬЯНОВ) ИФ 57

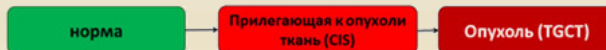
ЛАБОРАТОРИЯ РЕГУЛЯТОРНОЙ ТРАНСКРИПТОМИКИ (Т.Л. АЖИКИНА) ИФ 7

ГРУППА ГЕНОМНОГО АНАЛИЗА СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ КЛЕТКИ (А.А. БУЗДИН) ИФ 33

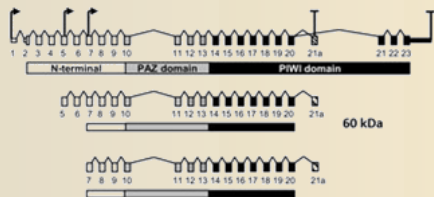
ГРУППА ГЕННОЙ ИММУНООНКОТЕРАПИИ (И.В. АЛЕКСЕЕНКО) ИФ 3

РОЛЬ БЕЛКА PIWIL2 В ОБРАЗОВАНИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

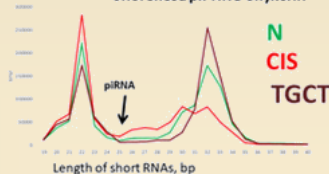
Образцы в исследовании



В герминогенных опухолях яичка (TGCT) PIWIL2 экспрессируется в виде короткой изоформы 60 kDa, без функционального PIWI домена

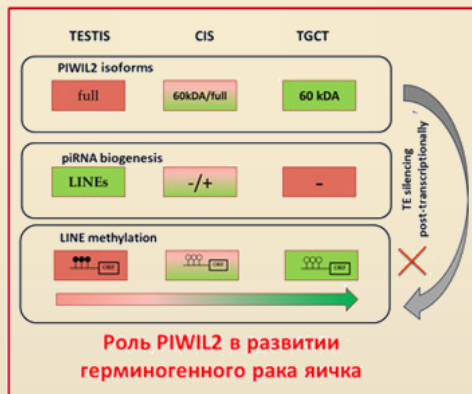
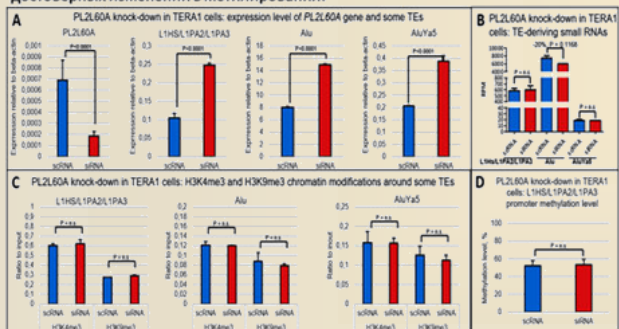


Распределение по длине коротких РНК, полученных из тканей яичка, CIS и опухолевых образцов, демонстрирует отсутствие биогенеза piРНК в опухоли



60kDa-PIWIL2 knock-down эксперименты:

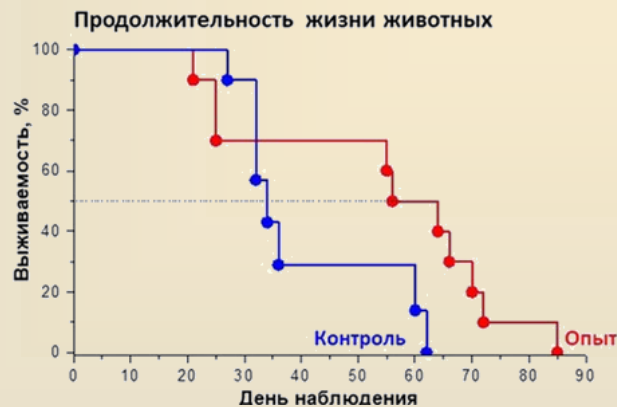
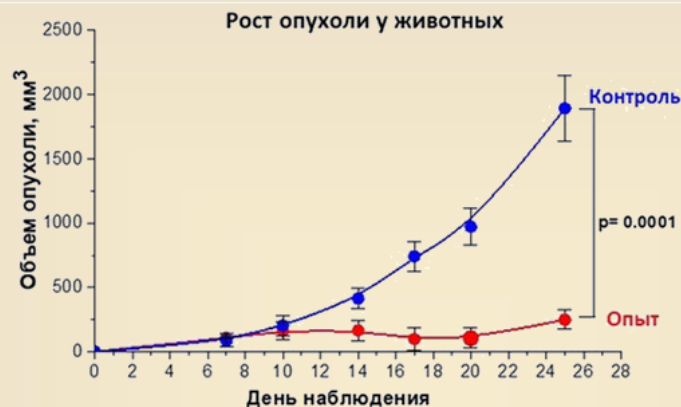
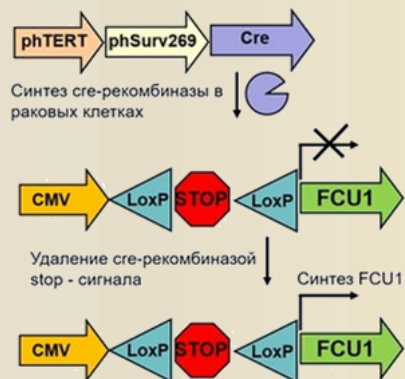
Для выяснения механизмов влияния 60kDa изоформы на экспрессию транспозонов (TE), были определены уровни метилирования ДНК и H3K4me3/H3K9me3 гистонов в районе промоторов L1PA1-3 и Alu. Не обнаружено достоверных изменений в метилировании.



Эволюционно высоко консервативные белки семейства PIWIL участвуют во многих клеточных процессах, сопровождающих канцерогенез. Их функционирование осуществляется в комплексе с короткими некодирующими РНК (piRNA), которые определяют стабильность геномов, препятствуя экспрессии и возможным перемещениям мобильных элементов. Мы исследовали функции PIWI/piRNA системы в герминальных клетках яичек, а также в динамике образования герминогенных опухолей, и показали, что в опухолях экспрессируется редуцированная, 60 кДа, форма белка PIWIL2. При этом в опухолевых клетках отсутствует биогенез piRNA, а короткая изоформа PIWIL2 способна подавлять экспрессию молодых семейств LINE и SINE пост-транскрипционно, что может обеспечивать преимущества для опухолевого роста за счет поддержания стабильности ее генома.

Gainetdinov IV и др. (2018) Assessment of piRNA biogenesis and function in testicular germ cell tumors and their precursor germ cell neoplasia in situ. *BMC Cancer* IF 3.288

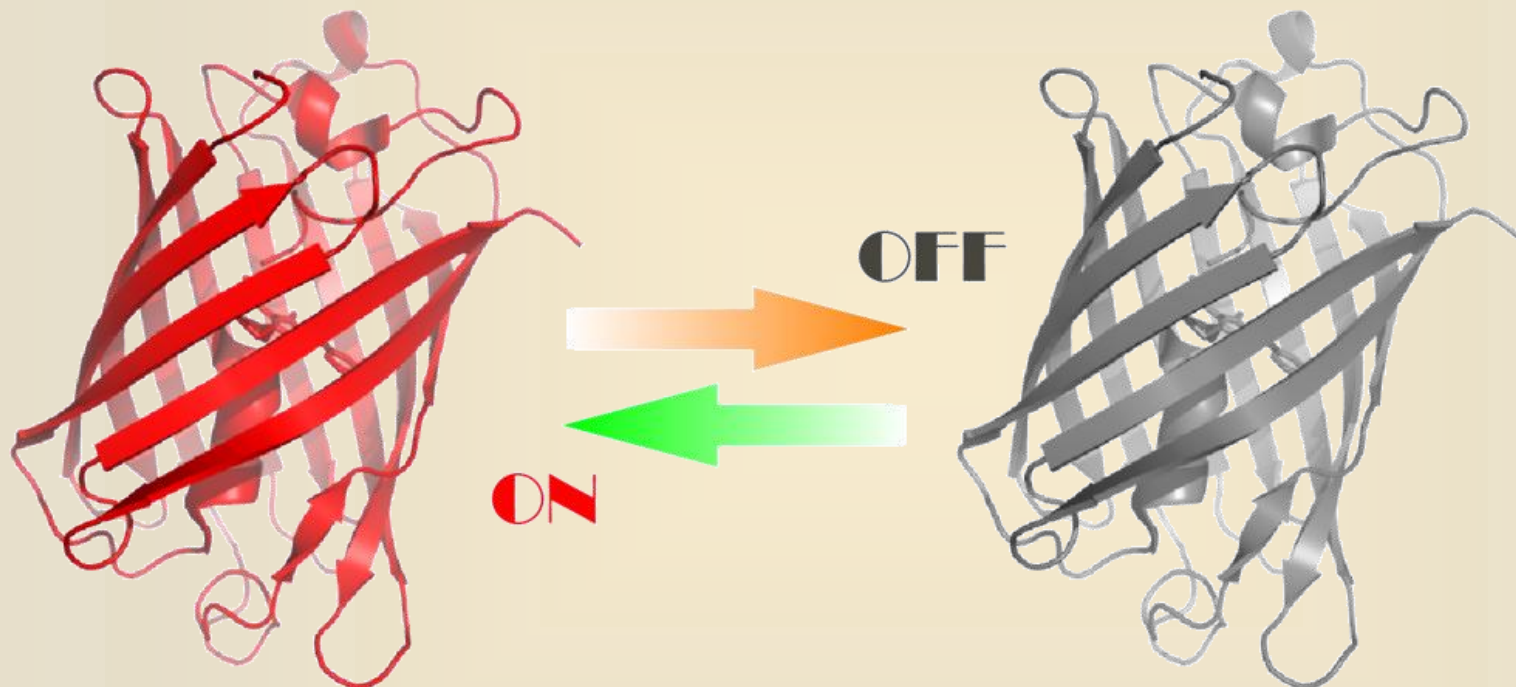
НОВАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ КОМБИНАЦИЯ НА ОСНОВЕ БИНАРНОЙ СИСТЕМЫ ВЕКТОРОВ ДЛЯ ОПУХОЛЕСПЕЦИФИЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА-УБИЙЦЫ FCU1



Генная терапия рака, в основе которой лежит доставка в опухоль генов, вызывающих ингибирование роста или гибель раковых клеток – одно из перспективных направлений поиска а новых эффективных и низкотоксичных подходов к лечению рака. Была создана генотерапевтическая комбинация, в которой для контроля экспрессии суицидного гена *FCU1* была использована модифицированная бинарная система Cre–LoxP и созданный нами ранее искусственный промотор PhTSurv269. В условиях модели аденокарциномы толстой кишки мыши был выявлен высокий терапевтический потенциал исследуемого комплекса.

Безбородова и др. (2018) Противоопухолевая эффективность комплекса на основе бинарной системы векторов для совместной экспрессии гена-убийцы Fcu1 и Cre-рекомбиназы. Доклады Академии наук, т. 483, №3, с.1-3, 2018 Doi: 10.1134/S1607672918060091 IF 0.43

ФОТОПЕРЕКЛЮЧАЕМЫЕ КРАСНЫЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ БЕЛКИ ДЛЯ НАНОСКОПИИ В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ



Pennacchietti F
и др. (2018)
Fast reversibly
photoswitching
red fluorescent
proteins for
live-cell
RESOLFT
nanoscopy. *Nat
Methods*
IF 26.919

Мы получили новые обратимо фотопереключаемые красные флуоресцентные белки на основе белка FusionRed. Флуоресценция этих белков, rsFusionRed1, 2 и 3, может быть “выключена” и “включена” облучением оранжевым и зеленым светом, соответственно. Это позволяет избежать облучения фототоксичным фиолетовым и синим светом, обычно используемым для других фотопереключаемых белков. Благодаря высокой яркости, высокой фотостабильности, быстрому фотопереключению и низкой фототоксичности возбуждающего света белки rsFusionRed представляют собой прекрасные метки для наноскопии живых клеток.

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **34,75**
- Sci: **30,5**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **14**
- Q2: **3**
- REST: **12**

ИФ в 2018

- **116**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **76**
- Ind: **2,2**
- Ind(s): **2,5**

ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОИММУННОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ (член-корр. РАН В.И. Цетлин) ИФ 35



ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ТОКСИНОЛОГИИ (Ю.Н. УТКИН) ИФ 8

ЛАБОРАТОРИЯ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
(И.Е. КАШЕВЕРОВ) ИФ 31

ЛАБОРАТОРИЯ ОКСИЛИПИНОВ (В.В. БЕЗУГЛОВ) ИФ 4

Лаборатория молекулярной токсикологии (Ю.Н. Уткин)
 Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий (И.Е. Кашеверов)
 Лаборатория молекулярной диагностики (С.К. Завриев)
 Отдел «Учебно-научный центр» (Т.В. Овчинникова)



ПЕРВЫЕ РЕКОМБИНАНТНЫЕ ТРЕХПЕТЕЛЬНЫЕ ТОКСИНЫ ГАДЮК – АНТАГОНИСТЫ НИКОТИНОВЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ МЫШЕЧНОГО И НЕЙРОННОГО ТИПА

Первые рекомбинантные трехпепельные токсины (TFT) гадюк – антагонисты никотиновых холинорецепторов мышечного и нейронного типа

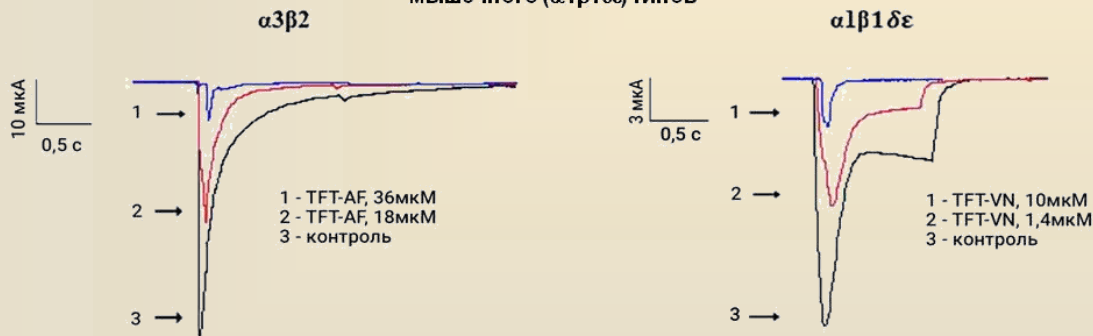


Azemiops feae (AF)

Vipera nikolskii (VN)

| Рецептор | IC ₅₀ , μM | |
|--|-----------------------|--------|
| | TFT-AF | TFT-VN |
| Мембраны <i>Torpedo californica</i> | 36 | 1.69 |
| α3-содержащие рецепторы клеток SH-SY5Y | 4.4 | 4.9 |

Трехпепельные токсины гадюк *Azemiops feae* (TFT-AF) и *Vipera nikolskii* (TFT-VN) ингибируют токи, индуцированные ацетилхолином в никотиновых холинорецепторах нейронного (α3β2) и мышечного (α1β1δε) типов



Одним из основных компонентов ядов змей семейства Elapidae являются трехпепельные токсины, которые обладают различными видами биологической активности, включая ингибирование синаптической передачи за счет блокирования холинорецепторов никотинового типа. Трехпепельные токсины до сих пор не обнаружены в ядах змей семейства Viperidae, хотя кодирующие их мРНК найдены в ядовитых железах змей этого семейства. Нами впервые проведена экспрессия в клетках *E. coli* генов двух трехпепельных токсинов TFT-AF и TFT-VN, последовательности которых установлены на основании последовательностей кДНК из ядовитых желез гадюк *Azemiops feae* и *Vipera nikolskii*, соответственно.

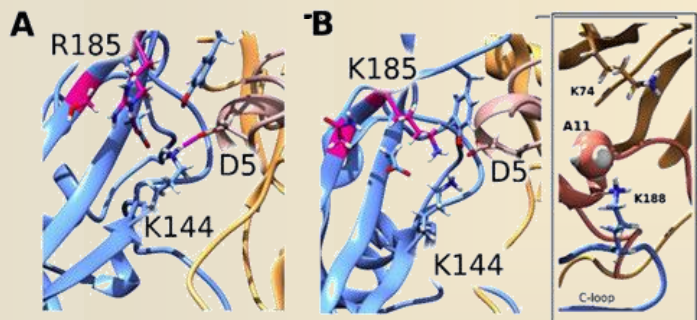
Исследование биологической активности полученных токсинов проведено с помощью методов электрофизиологии, кальциевого имиджинга и радиолигандного анализа. Нами впервые показано, что трехпепельные токсины гадюк являются антагонистами никотиновых холинорецепторов как нейронного, так и мышечного типа.

Makarova YV и др. (2018) The First Recombinant Viper Three-Finger Toxins: Inhibition of Muscle and Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Dokl Biochem Biophys* **IF 0.61**

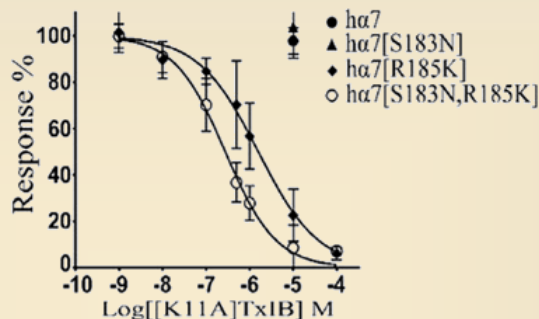
ВЫЯВЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ В $\alpha 7$ НИКОТИНОВОМ РЕЦЕПТОРЕ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЕГО ВИДОСПЕЦИФИЧНОСТЬ (ЧЕЛОВЕК-КРЫСА) ПО ОТНОШЕНИЮ К РЯДУ α -КОНОТОКСИНОВ И α -НЕЙРОТОКСИНОВ

| | I | II | III | IV |
|-------------|---|----|-----|----|
| TxIB | G | C | C | S |
| [K11A]TxIB | G | C | C | S |
| [H5D]RegIIA | G | C | C | S |
| RegIIA | G | C | C | S |
| OmIA | G | C | C | S |
| [A10L]PnIA | G | C | C | S |

Структура природных конотоксинов и их аналогов



Модели комплекса [H5D]RegIIA с $\alpha 7$ nAChR человека и его [S183N, R185K]-мутантом



Кривые ингибирования мутированных $\alpha 7$ nAChR крысы и человека α -конотоксинами

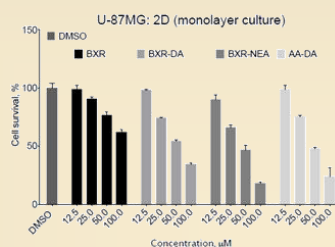
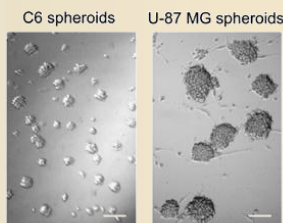
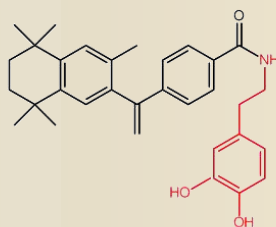
Yu J и др. (2018) Species specificity of rat and human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors towards different classes of peptide and protein antagonists. *Neuropharmacology* IF 4.249

α -Нейротоксины, нейротоксические белки из ядов змей, и α -конотоксины, нейротоксические пептиды из морских моллюсков *Conus*, являются признанными инструментами исследования различных типов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), позволяя проводить их идентификацию в норме и при различных заболеваниях (мышечные дистрофии, нейродегенеративные и психические заболевания, никотиновая зависимость), а также получать детальную информацию об участках связывания, необходимую для создания лекарств.

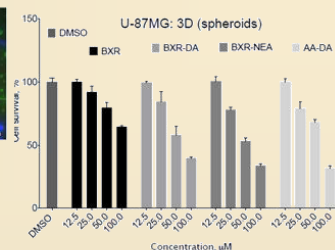
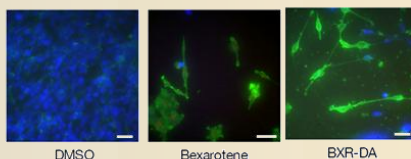
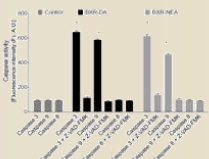
При решении последней задачи значительные трудности возникают на стадии доклинических испытаний из-за того, что рецепторы модельных животных могут очень сильно отличаться от рецепторов человека по чувствительности к различным лигандам. Вместе с китайскими коллегами мы установили причину этого для нейронального $\alpha 7$ nAChR, регуляция активности которого в мозге необходима при нейродегенеративных заболеваниях, а на клетках иммунной системы – при онкологических и воспалительных процессах. Было установлено, что причиной более низкой чувствительности $\alpha 7$ nAChR человека к вышеназванным нейротоксинам является R185, мутация которого в K185 делает средство таким же, как у $\alpha 7$ nAChR крысы.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕКСАРОТЕНА С УЛУЧШЕННЫМИ ПРОТИВОРАКОВЫМИ СВОЙСТВАМИ

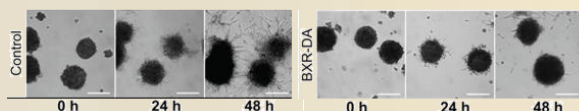
Новые производные бексаротена с улучшенными противораковыми свойствами
Н.М. Грецкая, А.М. Ашба, М.Г. Акимов, Р. А. Акасов, Е.А. Марквичева, В.В. Безуглов
Лаборатория оксипиринов, Лаборатория полимеров для биологии



Индукция апоптоза в клетках глиомы C6 крысы



Миграция клеток из сфероидов глиобластомы U-87 MG в Matrigel



Выживаемость клеток глиобластомы человека U-87MG после 24-часовой инкубации

Синтезированы новые производные ретиноида бексаротена – противоракового агента, применяемого для терапии Т-клеточной лимфомы – содержащие остатки дофамина и аминокетанола. Эффективность синтезированных соединений против глиомы C6 крысы и U-87MG человека изучена как в стандартных 2D-моделях (монослойные культуры), так и в 3D-моделях (многоклеточные сфероиды). Оба производных проявили в 4 раза более сильный цитотоксический эффект по отношению к обеим линиям клеток по сравнению с исходным бексаротеном, хотя эффективность всех препаратов на модели сфероидов была ниже, чем в монослойной культуре. Кроме того, оба новых производных обладали большей селективностью в отношении раковых клеток по сравнению с бексаротеном.

1. Ashba A.M., Akimov M.G., Akasov R.A., Gretskaia N.M., Bezuglov V.V., Markvicheva E.A. Cytotoxicity of new bexarotene derivatives for rat glioma C6 and human glioma U-87MG cells / 9th International conference "Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology And Ecology Issues" 06-13 May, 2018, Agapi Beach, Heraklion, Crete – Greece. Abstract book. P. 44.
2. Akimov M.G., Ashba A.M., Akasov R.A., Gretskaia N.M., Bezuglov V.V., Markvicheva E.A. Dopamine and nitroethanolamine bexarotene derivatives for glioma treatment / Sechenov International Biomedical Summit 2018, 21.05 – 23.05.2018, Moscow. M.: Publishing house of Sechenov University, 2018, Abstract Book. P. 31.
3. Gretskaia Natalia M., Ashba Alina M., Akimov Mikhail G., Akasov Roman A., Burov Sergey, Bezuglov Vladimir V., Markvicheva Elena A. Novel bexarotene derivatives: synthesis and cytotoxicity evaluation for glioma cells in 2D and 3D in vitro models // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2018, submitted

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **19**
- Sci: **16,2**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **6**
- Q2: **1**
- REST: **6**

ИФ в 2018

- **35**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **31**
- Ind: **1,6**
- Ind(s): **1,9**

ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (академик М.П. Кирпичников) ИФ 46

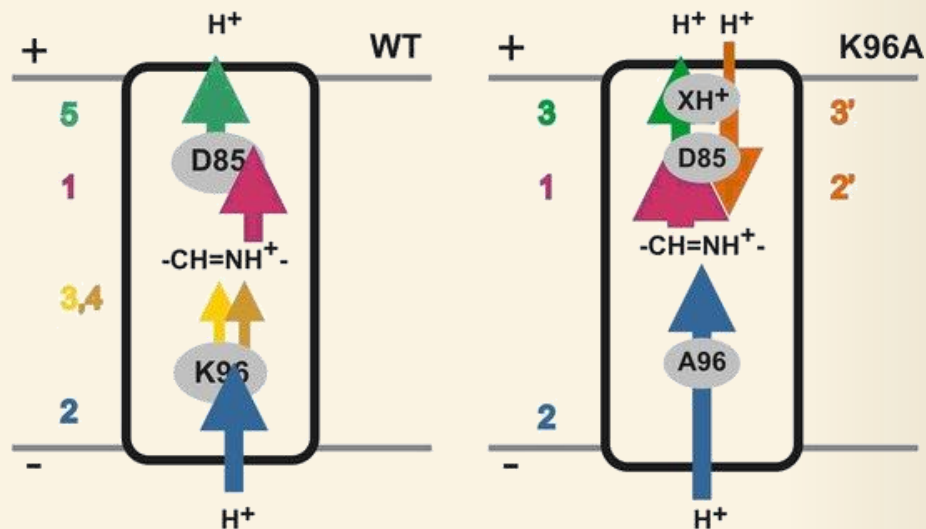
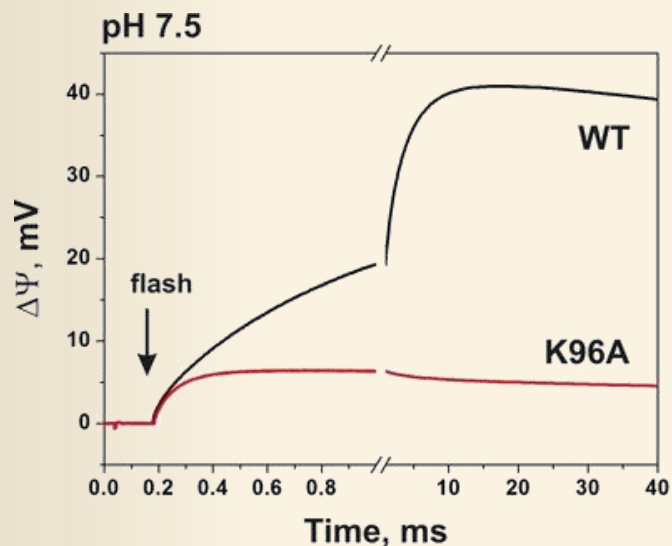


ЛАБОРАТОРИЯ ИНЖЕНЕРИИ БЕЛКА (Д.А. ДОЛГИХ) ИФ 29

ГРУППА БИОИНЖЕНЕРИИ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ И НЕЙРОРЕЦЕПТОРОВ
(Е.Н. ЛЮКМАНОВА) ИФ 20

ГРУППА НАНОБИОИНЖЕНЕРИИ (Оксана В. НЕКРАСОВА) ИФ 8

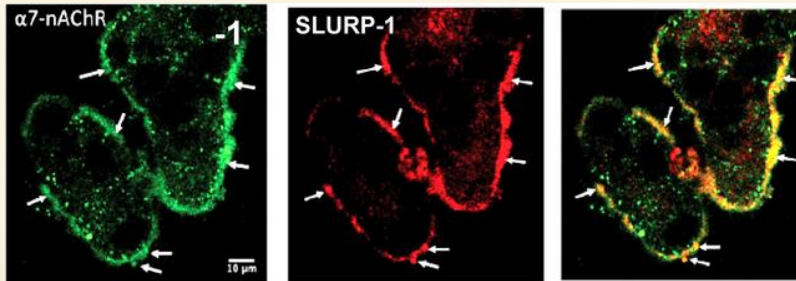
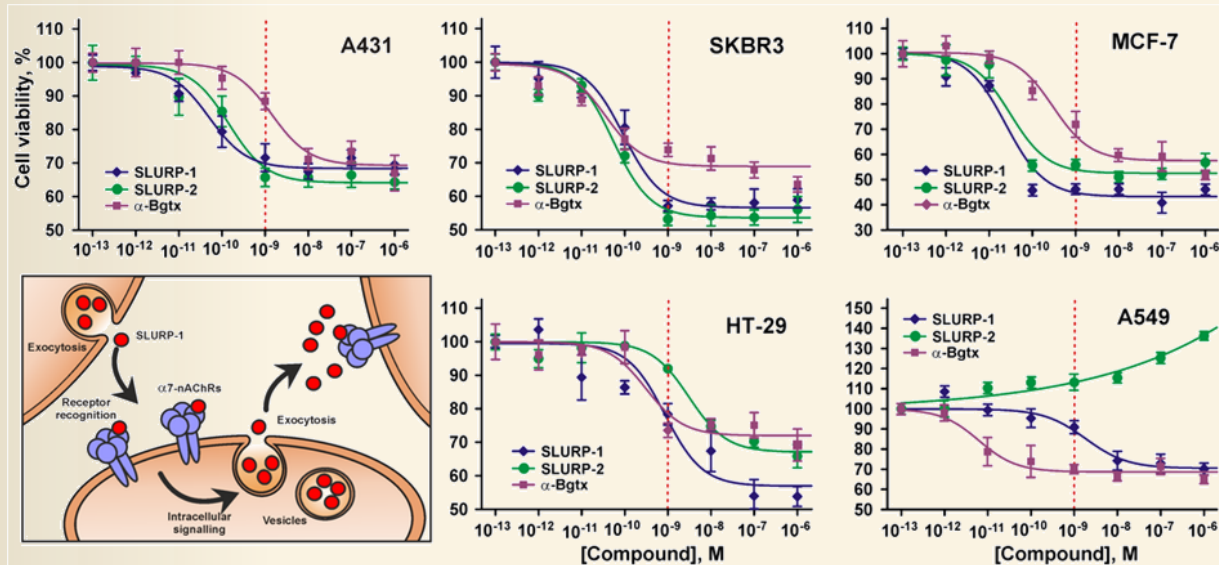
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕТИНАЛЬНОГО БЕЛКА *Exiguobacterium sibiricum* (ESR)



Ретиналь-содержащий белок *Exiguobacterium sibiricum* (ESR) представляет собой светозависимую протонную помпу, обладающую уникальной структурной особенностью – наличием остатка лизина в положении, соответствующем внутрибелковому донору протонов для основания Шиффа. Впервые получены и исследованы производные ESR, содержащие синтетические аналоги ретиналя. С помощью прямого электродетектирующего метода изучена кинетика образования фотоиндуцированного мембранного потенциала протеолипосомами со встроенным ESR, а также его мутантным вариантом K96A. Показано, что при нейтральных и щелочных значениях pH для ESR дикого типа наблюдается положительный фотоэлектрический ответ, соответствующий переносу протонов во внешнюю среду. Замена остатка K96 сопровождается исчезновением миллисекундной электрогенной фазы, которая связана с репротонированием основания Шиффа. Впервые показано, что пониженная эффективность транспорта протонов в мутанте K96A объясняется не только замедлением фотоцикла, но и повышением вклада обратных реакций. Совместно с Биологическим факультетом МГУ, ИБХФ РАН и МФТИ.

1. Siletsky SA и др. (2018) Elimination of proton donor strongly affects directionality and efficiency of proton transport in ESR, a light-driven proton pump from *Exiguobacterium sibiricum*. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* IF 3.438
2. Belikov NE и др. (2018) The effect of the chromophoric group modification on the optical properties of retinal proteins. *MENDELEEV COMMUN* IF 2.098

ТРЕХПЕТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЗАЩИЩАЮТ ОТ РАКА



- Обнаружено, что секретируемый белок человека SLURP-1, который экспрессируется в эпителиальных клетках и контролирует их пролиферацию и миграцию, подавляет рост раковых клеток эпителиального происхождения.
- Воздействие SLURP-1 на раковые клетки характеризуется положительной обратной связью: экзогенный (рекомбинантный) SLURP-1 связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами $\alpha 7$ типа на поверхности клеток и запускает каскад сигналов, который мгновенно активирует секрецию эндогенного SLURP-1 из внутриклеточных депо, быстро повышая его концентрацию в межклеточном пространстве и усиливая антипролиферативное действие.
- Концентрации SLURP-1, подавляющие деление опухолевых клеток, не влияют на рост нормальных клеток.



ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (академик М.П. Кирпичников)

ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **20,7**
- Sci: **19,7**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **5**
- Q2: **0**
- REST: **13**

ИФ в 2018

- **46**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **32**
- Ind: **1,4**
- Ind(s): **1,6**

ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОБИОЛОГИИ (член-корр. РАН А.В. Семьянов) ИФ 98



ЛАБОРАТОРИЯ НЕЙРОРЕЦЕПТОРОВ И НЕЙРОРЕГУЛЯТОРОВ (С.А. КОЗЛОВ) ИФ 43

ЛАБОРАТОРИЯ ВНЕСИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ (А.В. СЕМЬЯНОВ) ИФ 14

ЛАБОРАТОРИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ВАКЦИН (О.М. ВОЛЬПИНА) ИФ 10

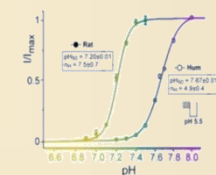
ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ДЛЯ НЕЙРОБИОЛОГИИ
(А.А. ВАСИЛЕВСКИЙ) ИФ 30

В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТЕНИИ *Laurus nobilis* ОБНАРУЖЕН ПРОТОН-НЕЗАВИСИМЫЙ АКТИВАТОР КИСЛОТО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАНАЛОВ ASIC3 С НЕОБЫЧНЫМИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

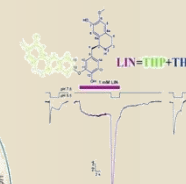
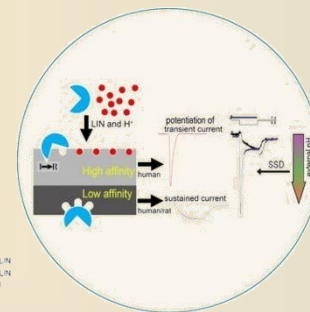
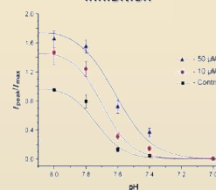
Целенаправленный поиск новых лигандов к ионным каналам семейства ASIC привел к обнаружению в листьях благородного лавра алкалоида линдолдхамин, который может активировать канал ASIC3 при физиологических значениях pH. Было показано, что закисление внеклеточной среды, которое в норме приводит к активации ионного канала, не является необходимым условием для открытия как человеческой, так и крысиной изоформы ASIC3 канала. Электрофизиологические исследования на гетерологически экспрессированных ионных каналах ASIC3 выявили различия в модуляции активности человеческой и крысиной изоформы линдолдхаминном. С помощью различных протоколов было показано, что связывание линдолдхамина с человеческой изоформой ASIC3 канала в закрытом состоянии приводит к 2 кратному росту амплитуды транзистентного тока в ответ на кислотный pH стимул; при этом на крысиную изоформу ASIC3 лиганд не влиял. Протон независимая активация крысиного канала также была существенно ниже по амплитуде регистрируемого тока. В итоге были показаны существенные фармакологические отличия каналов ASIC3 человека и крысы при их взаимодействии с новым алкалоидом, что еще раз доказывает неоднозначность возможной интерпретации данных, получаемых в тестировании на животных моделях, при разработке лекарственных средств для людей.

Фармакологические свойства линдолдхамина позволяют позиционировать его как новый инструмент для изучения активности каналов ASIC и для изучения синаптической пластичности нервной системы в целом, так как решающая роль этих каналов в этом процессе давно доказана. Уникальным свойством нового лиганда является способность конкурировать с протонами, вызывающими десенситизацию транзистентного тока ASIC3 канала, таким образом, что на кривой pH-зависимости десенситизации наблюдается увеличение амплитуды транзистентного тока, а не сдвиг кривой в область более кислых значений. Ни для одного известного лиганда ASIC такой эффект опубликован ранее не был.

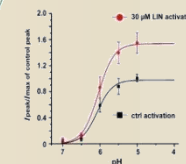
Osmakov DI и др. (2018) Proton-independent activation of acid-sensing ion channel 3 by an alkaloid, lindoldhamine, from *Laurus nobilis*. *Br J Pharmacol* IF 4.82



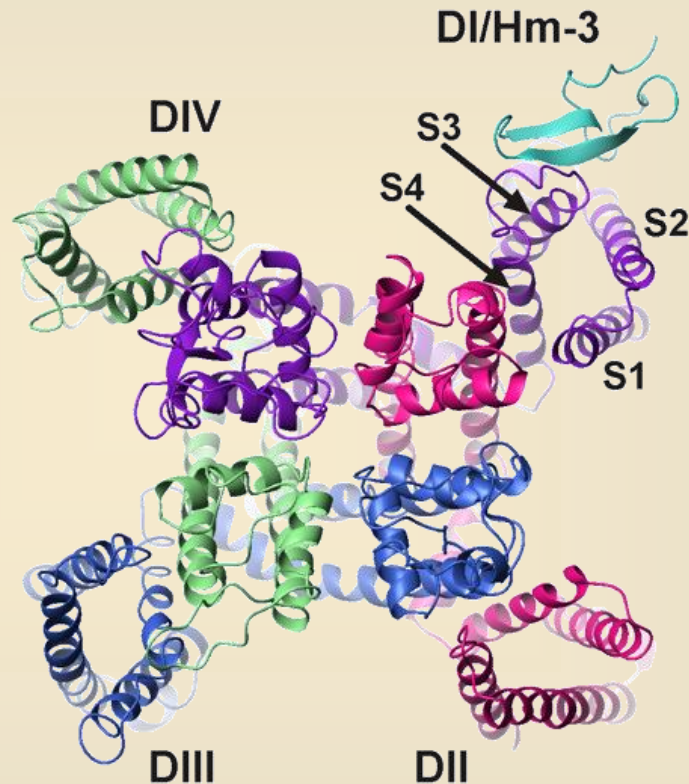
Steady state desensitization inhibition



Activation and potentiation



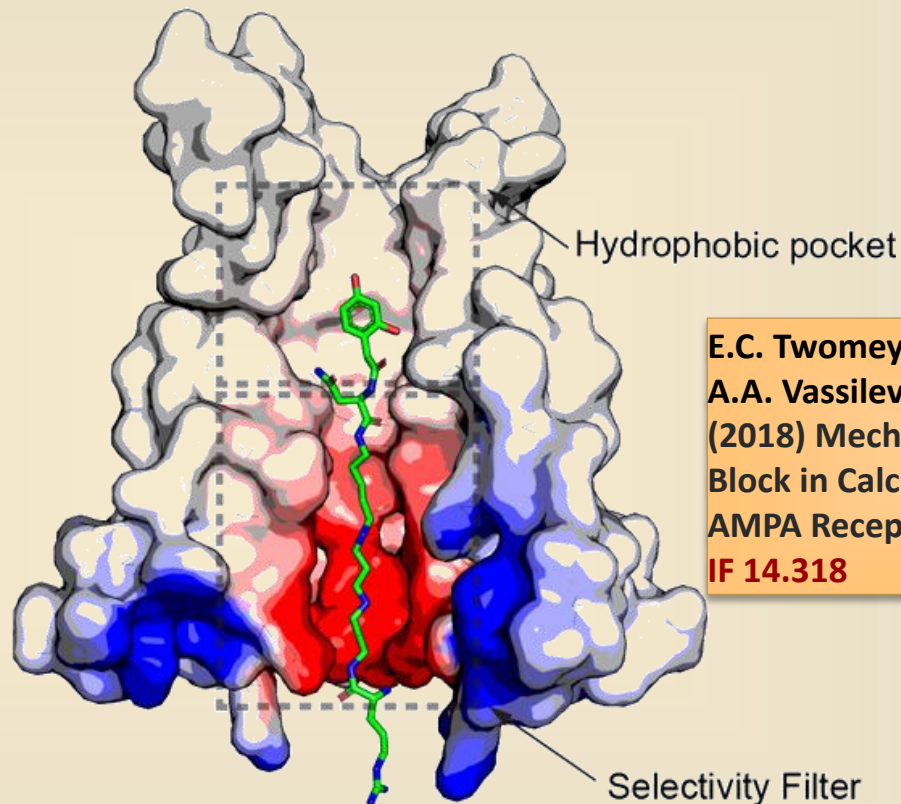
ТОКСИН ПАУКА БЛОКИРУЕТ АБЕРРАНТНЫЕ ТОКИ В МУТАНТНЫХ ИОННЫХ КАНАЛАХ



Männikkö R и др. (2018)
Spider toxin inhibits
gating pore currents
underlying periodic
paralysis. *Proc Natl Acad
Sci U S A* IF 9.504

- Токсин из яда паука-бокохода *Heriades melloteei* может стать основой для создания лекарства от гипокалиемического периодического паралича второго типа, надежного лекарства от всех случаев которого не существует. Причиной заболевания служат мутации гена потенциал-чувствительных натриевых каналов $Na_v1.4$, характерных для скелетных мышц. В результате мутаций эти каналы проводят аберрантные токи, мышцы оказываются неспособны отвечать на сигналы нервной системы, и развивается слабость вплоть до паралича.
- Токсин Hm-3 оказался способным селективно блокировать такие токи, протекающие через потенциал-чувствительных домен I мутантных каналов. Подробнее в [пресс-релизе](#) на сайте ИБХ.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦИЛПОЛИАМИНОВ – БЛОКАТОРОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ



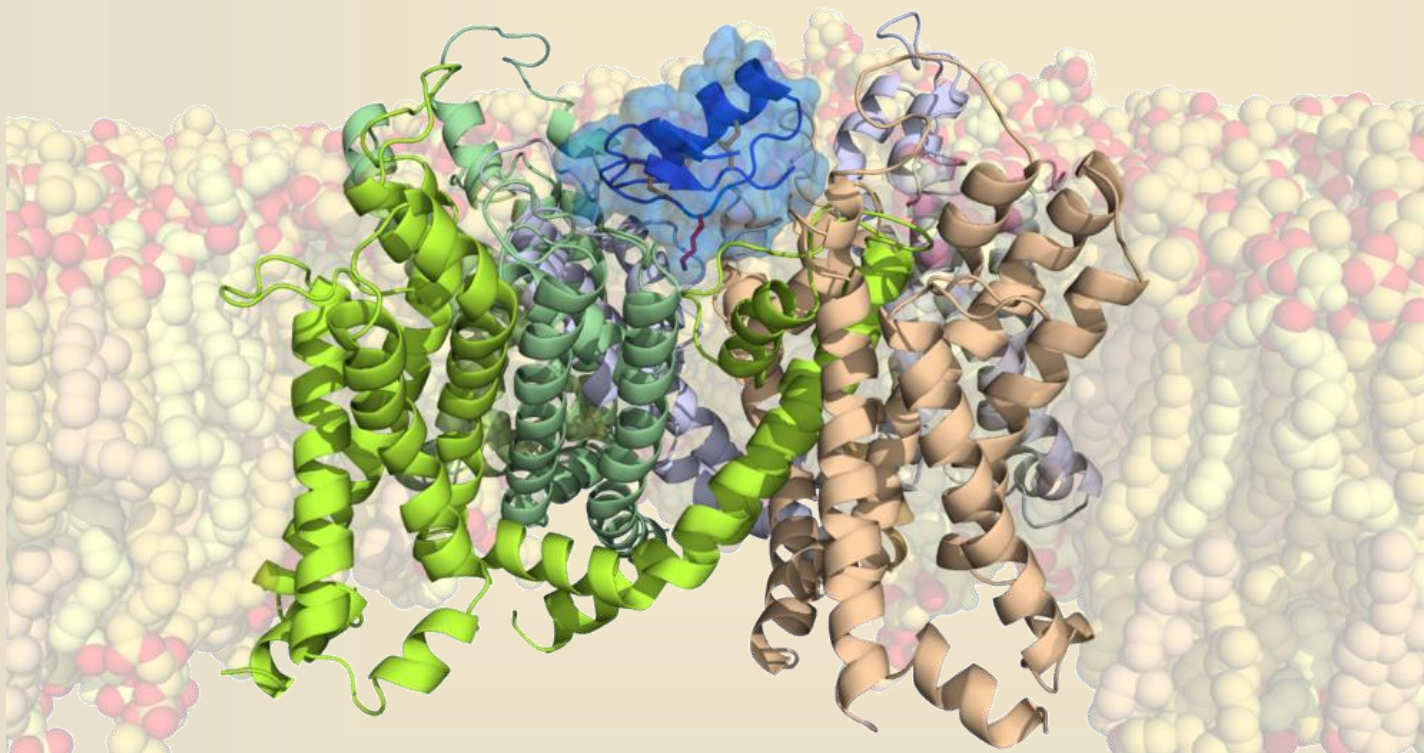
E.C. Twomey, M.V. Yelshanskaya, A.A. Vassilevski, A.I. Sobolevsky (2018) Mechanisms of Channel Block in Calcium-Permeable AMPA Receptors. *Neuron* IF 14.318

В составе яда пауков и ос находят ацилполиамины – высокоаффинные блокаторы рецепторов глутамата, главного возбуждающего нейромедиатора мозга человека. Под руководством [Е.В. Гришина](#) в 1986 г. был описан первый представитель ацилполиаминов – аргиопин из яда паука-кругопряда *Argiope lobata*. В 2018 г. с использованием метода криоэлектронной микроскопии изучена пространственная структура комплекса аргиопина с глутаматным рецептором. Полученные результаты позволят создать препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний. Исследование удостоено иллюстрации на [обложке](#) журнала *Neuron*. Подробнее в [пресс-релизе](#) на сайте ИБХ.

Лаборатория молекулярных инструментов для нейробиологии (А.А. Василевский)
Лаборатория моделирования биомолекулярных систем (Р.Г. Ефремов)
Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул (А.В. Феофанов)
Группа анализа структуры мембранных белков *in silico* (А.О. Чугунов)
Группа нанобиоинженерии (Оксана В. Некрасова)



МЕХАНИЗМ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ БЛОКАТОРА КАЛИЕВОГО КАНАЛА Kv1.2



Kuzmenkov AI и др.
(2018) K1.2 channel-specific blocker from *Mesobuthus eupeus* scorpion venom: Structural basis of selectivity.
Neuropharmacology
IF 4.249

Яд скорпионов богат пептидными блокаторами потенциал-чувствительных калиевых каналов (K_v), и это разнообразие мы отразили в [ранее созданной](#) базе данных таких пептидов [Kalium](#). Из яда скорпиона *Mesobuthus eupeus* получен высокоаффинный и селективный блокатор каналов $K_v1.2$, характерных для центральной нервной системы человека. С применением молекулярного моделирования и сайт-направленного мутагенеза изучен механизм селективного взаимодействия токсина и каналов.

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **22,25**
- Sci: **20,5**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **7**
- Q2: **11**
- REST: **11**

ИФ в 2018

- **98**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **71**
- Ind: **3,2**
- Ind(s): **3,5**

ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТЕНИЙ (член-корр. РАН С.К. Завриев) ИФ 78



ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (С.К. ЗАВРИЕВ) ИФ 11

ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОИНЖЕНЕРИИ (К.А. МИРОШНИКОВ) ИФ 22

ЛАБОРАТОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕНОМИКИ И ПРОТЕОМИКИ РАСТЕНИЙ
(М.Э. ТАЛЪЯНСКИЙ) ИФ 10

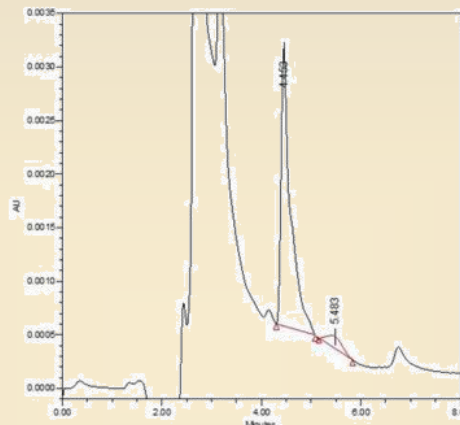
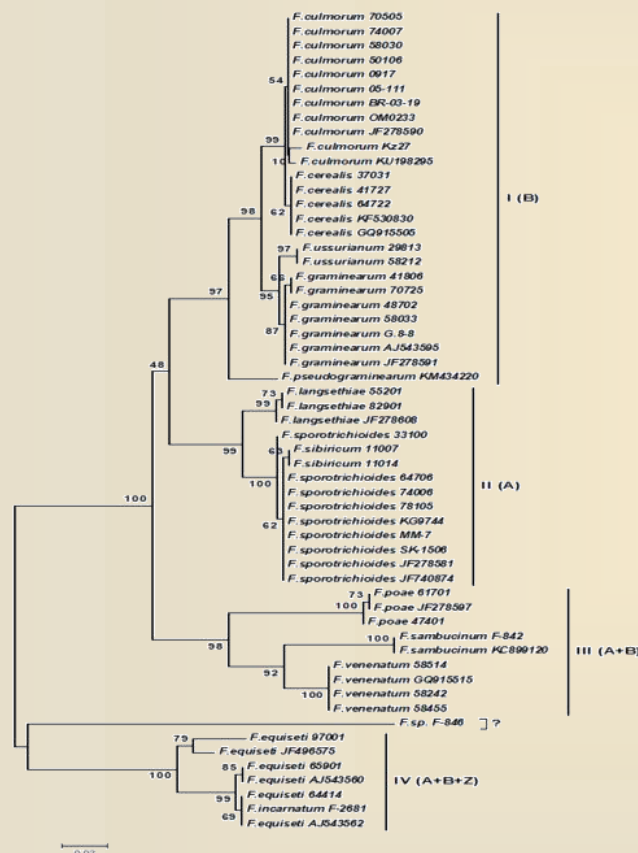
ЛАБОРАТОРИЯ ЭКСПРЕССИОННЫХ СИСТЕМ И МОДИФИКАЦИИ ГЕНОМА РАСТЕНИЙ
«БИОТРОН» (С.В. ДОЛГОВ) ИФ 31

ЛАБОРАТОРИЯ БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТЕНИЙ (Я.И. БУРЬЯНОВ) ИФ 0.8

ГРУППА ЛЕСНОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ (К.А. ШЕСТИБРАТОВ) ИФ 3

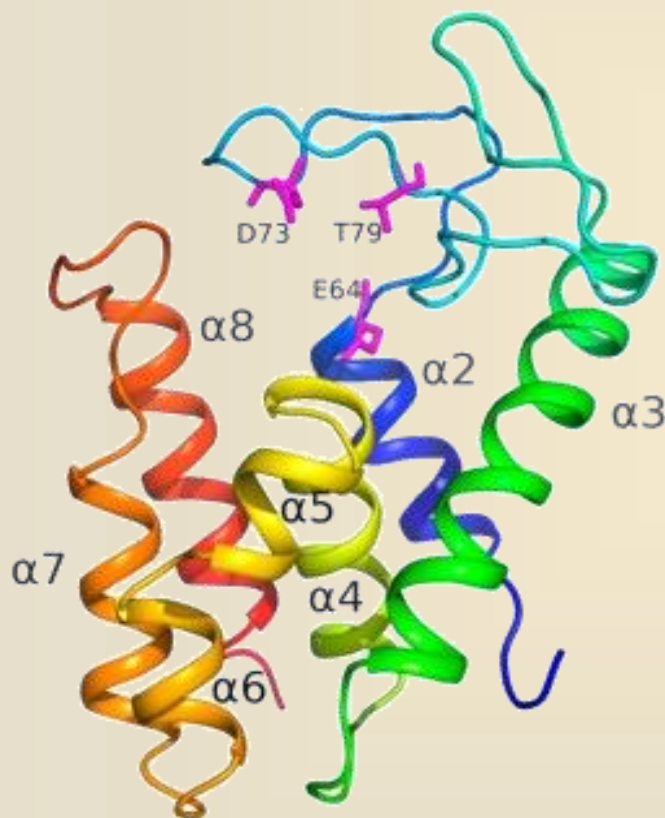
ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ РАСТЕНИЙ
(М.Э. ТАЛЪЯНСКИЙ) ИФ 7

ВЫЯВЛЕНИЕ НОВЫХ ТАКСОНОВ В СОСТАВЕ РОДА FUSARIUM С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА



Был проведён комплексный анализ таксономического статуса и характеристик ряда коллекционных штаммов грибов рода *Fusarium*. Применение мультилокусного филогенетического анализа, морфологической характеристики и исследование токсинообразования позволили обнаружить ряд культур, предположительно представляющих собой новые, ранее не охарактеризованные виды. Наиболее ярким примером такого штамма является штамм F-846, первоначально идентифицированный как *F. poae*. Он формировал отдельную ветвь на филогенетических деревьях, построенных с использованием последовательностей 5 маркерных генов. Исследование с использованием методов ВЭЖХ продемонстрировало, что штамм F-846 способен к синтезу ДОН и его ацетилированных производных. Микроскопический анализ подтвердил, что данный штамм, по всей видимости, представляет собой новый вид рода *Fusarium*.

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ДОМЕН ПЕПТИДОГЛИКАН-ГИДРОЛАЗЫ АСИНЕТОВАСТЕР СПОСОБСТВУЕТ БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА



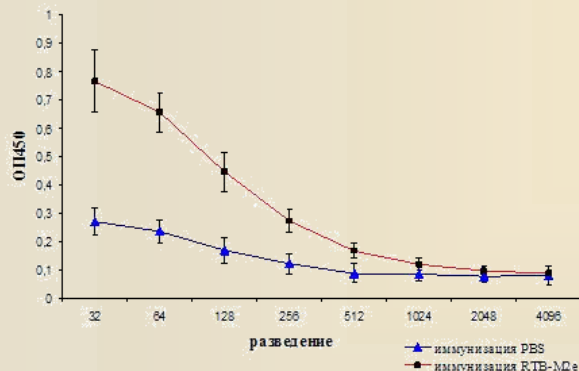
Ферменты, которые разрушают клеточную стенку бактерий, в свете возрастающей антибиотикоустойчивости патогенных микроорганизмов, считаются перспективными антибактериальными препаратами. Белки, гидролизующие пептидогликан (основной материал клеточной стенки), достаточно распространены в природе и кодируются в геномах многих бактерий (аутолизины) и бактериофагов (эндолизины). Основное препятствие для внедрения таких белков в практику – неспособность проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий. Для осуществления этой функции либо используются дополнительные вещества, разрыхляющие мембрану, либо в полипептидную цепь фермента путем генной инженерии добавляется трансмембранный домен, обеспечивающий транспорт полученного химерного белка через мембрану бактерии. Такие белки называются «Артилизины» (ARTificial LYSIN – «искусственный фермент»). При анализе бактериальных геномов нами был обнаружен фермент с предсказанной пептидогликан-гидролазной функцией, у которого на С-конце имеется последовательность, образующая положительно заряженную α -спираль с возможной трансмембранной функцией. Полученный рекомбинантный белок (AcLys) способен проявлять бактериолитическую активность на широком спектре грамотрицательных бактерий без добавления разрыхлителей мембран. Кристаллы белка AcLys были получены в условиях микрогравитации. Пространственная структура белка, полученная методом рентгеновской кристаллографии с разрешением 1.2 Å, показала наличие α -спирали ($\alpha 8$), не нарушающей целостность белковой глобулы и, вероятно, играющей активную роль в «лизисе снаружи». Исследование таких «природных артилизин» способствуют рациональному дизайну «ферментативных антибиотиков».

ИСПЫТАНИЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ РЕКОМБИНАНТНОГО ВАКЦИННОГО БЕЛКА M2e-RTV, ПОЛУЧЕННОГО В РАСТЕНИЯХ РЯСКИ МАЛОЙ

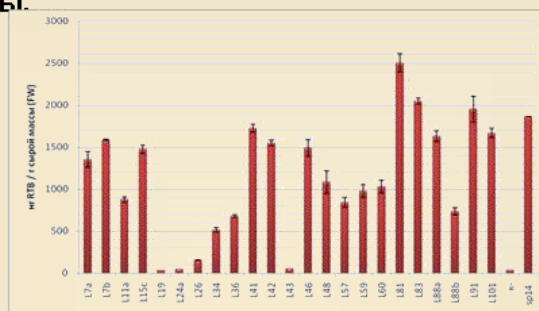
I. Трансгенные растения ряски малой- экспрессия пептида M2e вируса гриппа для соз-дания универсальной съедобной вакцины.



Трансформация растений ряски малой вектором pBI-RTV/M2e



Результаты оральной иммунизации мышей пептидом M2e, слитым с субъединицей В рицина. Использован частично очищенный препарат общего белка трансгенных растений.



Количественный анализ экспрессии слитого белка RTV-M2e в растениях ряски

- 1. Изучены особенности экспрессии пептида M2e вируса гриппа птиц в трансгенных растениях (*Tarasenko et al., 2013; Фирсов и др., 2015*).
- 2. Получены трансгенные растения ряски малой, экспрессирующие пептид M2e вируса гриппа в слиянии с различными белками-партнерами; в том числе с субъединицей В рицина (*Firsov et al., 2015a, b*).
- 3. В результате лабораторных испытаний показана индукция антител к пептиду M2e у иммунизированных мышей. (*Firsov et al., 2018*).

В соответствии с планом научно-исследовательской работы в 2018г был проведен молекулярно-биологический анализ растений ряски малой, и впервые получены линии ряски – продуценты рекомбинантного вакцинного белка M2e-RTV. Полученным в растениях Ряски рекомбинантным белком M2e-RTV орально иммунизировали мышей, показана индукция антител к пептиду M2e вируса гриппа птиц. «Разработка систем синтеза рекомбинантных белков на основе растительных экспрессионных платформ (биофарминг)». № 01201352434

Firsov A и др. (2018) Expression and Immunogenicity of M2e Peptide of Avian Influenza Virus H5N1 Fused to Ricin Toxin B Chain Produced in Duckweed Plants. *Front Chem IF 1.062*



ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СЕЛЕКЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТЕНИЙ С/Х КУЛЬТУР, УСТОЙЧИВЫХ К СТРЕССОВЫМ ФАКТОРАМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ И С УЛУЧШЕННЫМ КАЧЕСТВОМ УРОЖАЯ

Проведен анализ наследования трансгенных признаков в потомстве 54 первичных трансгенных линий T0 мягкой пшеницы, содержащих гены устойчивости к гербициду *bar* и солевому стрессу *hvxh2* или *agnhx*. Выявлено 165 популяций T2-T3 наследующих гены стрессоустойчивости как гомозиготные аллели. Молекулярно-биологическим анализом подтверждена экспрессия генов солеустойчивости в гомозиготном потомстве 16-ти линий T0. Для изучения постраскрипционного регулирования сроков созревания плодов 27 трансгенных линий яблони адаптированных к условиям *ex vitro*, которые содержат кассеты экспрессии для подавления синтеза этилена, были успешно привиты на подвои с целью ускорения их цветения и плодоношения.

Изучение молекулярно-биологических механизмов и разработка методов молекулярной селекции для получения растений с/х культур, устойчивых к стрессовым факторам внешней среды и с улучшенным качеством урожая, № 0101-2014-0047, № 01201352435

1. Miroshnichenko D и др. (2018) Genetic transformation of einkorn (*Triticum monococcum* L. ssp. *monococcum* L.), a diploid cultivated wheat species. *BMC Biotechnol* **IF 2.605**
2. Mitiouchkina T и др. (2018) Efficiency assessment of genetic designs with coat protein in transgene-mediated resistance against chrysanthemum virus b. *Acta Hort* **IF 0.17**
3. Sidorova T и др. (2018) Generation of transgenic rootstock plum ((*Prunus pumila* L. × *P. salicina* Lindl.) × (*P. cerasifera* Ehrh.)) using hairpin-RNA construct for resistance to the plum pox virus. *Agronomy (Basel)* **IF 1.419**

УСТОЙЧИВОСТЬ РАСТЕНИЙ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ГЕН АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА БОМБИНИНА, К ФИТОПАТОГЕНАМ



А



В

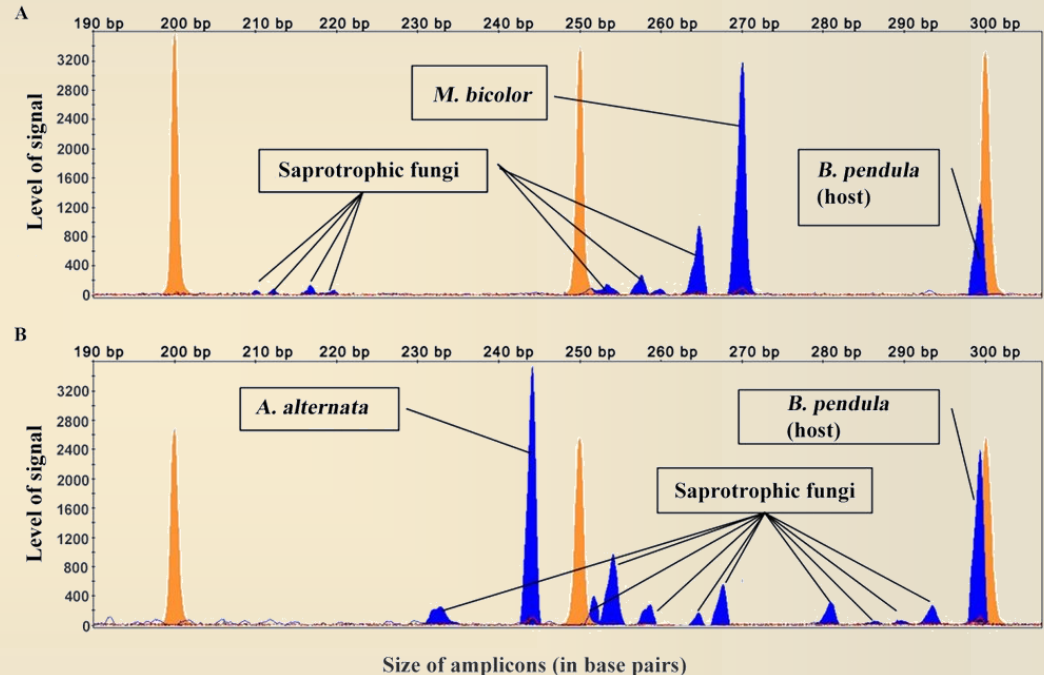
Устойчивость отдельных листьев трансгенных растений табака к фитопатогенным бактериям *E. carotovora* (А) и грибу *Rh. solani* (В).
1 – лист контрольного растения: обесцвечивание и гибель ткани;
2 – лист трансгенного растения: полностью сохраняет первоначальную плотность и зеленый цвет.

Получены и исследованы трансгенные растения с искусственным геном антимикробного пептида бомбинина. Растения проявляли устойчивость к инфекции бактерией *Erwinia carotovora* и грибом *Rhizoctonia solani*. Использование растений табака, экспрессирующих ген антимикробного пептида бомбинина, перспективно в сельскохозяйственной биотехнологии для защиты растений.

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ГРИБНЫХ ФИТОПАТОГЕНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НОВЫХ ГЕНОТИПОВ ЛЕСНЫХ ДРЕВЕСНЫХ РАСТЕНИЙ

Растущее значение лесных плантаций повышает спрос на устойчивые к фитопатогенам формы лесных древесных растений. В данной работе описан эффективный метод раннего выявления и идентификации основных грибных фитопатогенов в посадочном материале березы повислой (*Betula pendula*) и березы пушистой (*B. pubescens*) на основе оценки размеров внутренних транскрибируемых спейсеров (ITS1 и ITS2) в кластере генов рДНК 18S-5.8S-28S, видоспецифичных для большинства микромицетов. Электрофоретический анализ локусов ITS1 и ITS2 позволил выявить преобладающие фитопатогенные виды грибов березы пушистой и повислой *in planta*. Этот новый молекулярно-генетический метод может быть использован для скрининга генотипов березы и других лесных древесных растений на наличие различных грибных патогенов при оценке устойчивости к болезням. Эта информация может оказаться полезной при селекции новых генотипов лесных древесных растений, в том числе трансгенных клонов с измененным составом древесины.

Shestibratov KA и др. (2018) Early detection and identification of the main fungal pathogens for resistance evaluation of new genotypes of forest trees. *FORESTS* IF 1.956

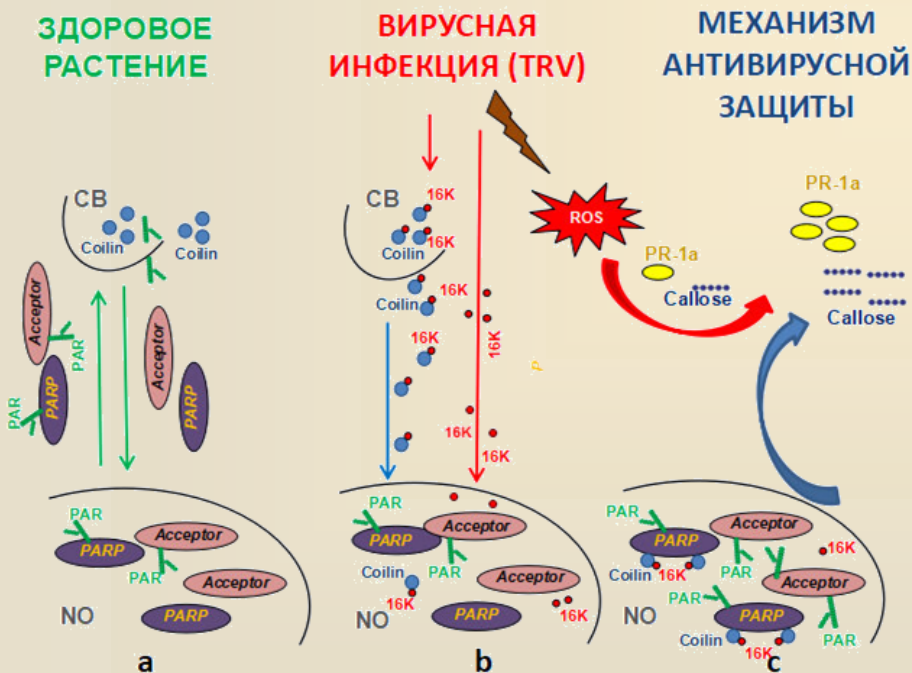


На рисунке приведен пример двух компьютерных электрофореграмм с несколькими пиками, соответствующими фрагментам ДНК (ампликонам) полученных с образцов ДНК инфицированных листьев (А) и стеблей (В) березы повислой. Каждый пик соответствует определенному фитопатогену. Фрагменты ДНК получены при ПЦР с использованием праймеров ITS1-ITS2 и последующим разделением капиллярным гель-электрофорезом с использованием ABI Prism 310 Genetic Analyzer. Коричневые пики представляют собой фрагменты ДНК стандарта размера GeneScan™ 500 LIZ™.

НОВЫЙ АНТИВИРУСНЫЙ МЕХАНИЗМ РАСТЕНИЙ, ОСНОВАННЫЙ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СУБЪЯДЕРНЫХ СТРУКТУР И ВИРУСНОГО БЕЛКА

Ядрышки и тельца Кахаля (ТК) являются субъядерными доменами с хорошо известными функциями в метаболизме РНК и сборке РНК-белковых комплексов. В сотрудничестве с Институтом Джеймса Хаттона (Великобритания) описан ранее неизвестный механизм, с помощью которого эти структуры и их компоненты регулируют защитный ответ растения на атаку патогена.

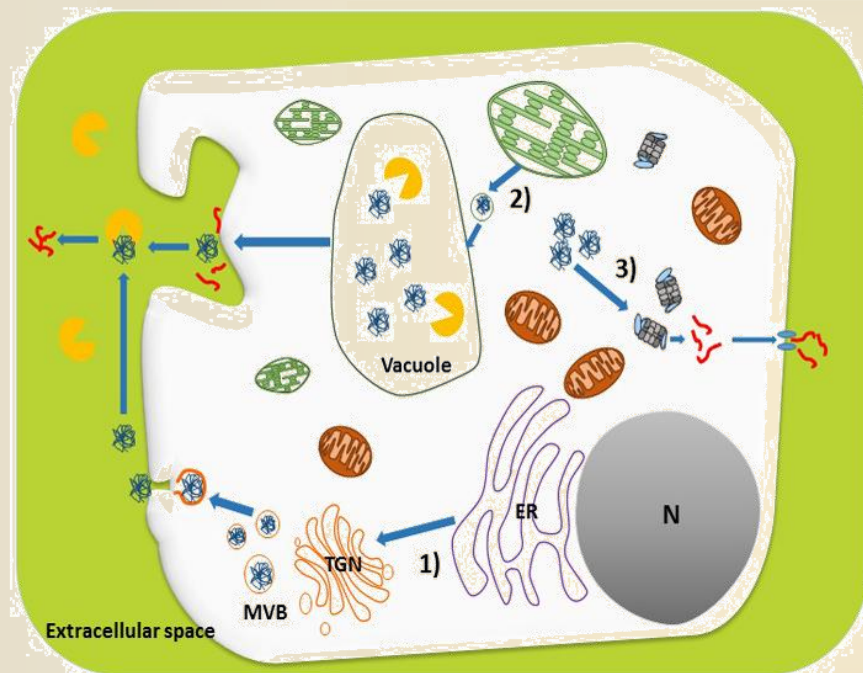
Показано, что основные белки ТК - коилин, и ядрышка - фибрилларин взаимодействуют с поли(АДФ-рибозо)полимеразой (PARP) и модифицируют ее функцию, и это взаимодействие модулируется белком 16К вируса погрешковости табака. PARP модифицирует функции различных «целевых» белков (акцепторов) путем присоединения к ним цепей АДФ-рибозы (PAR). Для ре-активации целевых белков, PARP перемещает их из ядрышка и хроматина в ТК для удаления и рециркуляции PAR. При заражении вирусом растение запускает защитные ответы, включающие накопление активных форм кислорода (ROS), увеличения уровня транскриптов PR-1a (патоген-ассоциированного белка, PR) и отложение каллозы. 16К, попадая в ядро, взаимодействует с коилином и релокализует его в ядрышко, что, в свою очередь приводит к задержке PARP в данном субъядерном домене, предотвращая его перемещение в ТК для удаления и рециркуляции PAR. Это приводит к избыточному накоплению PAR/модифицированных белков и значительному усилению защитных реакций растения.



Kalinina NO и др. (2018) The multiple functions of the nucleolus in plant development, disease and stress responses. *Front Plant Sci* IF 3.678

Makarova S. и др. (2018). Interactive Responses of Potato (*Solanum tuberosum* L.) plants to heat stress and infection with Potato Virus Y. *Frontiers Microbiol.* IF 4.019

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПЕПТИДОГЕНЕЗА РАСТЕНИЙ



Обнаружено, что стрессовые гормоны растений влияют на пептидогенез внутриклеточных и секретируемых пептидов, а также приводит к высвобождению криптических пептидов, модулирующих экспрессию защитных генов. Выявлено, что секретом растительной клетки содержит сотни модифицированных и немодифицированных пептидов – фрагментов функциональных белков и нефункциональных коротких прекурсоров. Протеазы, ответственные за формирование внеклеточного пептидного пула, были предсказаны биоинформатически. Наши результаты проливают свет на роль протеаз и пост-трансляционных модификаций в формировании и «управлении» внеклеточными пептидными пулами в стрессовых условиях.

1. Phytohormone treatment induces generation of cryptic peptides with antimicrobial activity in the Moss *Physcomitrella patens*. I. Fesenko; R. Azarkina; I. Kirov; A. Knyazev; A. Filippova; E. Grafkaia; V. Lazarev; V. Zgoda; I. Butenko; O. Bukato; I. Lyapina; D. Nazarenko; S. Elansky; A. Mamaeva; V. Ivanov; V. Govorun. *BMC Plant Biology*, 2018, DOI: 10.1186/s12870-018-1611-z IF 3.93
2. Analysis of Endogenous Peptide Pools of *Physcomitrella patens* Moss. Fesenko I, Khazigaleeva R, Govorun V, Ivanov V. *Methods Mol Biol.* 2018;1719:395-405. doi: 10.1007/978-1-4939-7537-2_27. IF 0.79
3. Impact of Noncoding Part of the Genome on the Proteome Plasticity of the Eukaryotic Cell. Fesenko, I.A., Kirov, I.V. & Filippova, A.A. *Russ J Bioorg Chem* (2018) 44: 397. <https://doi.org/10.1134/S1068162018040076> IF 0.838
4. Salicylic acid influences the protease activity and post-translation modifications of the secreted peptides in the moss *Physcomitrella patens*. Anna Filippova, Irina Lyapina, Ilya Kirov, Victor Zgoda, Alexey Belogurov, Anna Kudriaeva, Vadim Ivanov, Igor Fesenko. *Journal of Peptide Science*, 2018 doi: 10.1002/psc.3138 IF 1.969
5. Pilot satellitome analysis of the model plant, *Physcomitrella patens*, revealed a transcribed and high-copy IGS related tandem repeat. Kirov I., Gilyok M., Knyazev A., Fesenko I.: *Comparative Cytogenetics*, 2018, 12(4): in press IF 1.319

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **20,35**
- Sci: **16,35**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **4**
- Q2: **15**
- REST: **21**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **78**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **74**
- Ind: **1,2**
- Ind(s): **1,7**

ОТДЕЛ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ ГЛИКАНОВ И ЛИПИДОВ (д.х.н. Н.В. Бовин) ИФ 66



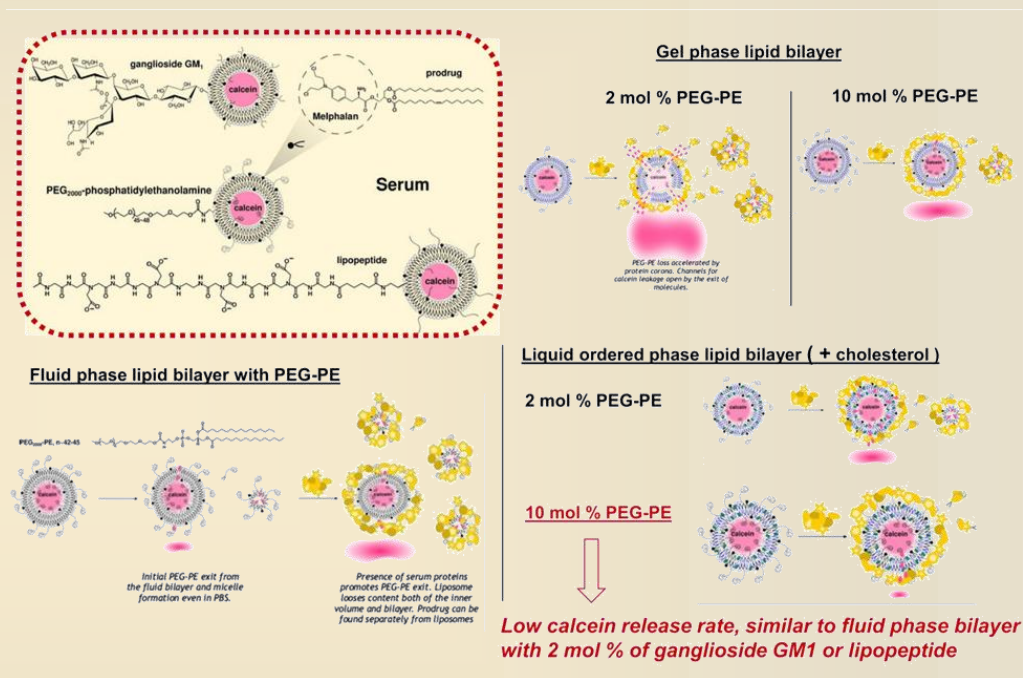
ЛАБОРАТОРИЯ УГЛЕВОДОВ (Н.В. БОВИН) ИФ 54

ЛАБОРАТОРИЯ ХИМИИ ЛИПИДОВ (Е.Л. ВОДОВОЗОВА) ИФ 17

ВЛИЯНИЕ СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ КОМПОНЕНТОВ В ЛИПИДНОМ БИСЛОЕ НА ЦЕЛОСТНОСТЬ ЛИПОСОМ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ПРОЛЕКАРСТВОМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Исследовано влияние ряда амфифильных молекул в липидном бислое на целостность 100-нм-липосом, нагруженных липофильным пролекарством химиотерапевтического препарата мелфалана, в сыворотке крови человека. С помощью флуоресцентных методов показано, что фосфатидилинозит защищает от деградации жидкофазный липидный бислой, сформированный на основе яичного фосфатидилхолина, не менее 4 ч, а ганглиозид GM1 и конъюгат карбоксилированного олигоглицина с фосфатидилэтаноломином – вплоть до 24 ч. В то же время, конъюгат полиэтиленгликоля-2000 с фосфатидилэтаноломином (ПЭГ-липид) способствовал разрушению липосом: происходило вымывание липидов из жидкофазного липидного бислоя, а в случае твердофазной мембраны (гелевая фаза бислоя), содержащей менее 10 мол. % ПЭГ-липид, в ней возникали разрывы (мембрана давала течь).

Tretiakova D и др. (2018) Influence of stabilizing components on the integrity of antitumor liposomes loaded with lipophilic prodrug in the bilayer. *Colloids Surf B Biointerfaces* IF 3.997



ПЭГ-липид хорошо стабилизировал липидный бислой, находящийся в конденсированной жидкоупорядоченной фазе, то есть содержащий достаточное количество холестерина. Описанные эффекты следует учитывать при использовании липофильных конъюгатов ПЭГ в составе супрамолекулярных систем доставки лекарств, нестабилизированных ковалентными связями, таких как липосомы, липидные наносферы, мицеллы.

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **26,5**
- Sci: **22**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **11**
- Q2: **4**
- REST: **7**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **66**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **69**
- Ind: **2,6**
- Ind(s): **3,1**

ОТДЕЛ БИОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ (д.х.н. И.В. Ямпольский) ИФ 79

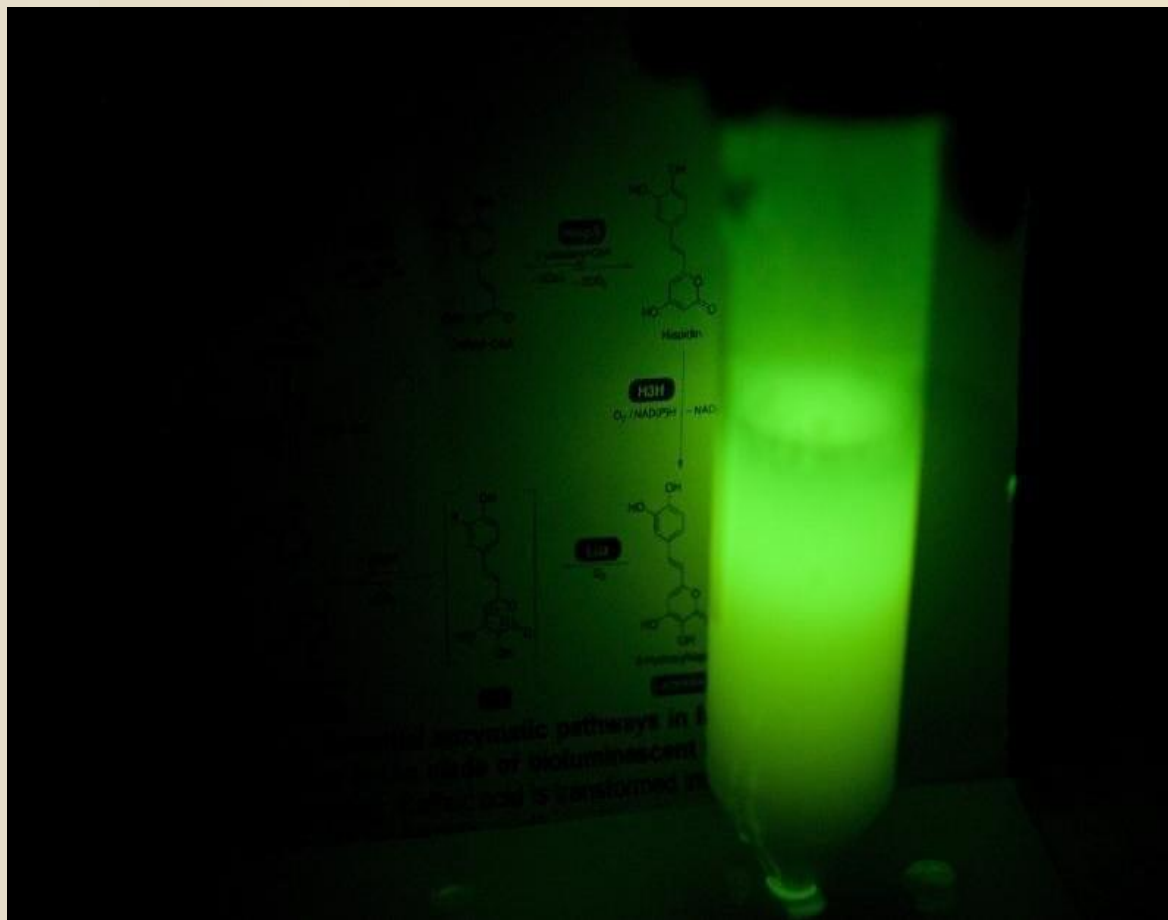


ЛАБОРАТОРИЯ ХИМИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ (И.В. ЯМПОЛЬСКИЙ) ИФ 50

ГРУППА ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (М.С. БАРАНОВ) ИФ 33

ГРУППА СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ (К.С. САРКИСЯН) ИФ 0

ОТКРЫТИЕ МЕХАНИЗМА БИОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ГРИБОВ, А ТАКЖЕ СОЗДАНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ДРОЖЖЕЙ



- Ученые ИБХ РАН и ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН вместе с российскими и иностранными коллегами полностью описали механизм, позволяющий грибам светиться в темноте. Испускание света обеспечивают всего четыре фермента, перенос которых в любые другие организмы делает их светящимися. Чтобы это проиллюстрировать, авторы создали светящиеся в темноте дрожжи. Теоретическая и экспериментальная части работы поддержаны грантами Российского научного фонда.

- Расшифровка механизма свечения грибов стала возможной благодаря многолетним предшествующим исследованиям. Еще в начале XIX века было установлено, что источник свечения гниющего дерева – грибница. В 2009 году Андерсон Оливейра и Кассиус Стевани, соавторы настоящей работы, определили, что все светящиеся грибы испускают свет благодаря единому механизму, а в 2015-2017 годах российские ученые под руководством Ильи Ямпольского совершили ряд ключевых открытий, в том числе определили структуру люциферина – молекулы, окисление которой приводит к испусканию света.

Kotlobay AA и др. (2018) Genetically encodable bioluminescent system from fungi. *Proc Natl Acad Sci U S A* IF 9.504

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **14,05**
- Sci: **9,05**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **6**
- Q2: **3**
- REST: **9**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **79**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **42**
- Ind: **3**
- Ind(s): **4,6**

ОТДЕЛ БИОМАТЕРИАЛОВ И БИОНАНОТЕХНОЛОГИЙ (д.ф.-м.н В.А Олейников) ИФ 51



ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОФИЗИКИ (В.А ОЛЕЙНИКОВ) ИФ 13

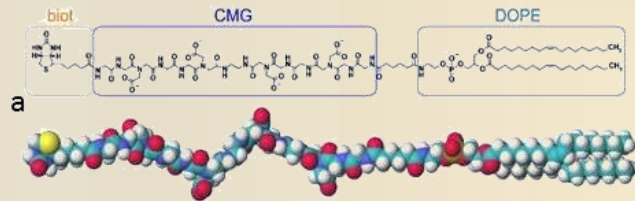
ЛАБОРАТОРИЯ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ БИОЛОГИИ (В.П. ЗУБОВ) ИФ 20

ЛАБОРАТОРИЯ ИММУНОХИМИИ (А.Ф. БРОВКО) ИФ 6

ГРУППА БИОМЕДИЦИНСКИХ МАТЕРИАЛОВ (Е.А. МАРКВИЧЕВА) ИФ 8

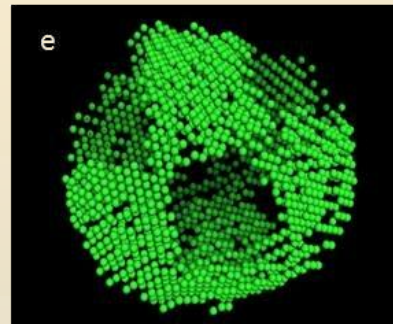
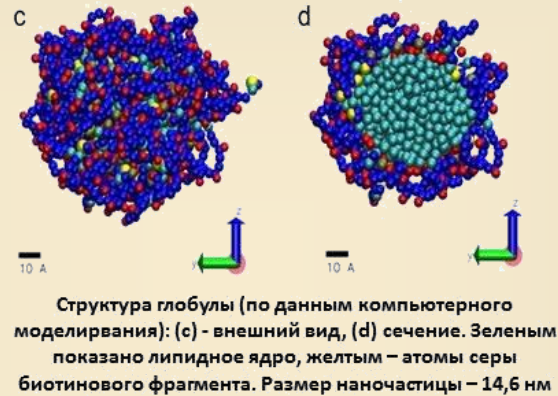
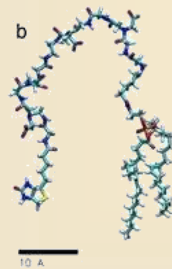
ГРУППА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭКОЛОГИИ (О.Е. ТРУБЕЦКАЯ) ИФ 8

СУПРАМЕРЫ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ЛИПИД-ОЛИГОПЕПТИД-БИОТИН



Линейная форма молекулы: biot – биотиновый фрагмент, CMG – олигопептидный линкер, DOPE – липидная часть.
 Длина молекулы – 9,5 нм

Типичная конформация примерно 90% молекул в глобуле: биотиновый и липидный фрагменты локализованы в ядре глобулы, средняя часть олигопептида экспонирована во внешнюю среду, обеспечивая водорастворимость. Для 10% молекул биотиновый фрагмент экспонирован наружу, что позволяет присоединять к глобуле терминальную группу для адресной доставки



Реконструкция внутренней структуры наночастиц по данным МУРР (МалоУгловое Рентгеновское Рассеяние). Поскольку электронная плотность липидов ниже электронной плотности растворителя, МУРР визуализирует только пептидную часть супрамера. Поэтому, липидное ядро имеет вид внутренней полости супрамера.

Обнаружено, что соединения на основе олигопептидов с концевыми липидным и биотиновым фрагментами, в водной среде способны образовывать мицеллоподобные однородные по размерам и внутренней структуре супрамеры (глобулы). Методами оптической спектроскопии, атомно-силовой и электронной микроскопии, а также малоуглового рентгеновского рассеяния и компьютерного моделирования показано, что глобулы весьма однородны по размерам (около 14, 6 нм). Показано, что ядро глобул содержит липидные и, частично, биотиновые фрагменты, а определенным образом свернутые олигопептиды, образуют оболочку. Часть (до 10%) биотиновых фрагментов экспонирована наружу, и может быть использована для селективного присоединения заданных молекул. Мицеллоподобные супрамеры, содержащие естественные для живого организма соединения, могут стать основой новых типов транспортеров для адресной доставки лекарств.

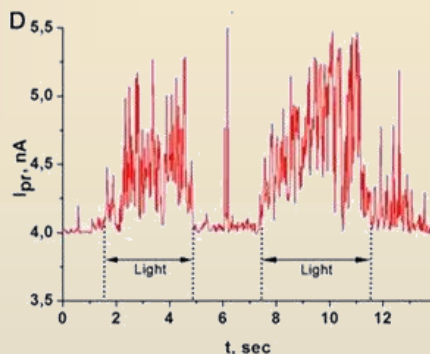
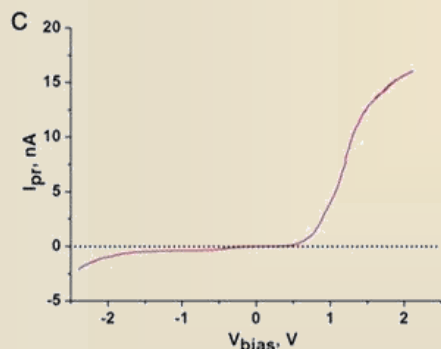
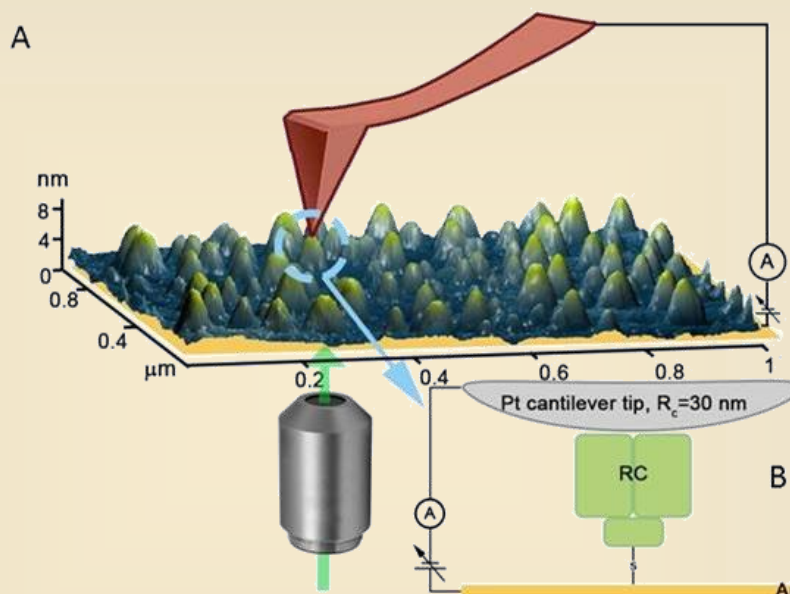
Vaskan I.S., Chistyakov A.A., Solovyeva D.O., Korchagina E.Yu., Bovin N.V., Oleynikov V.A. Исследование ассоциации неогликолипидов. - *Acta Nature, спецвып.* 2017, 105-106

Vaskan I.S., Solovyeva D.O., Chistyakov A.A., Efremov R.G., Volynsky P.E., Shlykova E.V., Korchagina E. Yu., Mochalov K.E., Bovin N.V., Oleinikov V.A. Neoglycolipids Micelle-like Structures as a Basis for Drug Delivery Systems. - *KnE Energy & Physics*, 2018, 3 (2), 519-527. DOI 10.18502/ken.v3i2.1860

Zalygin, A., Solovyeva, D., Vaskan, I., Henry, S., Schaefer, M., Volynsky, P., Tuzikov, A., Korchagina, E., Ryzhov, I., Mochalov, K., Efremov, R., Shlykova, E., Oleinikov, V., Bovin, N., Structure of supramers formed by the amphiphile biotin-CMG-DOPE. - *ACS Nano* (in press).

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ БИО-ФОТОЭЛЕКТРОДЫ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ И ИЗМЕРЕНИЯ ФОТОТОКА, СОЗДАВАЕМОГО ЕДИНИЧНОЙ МОЛЕКУЛОЙ ФОТОРЕАКЦИОННОГО ЦЕНТРА

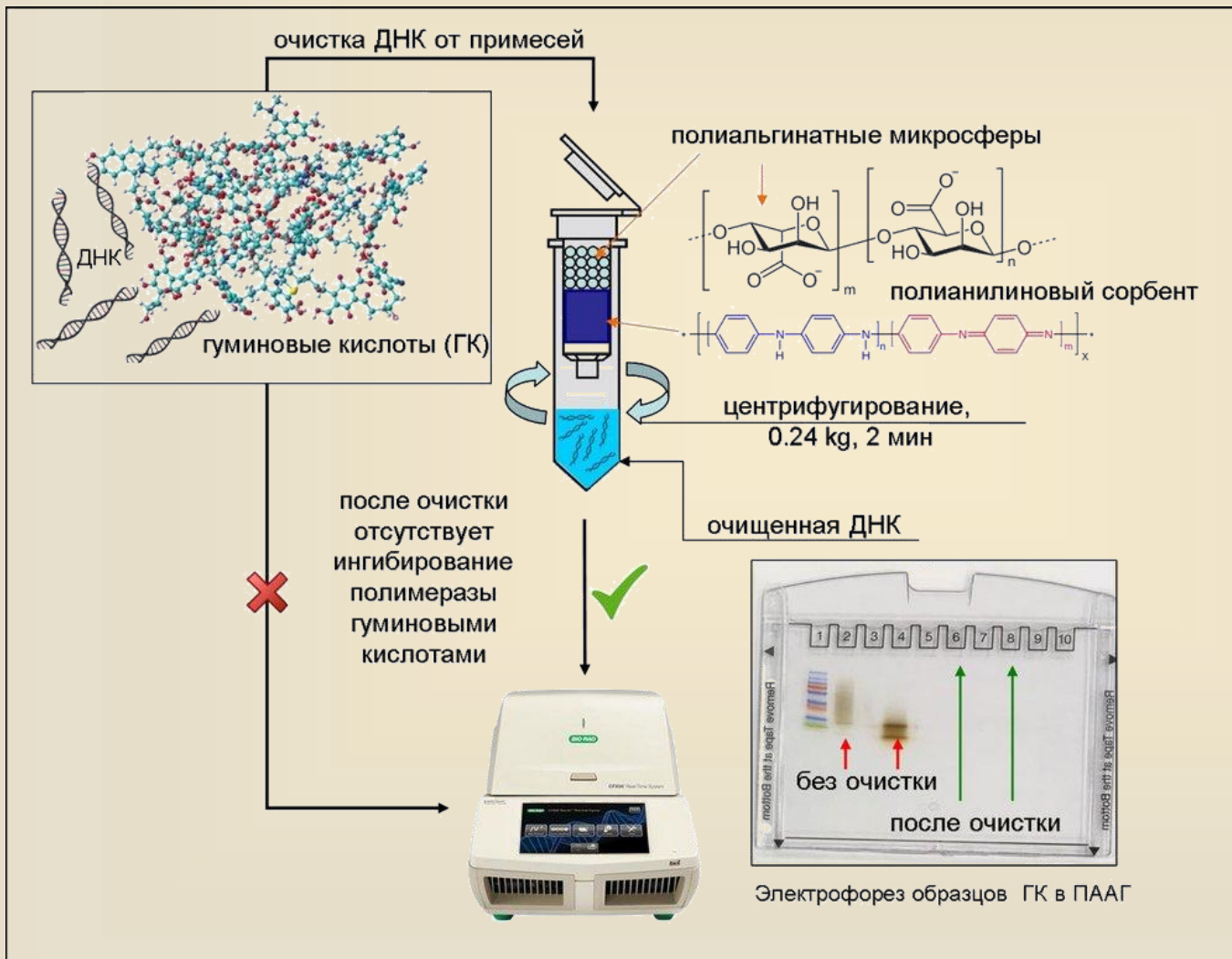
- A – монослой молекул реакционных центров (RC) на поверхности золотого электрода.
- B – схема измерения вольт-амперной характеристики единичной молекулы RC.
- C – вольт-амперная характеристика.
- D – изменения силы тока при облучении системы зеленым (532 нм) лазером



Solovyeva D., et al., An Approach to Fabrication of a High-Performance Bio-Photoelectrodes for Quantification and Measurements of Photocurrent Generated by a Single Photosynthetic Reaction Center. Frontiers in Chemistry, Nanoscience. Manuscript ID: 433671

Предложен новый подход к изготовлению высокоэффективных биофотоэлектродов состоящих из белков фотосинтетического реакционного центра (RC), иммобилизованных на проводящей поверхности. Основой разработки стали новые данные, полученные в результате вольтамперметрических измерений на проводящей границе между единичным фотосинтетическим RC и золотым электродом. Это позволило использовать не только количественную оценку эффективности метода иммобилизации RC, но и измерения тока единичного RC. Показано, что использование ковалентной связи S-Au для иммобилизации RC на поверхности электрода позволяет существенно (на порядок) повысить эффективность системы, что перспективно в плане создания биогибридных фоточувствительных устройств.

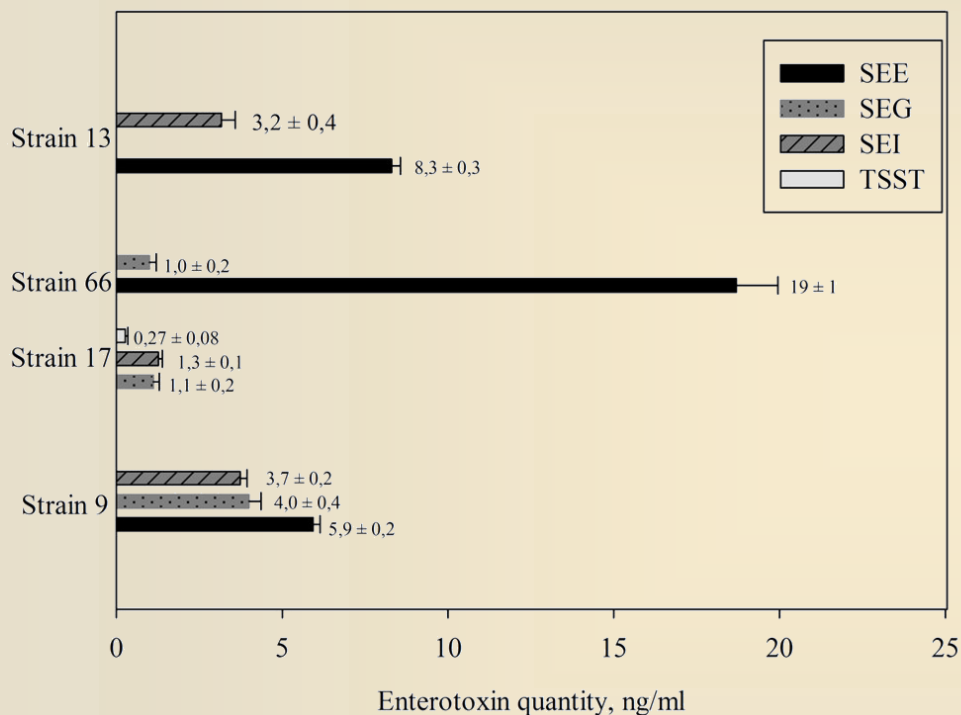
НОВЫЙ СПОСОБ ОДНОСТАДИЙНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ДНК ИЗ ОБРАЗЦОВ ПОЧВЫ ДЛЯ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ ФИТОПАТОГЕНОВ



Разработан новый биосепарирующий элемент (БЭ), содержащий полианилин-модифицированный кремнезем и полиальгинатные микросферы, обеспечивающий одностадийное выделение ДНК из почвенных экстрактов с одновременной очисткой ДНК от фракций гуминовых кислот, для ПЦР диагностики фитопатогенов. Все сорбционно-активные компоненты БЭ изготавливаются в лаборатории по оригинальным методикам.

Соответствующая публикация подготовлена и запланирована на I квартал 2019 г. в *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (IF 3.997, Q1). Авторы: Простякова А.И., Зыбин Д.И., Капустин Д.В. **IF 3.99**

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗОЛЯТОВ *Staphylococcus aureus*, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МОЛОКА КРС С СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ МАСТИТА



- Исследована связь субклинической формы мастита коров со свойствами токсигенных стафилококков. Впервые показано, что патогенные штаммы стафилококка золотистого содержат набор экзотоксинов. Представленность токсинов у животных составляла: альфа-токсин (h1A) - 70%; лейкоцидин (lucS) - 46.6%; альфа пептид (psmA) - 81.6%; бета пептид (psmB) - 95%; дельта токсин (hld) - 78.3% штаммов. Пептидный токсин psmB обнаруживался почти у всех штаммов, также, часто встречается hld и psmA. 88% штаммов выделенных от больных животных содержали гены энтеротоксинов sea - 53.3%, seb - 3.3%, sec - 50%, sed - 4%, see - 46.6%, seg - 70%, sei - 10%, selp - 3.3% и tsst1 - 1.6%. Уровень продукции токсинов был низкий и не превышал 18 нг/мл. Обнаружены штаммы, продуцирующие одновременно по два и по три энтеротоксина, что повышает их патогенность.
- Проведено полногеномное секвенирование и анонсирование геномов пяти штаммов стафилококка золотистого. Анализ геномов подтвердил наличие и локализацию генов токсинов.

- Fursova KK и др. (2018) Exotoxin diversity of *Staphylococcus aureus* isolated from milk of cows with subclinical mastitis in Central Russia. *J Dairy Sci* **IF 2.749**
- Rudenko NV и др. (2018) Immunochemical assay with monoclonal antibodies for detection of staphylococcal enterotoxin H. *J Food Drug Anal* **IF 2.956**
- Fursova KK и др. (2018) Draft genome sequences of five *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinically healthy cows in the Russian Federation. *Genome Announc* **IF 1.18**
- Artykov AA и др. (2017) Detection of staphylococcal enterotoxin a by phage display mediated immuno-PCR method. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **IF 0.838**
- Артыков ФФ и др. (2017) Детекция стафилококкового энтеротоксина А методом фаговой иммуно-ПЦР.
- Fursova KK и др. (2016) Staphylococcal enterotoxin a detection with phage displayed antibodies. *Russ. J. Bioorganic Chem.*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЛУОРОФОРОВ В НАНОЧАСТИЦАХ РАСТВОРЕННОГО ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ РЕКИ СУВАНИ (США)



Одним из основных свойств водного растворенного органического вещества (РОВ), является флуоресценция, широко используемая для быстрого и точного анализа органических загрязнителей. Природа флуоресценции РОВ до сих пор не ясна и механизмы, вызывающие ее появление, основаны на теоретических предположениях или единичных экспериментах. С помощью эксклюзивной ВЭЖХ в сочетании с мультиволновыми детекторами поглощения и флуоресценции было изучено происхождение флуоресценции РОВ из реки Сувани (США) и его фракций, полученных с помощью сочетания электрофореза полиакриламидном геле и эксклюзивной хроматографии низкого давления. Последовательное фракционирование РОВ позволило впервые обнаружить, по меньшей мере, пять индивидуальных гумино-подобных флуорофоров, образующих суммарный широкий спектр флуоресценции РОВ. Достоверное снижение максимумов испускания флуорофоров с 465 до 405 нм соответствовало уменьшению их молекулярных размеров. Работа представляет новые данные в пользу строения наночастиц РОВ в виде супрамолекулярных комплексов.

1. Trubetskoy OA и др. (2018) Molecular Size Distribution of Fluorophores in Aquatic Natural Organic Matter: Application of HPSEC with Multi-Wavelength Absorption and Fluorescence Detection Following LPSEC-PAGE Fractionation. *Environ Sci Technol* IF 6.653
2. Patsaeva S и др. (2018) Excitation-Dependent Fluorescence Quantum Yield for Freshwater Chromophoric Dissolved Organic Matter from Northern Russian Lakes. *J Spectrosc (Hindawi)* IF 1.391

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **19**
- Sci: **16**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **10**
- Q2: **1**
- REST: **9**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **51**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **52**
- Ind: **1,8**
- Ind(s): **2,1**

ОТДЕЛ ГЕНОМИКИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА (д.б.н. Д.М. Чудаков) ИФ 183



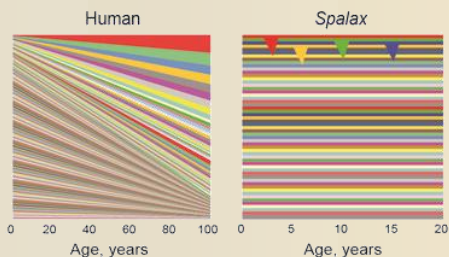
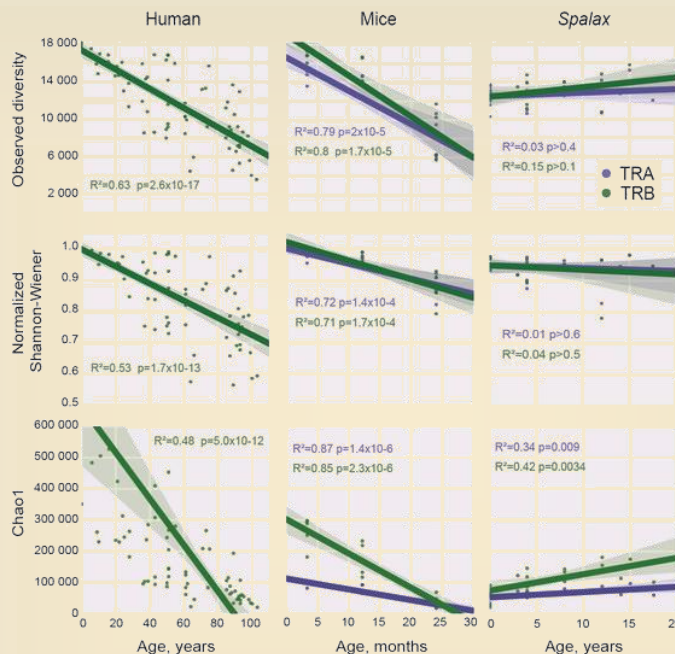
ЛАБОРАТОРИЯ МЕТОДОВ ИММУНОСЕКВЕНИРОВАНИЯ (Д.М. ЧУДАКОВ) ИФ 152

ЛАБОРАТОРИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕНОМИКИ (Ю.Б. ЛЕБЕДЕВ)
ИФ 39

ГРУППА СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА
(О.В. БРИТАНОВА) ИФ 70

ГРУППА АЛГОРИТМОВ ИММУНОСЕКВЕНИРОВАНИЯ (М.А. ШУГАЙ) ИФ 26

НЕОБЫЧНОЕ УСТРОЙСТВО Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ДОЛГОЖИВУЩИХ ГРЫЗУНОВ



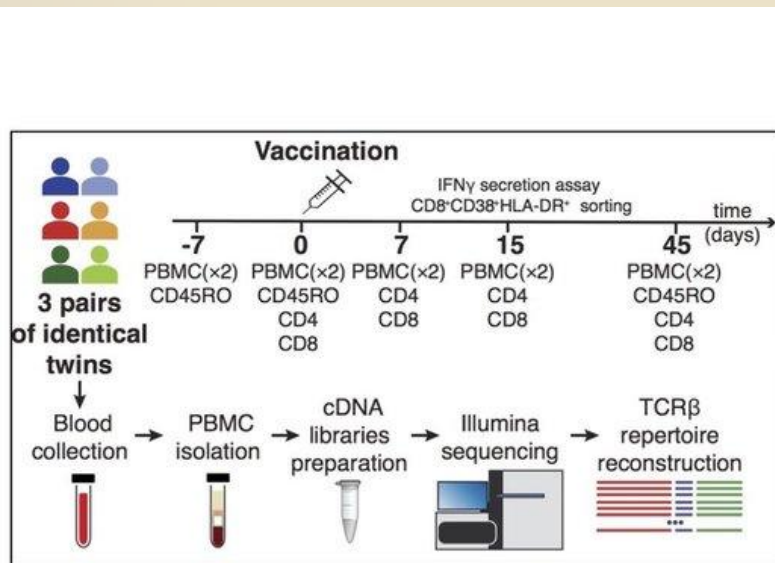
Показано, что Т-клеточный иммунитет долгоживущего грызуна Spalax (слепушонок) с возрастом не накапливает крупных клональных экспансий, в отличие от человека и мыши.

Также проведен ряд исследований Т- и В-клеточного адаптивного иммунитета человека и модельных животных, в том числе по направлениям:

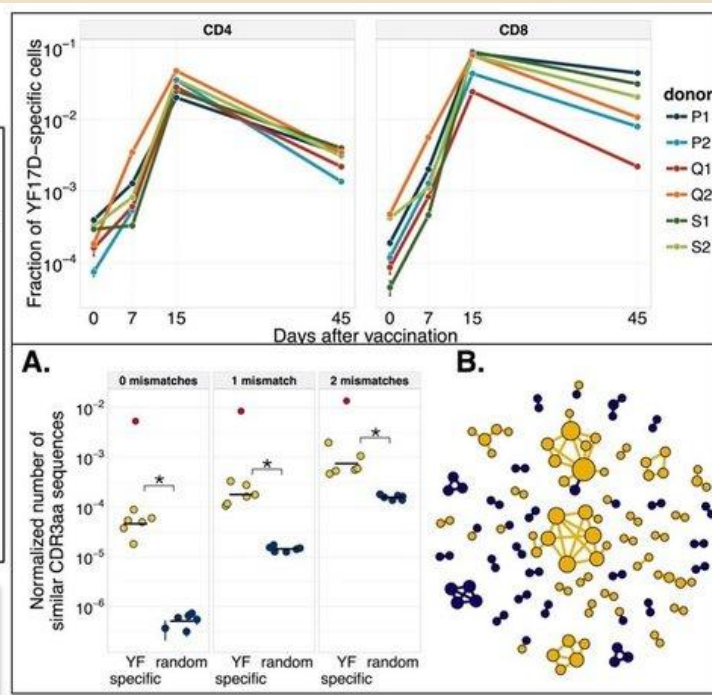
- возрастные изменения в В-клеточном ответе на вакцинацию
- Т клеточный ответ на вакцинацию на близнецах
- экстракция репертуаров Т-клеточных рецепторов из данных RNA-Seq
- функциональные сабсеты регуляторных Т-лимфоцитов
- память и специфичность адаптивного ответа гамма-дельта Т лимфоцитов

1. Pogorelyy MV и др. (2018) Precise tracking of vaccine-responding T cell clones reveals convergent and personalized response in identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* IF 9.504
2. Bolotin DA и др. (2018) Reply to: Evaluation of immune repertoire inference methods from RNA-seq data. *Nat Biotechnol*
3. Fan X и др. (2018) CD49b defines functionally mature Treg cells that survey skin and vascular tissues. *J Exp Med* IF 10.79
4. Davydov AN и др. (2018) Comparative Analysis of B-Cell Receptor Repertoires Induced by Live Yellow Fever Vaccine in Young and Middle-Age Donors. *Front Immunol* IF 5.51
5. Hunter S и др. (2018) Human liver infiltrating $\gamma\delta$ T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. *J Hepatol* IF 14.911
6. Egorov ES и др. (2018) The changing landscape of naive T cell receptor repertoire with human aging. *Front Immunol* IF 5.51
7. Dolton G и др. (2018) Optimized peptide-MHC multimer protocols for detection and isolation of autoimmune T-cells. *Front Immunol* IF 5.51
8. Komech EA и др. (2018) CD8+T cells with characteristic T cell receptor beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)* IF 5.5245
9. Davey MS и др. (2018) The human V δ 2+T-cell compartment comprises distinct innate-like V γ 9+ and adaptive V γ 9-subsets. *Nat Commun* IF 12.353
10. Sycheva AL и др. (2018) Quantitative profiling reveals minor changes of T cell receptor repertoire in response to subunit inactivated influenza vaccine. *Vaccine* IF 3.285
11. Pogorelyy MV и др. (2018) Method for identification of condition-associated public antigen receptor sequences. *Elife* IF 7.616

КЛОНАЛЬНЫЙ ПРОФАЙЛИНГ Т-КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ВАКЦИНАЦИЮ



Pogorelyy MV и др. (2018) Precise tracking of vaccine-responding T cell clones reveals convergent and personalized response in identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* IF 9.504



Разработан экспериментальный подход, включающий оригинальную систему биоинформатической обработки, для выявления случаев клональной экспансии в динамическом репертуаре периферических Т-лимфоцитов человека. Мы применили этот подход к анализу репертуаров Т-клеточных рецепторов (TCR) у трех пар монозиготных близнецов, иммунизированных вакциной против вируса желтой лихорадки (YF). У каждого из обследованных доноров мы идентифицировали от 600 до 1700 отвечающих на вакцину Т-клонов. При сравнительном анализе структуры TCR YF-ассоциированных репертуаров было обнаружено повышенное число совпадающих клонов у близнецов. Для предсказания структуры TCR антиген-специфических клонов у неродственных индивидов создан и успешно апробирован новый метод биоинформатической обработки данных секвенирования. Созданный подход также может быть использован при анализе постинфекционного состояния адаптивного иммунитета для идентификации новых патоген-специфических клонов Т-клеток.

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **10,6**
- Sci: **10,6**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **16**
- Q2: **1**
- REST: **2**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **183**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **76**
- Ind: **6,4**
- Ind(s): **6,4**

ОТДЕЛ МЕТАБОЛИЗМА И РЕДОКС-БИОЛОГИИ (д.б.н. В.В. Белоусов) **ИФ 70**



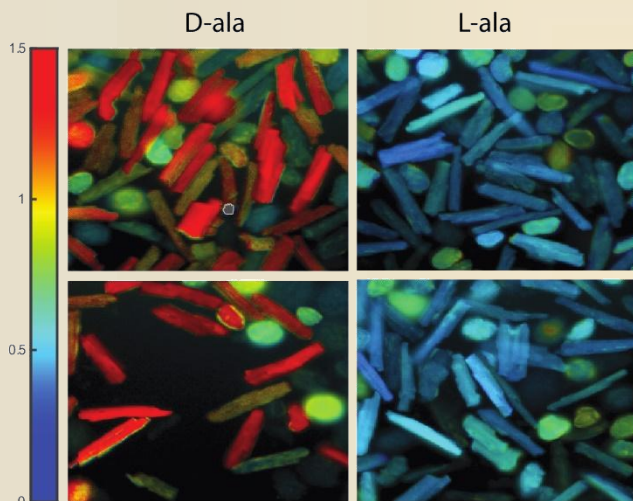
ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (В.В. БЕЛОУСОВ) **ИФ 70**

ГРУППА РЕДОКС-БИОЛОГИИ (Ю.Г. ЕРМАКОВА) **ИФ 13**

ГРУППА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСНОВ ПАТОЛОГИИ (Д.С. БИЛАН) **ИФ 19**

ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Steinhorn В и др. (2018) Chemogenetic generation of hydrogen peroxide in the heart induces severe cardiac dysfunction. *Nat Commun* IF 12.353



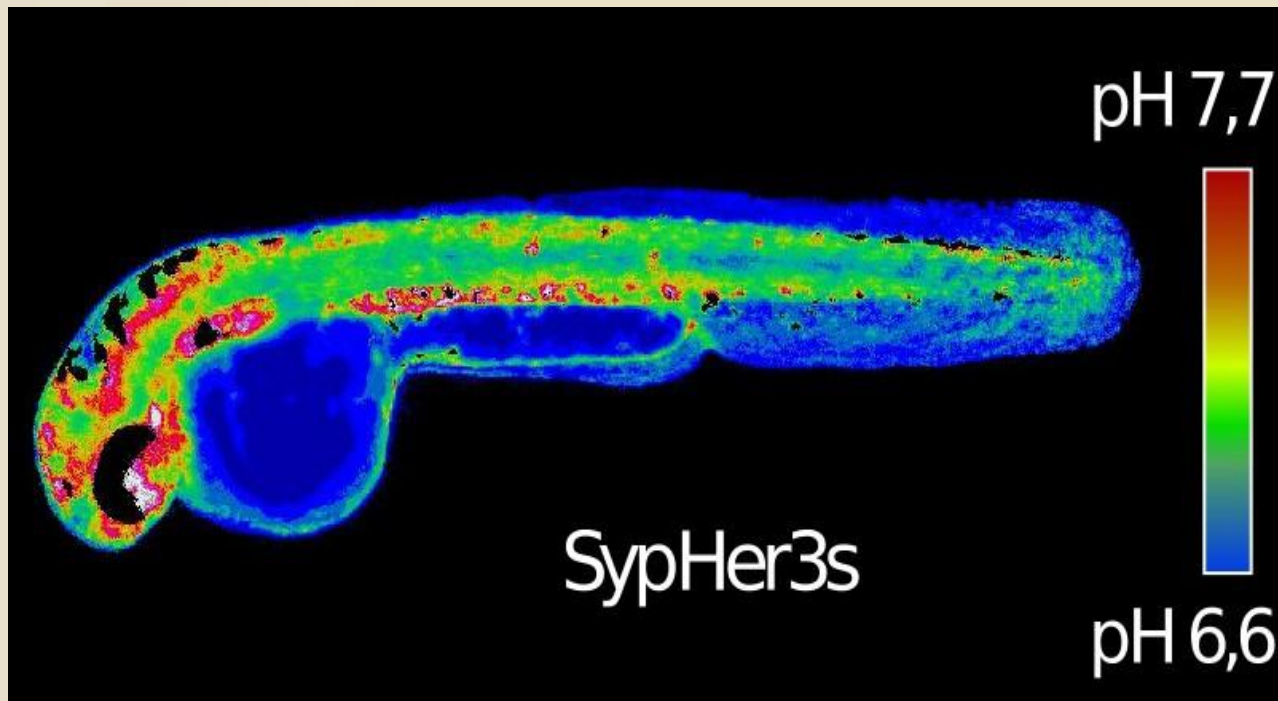
Окислительный стресс является, по сути, дисбалансом потоков электронов внутри клетки: утечка электронов из каскадов метаболических и электрохимических реакций на кислород ведут к образованию активных форм кислорода и окислительному повреждению молекулярных структур в клетке. В норме такие утечки компенсируются работой эффективных антиоксидантных ферментов и систем репарации и биосинтеза. Однако если утечек слишком много, или если антиоксидантные системы испытывают недостаток «топлива», окислительное повреждение может накапливаться и приводить к некорректной работе клетки или органа. Это состояние и называется окислительным стрессом.

Существует множество научных данных разной степени достоверности о том, что окислительный стресс лежит в основе множества патологий, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы, где кислород является «центральной» молекулой. Однако практически любая патология имеет сложную структуру, в которую вовлечено огромное количество различных метаболических и сигнальных процессов. Зачастую невозможно понять, является тот или иной процесс причиной или следствием патологии. Окислительный стресс является здесь типичным примером. Является ли он причиной или хотя бы неотъемлемым компонентом сердечной патологии, или вторичным процессом, возникающим на поздних стадиях заболевания в ходе рассогласования каких-то других процессов? Ответить на этот вопрос было невозможно без создания новых модельных организмов, в которых ученые могли бы «включать» окислительный стресс в здоровом сердце и потом наблюдать, развивается ли патология и насколько она похожа на болезнь, развивающуюся «естественным» путем.

Исследователи из ИБХ РАН вместе с коллегами из Гарварда создали такую модель, используя принципы синтетической биологии: перенося молекулярные блоки из одних организмов в другие с целью создания живых систем с новыми свойствами. Одним из направлений синтетической биологии является хемогенетика: внедрение в клетку генов, кодирующих белки, функционирующие в присутствии определенных химических веществ. Чтобы исследовать окислительный стресс на сердце, исследователи использовали оксидазу D-аминокислот (DAAO) — фермент, который был клонирован из дрожжей. Известно, что DAAO продуцирует пероксид водорода (H_2O_2) только в присутствии D-аминокислот, что приводит к окислительному стрессу. Но так как клетки млекопитающих используют почти исключительно L-аминокислоты, а не их D-стереоизомеры, фермент DAAO остается неактивным в клетках сердца до того момента как исследователи вводят в организм животного аминокислоту D-аланин. Команда исследователей использовала вирус для доставки DAAO в сердца крыс, а затем животных поили в течение нескольких недель питьевой водой, содержащей D-аланин. Затем сердца животных исследовали, используя эхокардиографию для измерения сердечной функции и размера сердца. Кроме того, исследователи измеряли маркеры воспалительного и адаптивного стресса.

Оказалось, что окислительный стресс вызывает у животных дилатационную кардиомиопатию — заболевание, при котором происходит растяжение полостей сердца. У животных значительно повышался уровень маркеров кардиомиопатии, таких как предсердный натрийуретический пептид и кардио-тропонин I. При этом не наблюдалось фиброза сердечной ткани, что свидетельствует о том, что либо фиброз не ассоциирован с окислительным стрессом, либо он возникает на более поздних стадиях патологии.

ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ pH-СЕНСОР ДЛЯ РЕКОРДНО ТОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПРОЦЕССАМИ В КЛЕТКЕ



Ermakova YG и др. (2018)
SypHer3s: A genetically encoded fluorescent ratiometric probe with enhanced brightness and an improved dynamic range.
Chem Commun (Camb) **IF 6.29**

Этот «молекулярный pH-метр» является усовершенствованной версией pH-сенсоров семейства SypHer, разработанных ранее в лаборатории. Сенсор позволяет количественно измерять pH в живых системах разной степени сложности. SypHer3s методами генетической инженерии может быть доставлен живую клетку и, благодаря своей беспрецедентно высокой яркости, может использоваться в микроскопии высокого разрешения: например, для точных наблюдений за колебаниями кислотности в клетках или даже в целых организмах — в статье впервые измерен pH в различных тканях эмбриона рыбки данио-рерио.

Кроме того, с помощью SypHer3s удалось продемонстрировать функциональную неоднородность митохондрий в разных компартаментах нейронов. В теле нейрона митохондрии малоактивны, в то время как в синапсах они начинают активно откачивать протоны из матрикса, создавая электрохимический градиент, необходимый для синтеза АТФ. Следить за этими процессами удобно с помощью pH сенсора, направленного в митохондрии. По словам Всеволода Белоусова, «складывается впечатление, что разные части нейрона получают энергию по-разному: тело живет за счет гликолиза, а синапсы — за счет окислительного фосфорилирования».

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **4,75**
- Sci: **4,75**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **8**
- Q2: **0**
- REST: **2**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **70**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **34**
- Ind: **7,2**
- Ind(s): **7,2**

ОТДЕЛ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ (академик О.А. Донцова) ИФ 103



ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ (О.А. ДОНЦОВА) ИФ 45

ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА И СИНТЕЗА (В.А. КОРШУН) ИФ 23

ЛАБОРАТОРИЯ МЕХАНИЗМОВ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ (Г.В. ШПАКОВСКИЙ) ИФ 14

ЛАБОРАТОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА
(О.В. ЗАЦЕПИНА) ИФ 0

ЛАБОРАТОРИЯ МЕМБРАННЫХ И БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ (М.И. ШАХПАРОНОВ)
ИФ 50

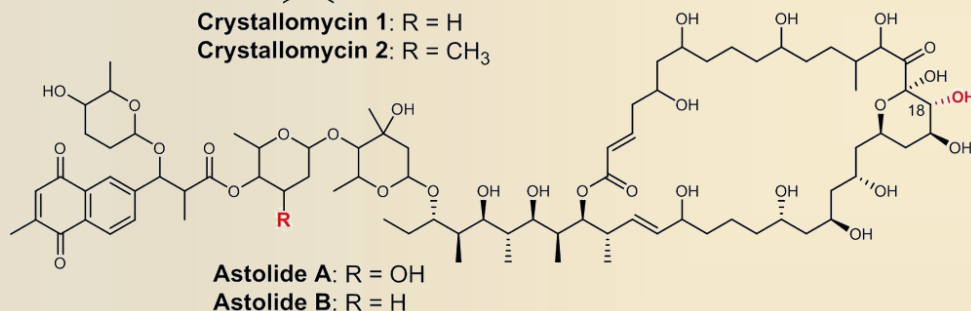
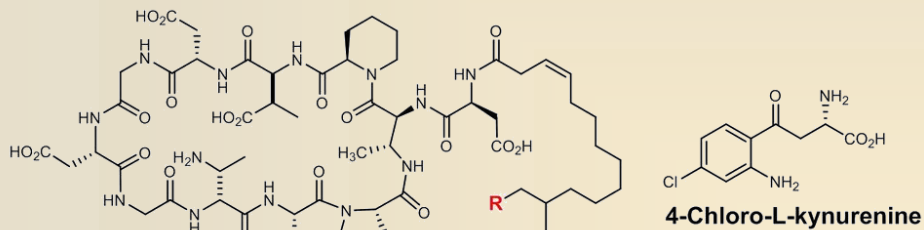
ГРУППА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ
(А.В. АРАЛОВ) ИФ 21

ГРУППА ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ (Е.А. ОБРАЗЦОВА) ИФ 5

Лаборатория молекулярного дизайна и синтеза (В.А. Коршун)
Лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии (А.С. Арсеньев)
Группа структурной биологии ионных каналов (З.О. Шенкарев)
Лаборатория нейрорецепторов и нейрорегуляторов (С.А. Козлов)



СТРУКТУРА И СВОЙСТВА НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ



1. Alferova VA и др. (2018) 4-Chloro-L-kynurenine as fluorescent amino acid in natural peptides. *Amino Acids* **IF 2.906**
2. Alferova VA и др. (2018) Astolides A and B, antifungal and cytotoxic naphthoquinone-derived polyol macrolactones from *Streptomyces hygroscopicus*. *Tetrahedron* **IF 2.377**
3. Jiang ZK и др. (2018) Diversity, novelty, and antimicrobial activity of endophytic actinobacteria from mangrove plants in Beilun Estuary National Nature Reserve of Guangxi, China. *Front Microbiol* **IF 4.019**
4. Tyurin AP и др. (2018) Crystallomycin revisited after 60 years: Aspartocins B and C. *Medchemcomm* **IF 2.342**

Установлена структура двух компонентов липопептидного антибиотика кристалломицина из образца, полученного 60 лет назад. Установлена идентичность компонентов кристалломицина двум компонентам аспартоцина, структура которых была выяснена недавно. Антибиотик проявляет Ca²⁺-зависимую активность к грам-положительным бактериям. С помощью ЯМР исследованы конформации кристалломицина 2 в растворе.

В составе пептидного антибиотика INA-5812 обнаружена аминокислота 4-хлор-L-кинуренин, ранее встречавшаяся в природных продуктах лишь однажды. Нами впервые описаны флуоресцентные свойства 4-хлор-L-кинуренина и его использование в качестве донора энергии для возбуждения других флуорофоров.

С использованием различных методов 2D ЯМР установлена структура двух новых макролидных антибиотиков, астолидов А и Б. Молекулы астолидов одновременно содержат в качестве агликонов мембрано-активный полиольный макролид и редокс-активный нафтохиноновый остаток. Наличие гидроксильной группы в положении 18 принципиальным образом меняет спектр биологической активности по сравнению с известными аналогами – возрастает противогрибковая активность и снижается цитотоксичность.

НОВЫЙ МЕХАНИЗМ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ

Было показано, что под воздействием химио- и радиотерапии клетки глиобластомы секретируют мембранные пузырьки - везикулы, обогащённых различными компонентами сплайсосом. Эти везикулы изменяют тип сплайсинга РНК в реципиентных опухолевых клетках, таким образом, увеличивая их инвазивность, пролиферацию и устойчивость к терапии.

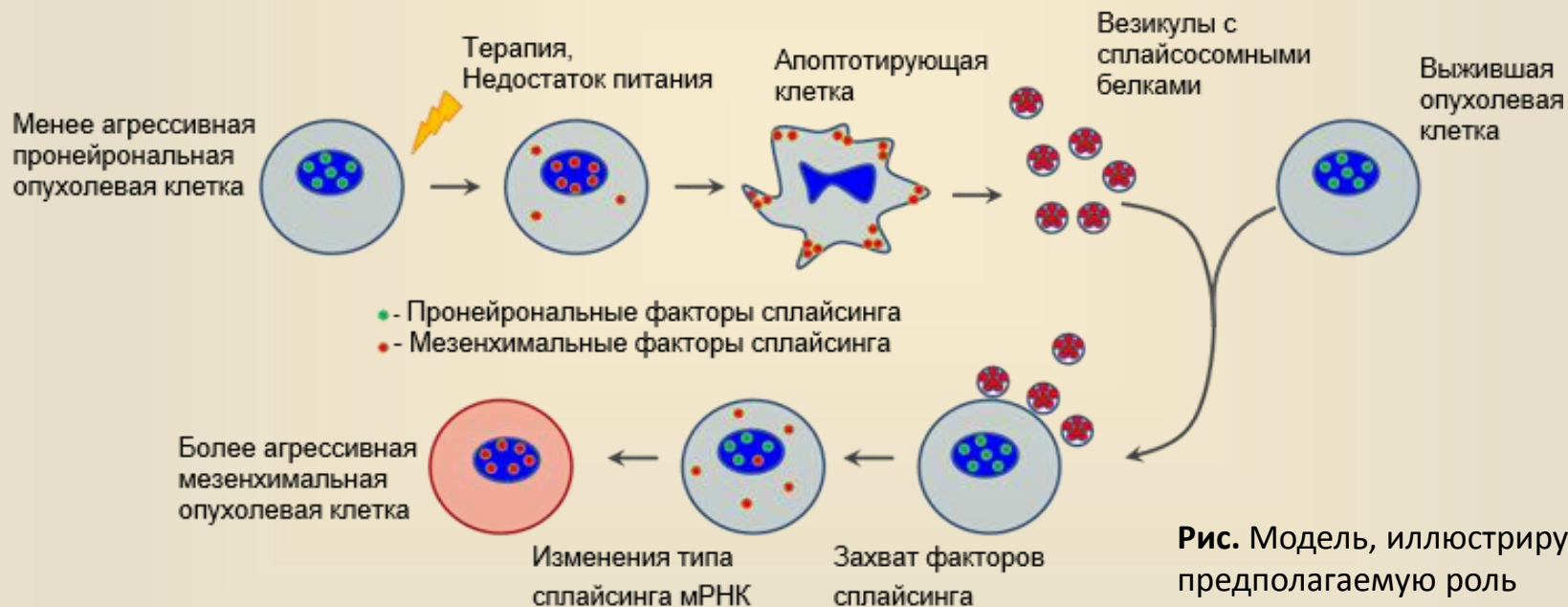


Рис. Модель, иллюстрирующая предполагаемую роль сплайсосомных белков в передаче сигнала от апоптотических к выжившим клеткам глиобластомы.

РОЛЬ СПЛАЙСИНГА РНК В ОТВЕТЕ РАКОВЫХ КЛЕТОК НА ТЕРАПИЮ

С помощью мета анализа экспрессии генов в более чем 650 образцах опухолевых клеток было показано, что изменение сплайсинга РНК является универсальным ответом раковых клеток на стресс. Ингибирование этих изменений сплайсинга позволяет нарушить процесс репарации ДНК и многократно увеличить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии.

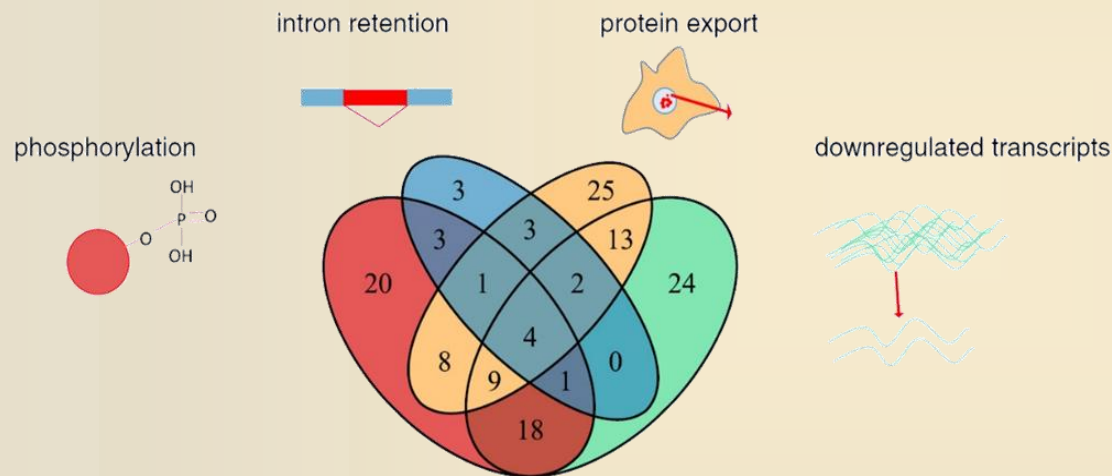
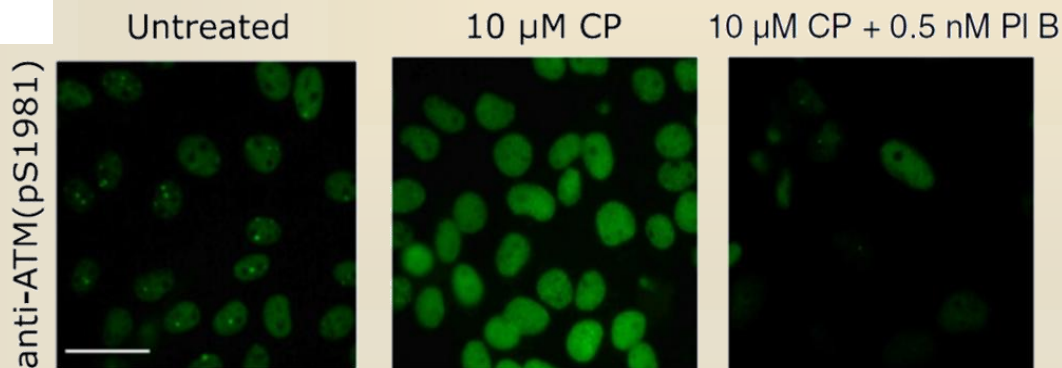


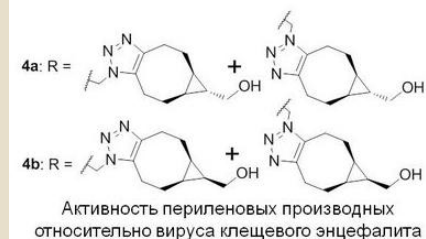
Рис. (А) Модель, иллюстрирующая различные пути регуляции сплайсинга РНК в опухолевых клетках подвергшихся терапии.

(Б) Ингибирование сплайсинга с помощью Пладиенолида Б (PI В), предотвращает активацию ферментов репарации ДНК (АТМ) в опухолевых клетках подвергшихся терапии (СР – цисплатин).



K.S. Anufrieva, V.O. Shender, G.P. Arapidi, M.S. Pavlyukov, M.I. Shakhparonov, P.V. Shnaider, et al. Therapy-induced stress response is associated with downregulation of pre-mRNA splicing in cancer cells. *Genome Med.* 2018, 10(1): 49. **IF 8.898**

НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ВИРУСА ВАРИЦЕЛЛА-ЗОСТЕР



| # | CC ₅₀ , мкМ | | EC ₅₀ , мкМ |
|-------|------------------------|------------------|----------------------------|
| | 24 ч | 7 дней | |
| 1 | >50 | >50 | 0.0077 ± 0.0002 |
| 2 | >50 | 35 | 0.0054 ± 0.0004 |
| 3a | >50 | >50 | 0.030 ± 0.010 |
| 3b | >50 | >50 | 0.050 ± 0.030 |
| 3c | >50 | >50 | 0.037 ± 0.003 |
| 3d | >50 | >50 | 0.023 ± 0.004 |
| 4a | >50 | >50 | 0.0075 ± 0.0016 |
| 4b | >50 | >50 | 0.0096 ± 0.0001 |
| dUY11 | >50 ^b | >50 ^b | 0.024 ± 0.013 ^b |

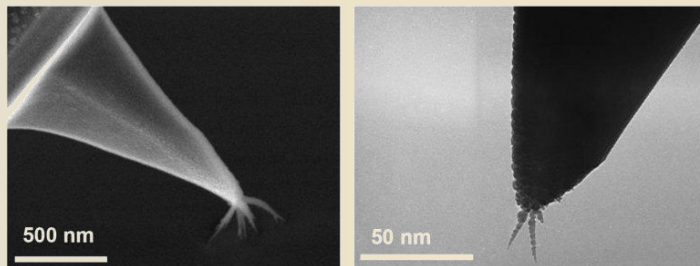
| соединение # | VZV EC ₅₀ (мкМ) | | CMV EC ₅₀ (мкМ) | | Клетки легкого эмбриона человека (HEL) цитотоксичность (мкМ) | |
|--------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------|--|------------------------------------|
| | ОКА штаммы (TK+) | 07-1 штаммы (TK-) | AD-169 штаммы | Штамм Дэвис | Клеточная морфология (MCC) | Клеточный рост (CC ₅₀) |
| 5a | 0.06 ± 0.01 | 10 ± 5 | n/a ^a | n/a | >100 | >100 |
| 5b | n/a | n/a | n/a | n/a | >100 | ND ^b |
| 5c | 55 | 47 | n/a | 49 | >100 | ND |
| 6a | 1.5 ± 0.3 | 1.2 ± 0.5 | 4 | 4 | 20 | 12.2 ± 0.8 |
| 6b | 2.7 ± 1.3 | 1.8 | n/a | n/a | 9 ± 5 | 9.7 ± 1.5 |
| 6c | n/a | n/a | n/a | 2.9 | 20 | ND |
| 7a | 2.23 | 1.46 | n/a | n/a | 4 | ND |
| 7b | n/a | 3.57 | n/a | 2.19 | 20 | ND |
| 8a | 1.66 ± 0.08 | n/a | n/a | 1.27 | 9 ± 5 | 14.4 ± 0.7 |
| 8b | n/a | n/a | n/a | n/a | 4 | ND |
| стандарт | адваловпр 2.5 ± 0.4 | адваловпр 39 ± 9 | ганциловпр 5.99 | ганциловпр 1.06 | >350 | >440 |
| | бривудин 0.022 ± 0.008 | бривудин 1.9 ± 0.5 | идофовпр 0.51 | идофовпр 0.3 | >300 | >300 |

Был получен ряд аналогов эффективного противовирусного периленового нуклеозида, dUY11, с метилтиометильной (MTM), азидометильной (AZM) и HO-C1-4-алкил-1,2,3-триазол-1,4-диильными группами в 3'-О-положении, а также два продукта реакции безмедного алкин-азидного циклоприсоединения AZM производного, и исследована их активность относительно вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Четыре соединения показали EC₅₀ ≤ 10 нМ, таким образом, являясь наиболее эффективными ингибиторами ВКЭ на сегодняшний день. Кроме того, эти нуклеозиды обладают большей липофильностью (clogP) и повышенной растворимостью в водном ДМСО по сравнению с исходным dUY11.

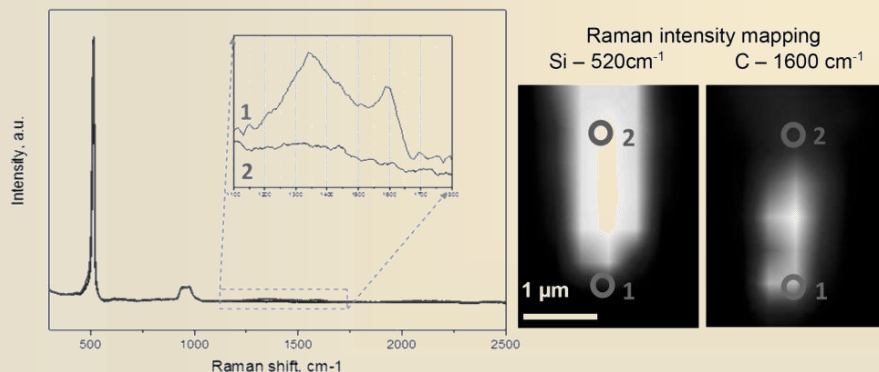
Феноксазиновый остов широко используется для стабилизации дуплексов нуклеиновых кислот, как часть флуоресцентных зондов для исследования структуры, узнавания и метаболизма нуклеиновых кислот и т.д. Мы осуществили синтез феноксазиновых нуклеозидных производных и исследовали их противовирусную активность относительно панели структурно разнообразных вирусов: оболочечных ДНК герпесвирусов: вируса варицелла-зостер (ВЗВ) и цитомегаловируса человека; оболочечного РНК вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), а также необолочечных РНК энтеровирусов. Изучаемые соединения эффективно подавляли репродукцию ДНК и РНК вирусов в культуре клеток. 3-(2'-Дезокси-β-D-рибофуранозил)-1,3-диаза-2-оксофеноксазин оказался мощным ингибитором репликации ВЗВ с большей активностью по отношению к штамму дикого типа, по сравнению со штаммом с дефицитом тимидинкиназы (EC₅₀ 0,06 и 10 мкМ, соответственно). Данное соединение не проявляло цитотоксичности на всех изучаемых клеточных линиях. Несколько перспективных соединений показали активность относительно ВКЭ (EC₅₀ 0.35-0.91 мкМ), но активность сопровождалась выраженной цитотоксичностью. Данные соединения можно рассматривать в качестве отправной точки для дальнейшей оптимизации структуры антигерпесвирусных или антифлавивирусных соединений.

СВЕРХОСТРЫЕ ЗОНДЫ ДЛЯ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ

Изображения растровой и просвечивающей электронной микроскопии полученных зондов демонстрирующие их общую структуру и остроту.



Спектры комбинационного рассеяния света, полученные вблизи острия зондов. Карты распределения интенсивности сигналов КР (справа) показывают, что углеродные структуры расположены только на острие, что и обеспечивает получение высокого разрешения.



Obraztsova EA и др. (2018) Carbon Nanospikes: Synthesis, characterization and application for high resolution AFM. Ultramicroscopy IF 2.929

На протяжении нескольких лет в группе электронной микроскопии проводились разработки, направленные на более эффективное применение метода атомно-силовой микроскопии для визуализации биомакромолекул. Ранее эмпирическим путем нами были подобраны условия для получения наноструктур на остриях стандартных зондов атомно-силового микроскопа, позволяющие улучшить разрешение метода примерно на порядок (с 15-20 нм до ~2 нм). В 2018 году нами было закончено исследование физических свойств этих структур, объясняющие механизмы роста и эффективность в микроскопии. По результатам работы в 2018 году была опубликована статья в журнале Ultramicroscopy, входящем в 1 квартал. В 2017 году было представлено 2 доклада на конференциях.

Синтез происходит с помощью метода газофазного химического осаждения, активированного плазмой. Статистический анализ изображений электронной микроскопии показывает, что скорость роста разветвленных наноструктурированных остий составляет порядка 100 нм/час. Радиус закругления полученных структур составляет 1-2 нм. Результаты исследования полученных зондов методом комбинационного рассеяния света показали, что разветвленные структуры состоят из аморфного углерода и, p-видимому типа glassy carbon, поскольку имеют высокие механические характеристики.

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



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **21,7**
- Sci: **20,2**

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **11**
- Q2: **6**
- REST: **11**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **103**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **70**
- Ind: **3,2**
- Ind(s): **3,5**

ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (ФИБХ) (академик А.И. Мирошников) ИФ 10



ГРУППА ХИМИИ ПЕПТИДОВ (В.Н. АЗЕВ) ИФ 4

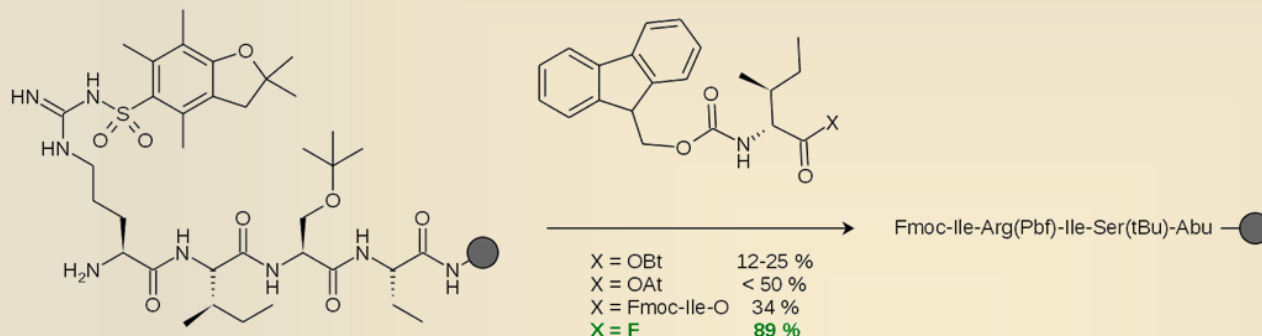
ГРУППА ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ КОМПОНЕНТОВ
(С.А. ФЕОФАНОВ) ИФ 0

ГРУППА МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ (Г.В. МИКУЛИНСКАЯ) ИФ 6

Группа химии пептидов (В.Н. Азев)
Лаборатория химии белка (В.М. Липкин)
Лаборатория биологических испытаний (А.Н. Мурашев)



РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ТВЕРДОФАЗНЫХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



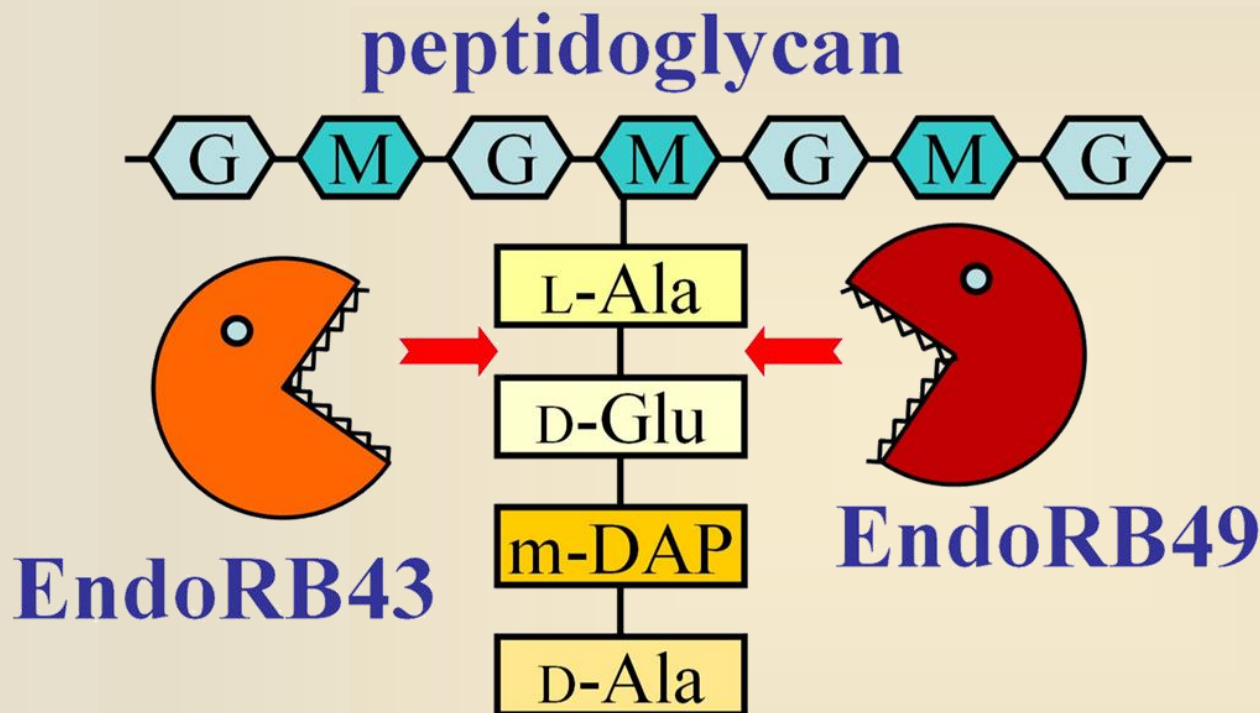
Для поиска эффективных методов получения пептидов, физиологически активных в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, опробованы различные варианты твердофазных методологий синтеза.

С точки зрения химического выхода показана большая эффективность Fmoc/tBu методологии, не в последнюю очередь из-за возможности использования более широко круга активированных производных для преодоления медленных стадий реакций конденсации. Охарактеризованы некоторые побочные продукты, в частности, продукты удвоения аминокислот, накопление которых в ходе химического синтеза осложняет очистку целевых продуктов методом ВЭЖХ. Разработанные методы позволили получить целевые продукты для проведения биологических испытаний.

Turobov VI, Azev VN, Shevelev AB, Pozdniakova NV, Biryukova YK, Murashev AN, Lipkin VM, Udovichenko IP (2018). Immunosuppressant Peptide Abu-TGIRIS-Abu-NH₂ and its Application for Treatment of Multiple Sclerosis. *Bionanoscience* 8 (1), 484–489 **IF 1.52**

Turobov VI, Danilkovich AV, Shevelev AB, Biryukova YK, Pozdniakova NV, Azev VN, Murashev AN, Lipkin VM, Udovichenko IP (2018). Efficacy of synthetic peptide corresponding to the ACTH-like sequence of human immunoglobulin G1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Pharmacol* 9, 113 **IF 4.04**

ДВЕ НОВЫЕ ТЕРМОУСТОЙЧИВЫЕ ФАГОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПЕПТИДАЗЫ



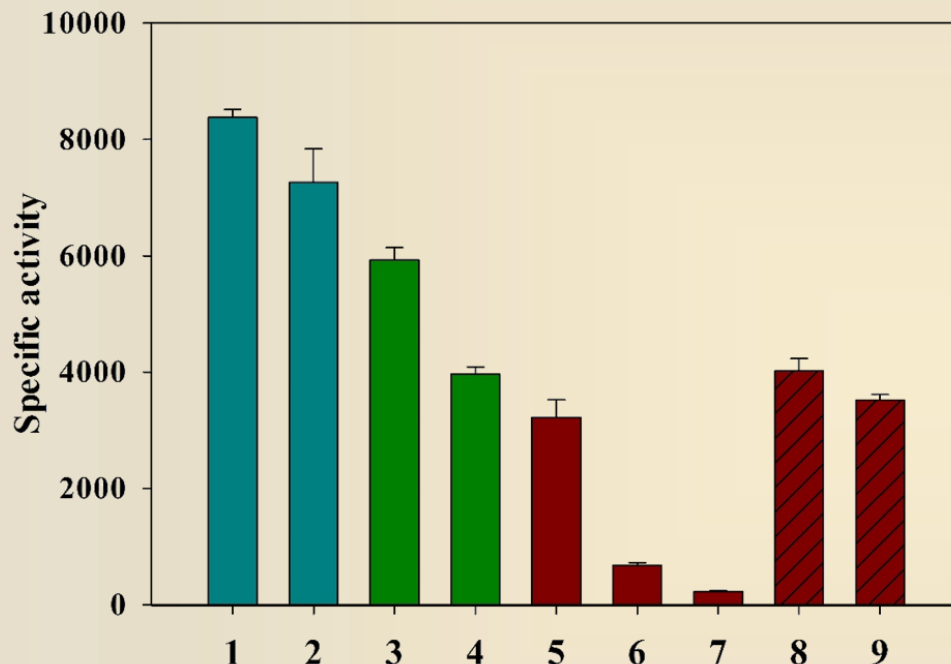
Получены и биохимически охарактеризованы два новых фермента: пептидогликангидролазы бактериофагов RB43 и RB49 (Myoviridae). Показано, что это цинксодержащие l-аланоил-d-глутаматпептидазы, относящиеся к семейству M15. Оба фермента устойчивы к воздействию температур и эффективно гидролизуют пептидогликан грамотрицательных бактерий, что делает их перспективными для применения в биотехнологии и биомедицине.

Схема действия эндолизинов бактериофагов RB43 и RB49 на пептидогликан клеточной стенки бактерии.

G – N-ацетилглюкозамин, M – N-ацетилмурамовая кислота, L-Ala, D-Glu, m-DAP и D-Ala – аминокислоты пептидной субъединицы

G.V. Mikoulinskaia et al. Two novel thermally resistant endolysins encoded by pseudo T-even bacteriophages RB43 and RB49. *J General Virology*, 2018, V.99, pp. 402-415 IF 2.514

ВЛИЯНИЕ С-КОНЦЕВОГО His-tag, А ТАКЖЕ СПОСОБА ОЧИСТКИ НА СТРУКТУРУ И АКТИВНОСТЬ ЭНДОЛИЗИНА БАКТЕРИОФАГА T5



Влияние С-концевого His-tag и буфера хранения на активности препаратов эндолизина бактериофага T5 (EndoT5)

Голубой - EndoT5, зеленый – EndoT5His, красный - EndoT5His-Ni.

1,3 и 5 - исходные препараты, 2, 4, 9 – после трехкратного замораживания-размораживания, 6 – после месяца при +4°C, 7 – после однократной заморозки, 8, 9 – после смены буфера.

Изучено влияние С-концевого His-tag, а также способа очистки белка при помощи металлохелатной хроматографии (IMAC) на активность и структуру металлофермента – эндолизина бактериофага T5 (EndoT5), чей сайт связывания цинка, а также каталитический аспартат расположены вблизи С-конца. Было показано, что сам по себе His-tag не оказывает существенного влияния ни на активность, ни на сворачивание полипептидной цепи, но уменьшает стабильность и время полужизни. Однако катастрофическое влияние на активность фермента оказывает присутствие имидазола и ионов никеля, сопутствующих IMAC. Полученные данные будут полезны широкому кругу исследователей, работающих с рекомбинантными белками.

V.P. Kutysenko, G.V. Mikoulnskaia et al.
Effect of C-terminal His-tag and purification routine on the activity and structure of the metalloenzyme, l-alanyl-d-glutamate peptidase of the bacteriophage T5. *Int J Biol Macromolecules*, available online 28 Nov 2018 IF 3.909

ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (ФИБХ) (академик А.И. Мирошников)



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **14**
- Sci:

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **2**
- Q2: **1**
- REST: **2**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **10**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **11**
- Ind: **0,8**
- Ind(s): **1,6**

ОТДЕЛ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (ФИБХ) (А.Н. Мурашев) ИФ 39



ЛАБОРАТОРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (А.Н. МУРАШЕВ) ИФ 32

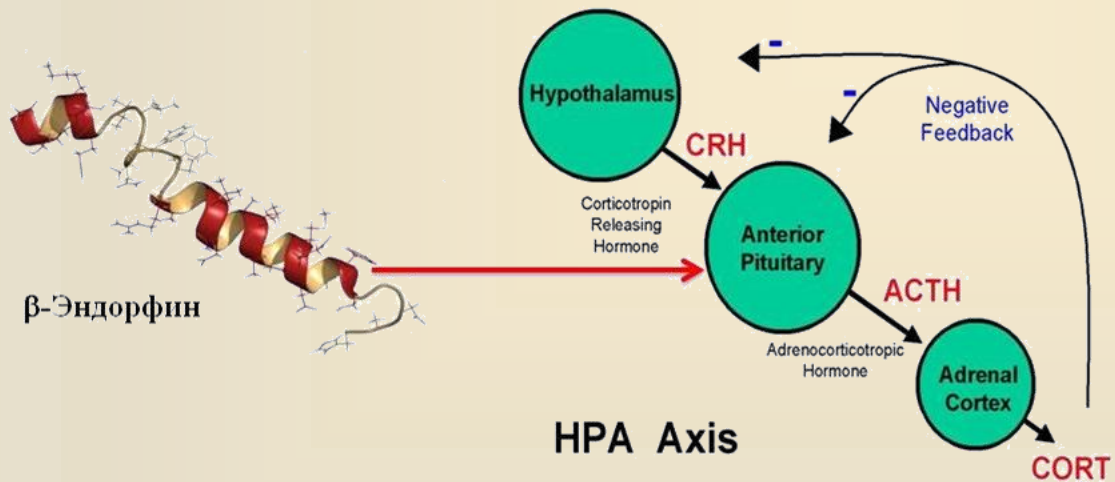
ЛАБОРАТОРИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ (Е.В. НАВОЛОЦКАЯ) ИФ 4

ЛАБОРАТОРИЯ ХИМИИ БЕЛКА (В.М. ЛИПКИН / Д.В. ЗИНЧЕНКО) ИФ 20

НВП ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ С ВИВАРИЕМ (М.С. КРАСИЛЬЩИКОВА) ИФ 0

МЕХАНИЗМ НЕОПИОИДНОГО ДЕЙСТВИЯ β -ЭНДОРФИНА НА АКТИВНОСТЬ ОСИ ГИПОТАЛАМУС ГИПОФИЗ НАДПОЧЕЧНИКИ

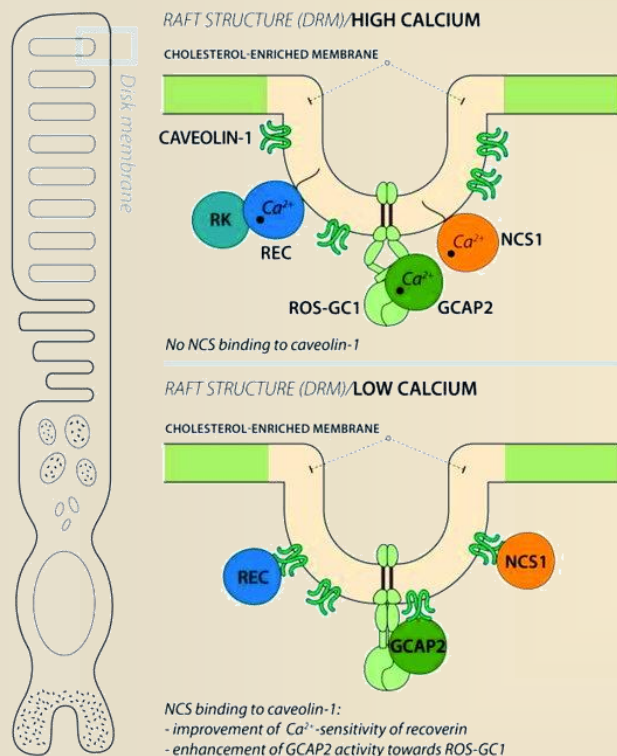
β -Эндорфин увеличивает экспрессию индуцибельной NO-синтазы в гипофизе, что приводит к снижению секреции АСТН клетками аденогипофиза и кортикостерона (CORT) клетками коры надпочечников



1. Navolotskaya EV и др. (2017) Synthetic Peptide TPLVTLFK, a Selective Agonist of Nonopioid β -Endorphin Receptor, Reduces the Corticotropin and Corticosterone Response. *Int J Pept Res Ther*
2. Navolotskaya EV (2015) Octarphin, a nonopioid peptide of opioid origin. *Russ. J. Bioorganic Chem*
3. Navolotskaya EV (2015) Octarphin--Nonopioid Peptide of the Opioid Origin. *Bioorg Khim*
4. Nekrasova YN и др. (2013) Synthetic peptide octarphin (TPLVTLFK) inhibits the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis through nonopioid β -endorphin receptor. *Regul Pept*

Установлено, что связывание β -эндорфина с неопиоидным рецептором на клетках аденогипофиза приводит к увеличению экспрессии индуцибельной NO-синтазы, результатом чего является снижение секреции АСТН и кортикостерона. Таким образом, показано, что неопиоидный рецептор бета эндорфина и его агонисты вовлечены в регуляцию оси гипоталамус гипофиз надпочечники на уровне гипофиза и надпочечников.

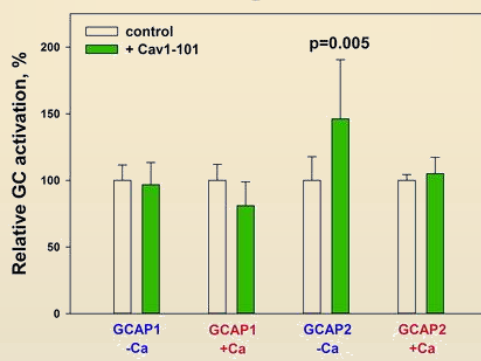
КАВЕОЛИН-1 КАК РЕГУЛЯТОР НКС-БЕЛКОВ В ФОТОРЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМЕ



NCS can interact with caveolin-1 scaffolding domain F⁸¹-R¹⁰¹ in Ca²⁺-dependent manner

| NCS | Ca ²⁺ -conditions | K _D (nM) |
|-----------|------------------------------|---------------------|
| Recoverin | -Ca ²⁺ | 196 ± 24 |
| NCS1 | -Ca ²⁺ | 384 ± 44 |
| GCAP1 | -Ca ²⁺ | 75 ± 21 |
| GCAP2 | -Ca ²⁺ | 492 ± 91 |
| Any NCS | 2mM Ca ²⁺ | No binding |

Guanylate cyclase activation is mediated by GCAP1 or GCAP2 via binding to caveolin-1



Изучена способность фоторецепторных Ca²⁺-связывающих белков: рековерин, NCS1, GCAP1 и GCAP2, принадлежащих к семейству нейрональных кальциевых сенсоров (НКС), высокоаффинно взаимодействовать с кавеוליном-1, основным регуляторный белком рафт-структур, а также показано влияние такого взаимодействия на функциональные свойства НКС. Установлено, что все изучаемые белки семейства НКС колокализуются совместно с кавеוליном-1 в наружных сегментах палочки. Определено, что взаимодействие рековерина с кавеוליном-1 опосредовано не каноническим сайтом взаимодействия, а структурными изменениями, происходящими при связывании кальция в С-концевой домен рековерина. Идентифицированы аминокислотные остатки, играющие решающую роль во взаимодействии рековерина с кавеוליном-1. В присутствии кавеолина-1 ингибирующая способность рековерина, по отношению к его основной мишени - родопсинкиназе становится более выраженной при более низких концентрациях кальция, чем без кавеолина-1. Активность GCAP-2 по отношению к гунилатциклазе возрастает при взаимодействии с кавеוליном-1, в отсутствии ионов кальция.

Vladimirov VI и др. (2018) Photoreceptor calcium sensor proteins in detergent-resistant membrane rafts are regulated via binding to caveolin-1. *Cell Calcium IF 3.718*

ОТДЕЛ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (ФИБХ) (А.Н. Мурашев)



ШТАТНЫЕ СТАВКИ

- Total: **46,75**
- Sci:

КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ

- Q1: **3**
- Q2: **5**
- REST: **12**

СУММАРНЫЙ ИФ в 2018

- **39**

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ИБХ

- Total: **37**
- Ind: **0,8**
- Ind(s): **1,2**

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРИИ

ОТДЕЛ «УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ ЦЕНТР (Т.В. ОВЧИННИКОВА) ИФ 28

ЛАБОРАТОРИЯ БИОТЕХНОЛОГИИ (А.И. МИРОШНИКОВ) ИФ 26

ЛАБОРАТОРИЯ ИЗОТОПНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА (Ю.С. СКОБЛОВ) ИФ 2

ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ ЭМБРИОГЕНЕЗА (А.Г. ЗАРАЙСКИЙ) ИФ 22

ГРУППА КРОСС-СШИВАЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ (Н.Б. ПЕСТОВ) ИФ 25

НПП «ПИТОМНИК ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ» (Г.Б. ТЕЛЕГИН) ИФ 17

НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ ИЗ ДРЕВНИХ МОРСКИХ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

В 2018 году были обнаружены и изучены новые АМП:



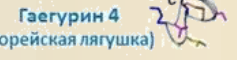
Никомицины – новые АМП из небольшой Арктической полихеты *Nicomache minor*, обладающие структурным сходством с защитными пептидами из кожного секрета лягушек.

PM III – новый антимикробный пептид из мечехвоста *Limulus polyphemus* – основа для создания противоопухолевых препаратов.

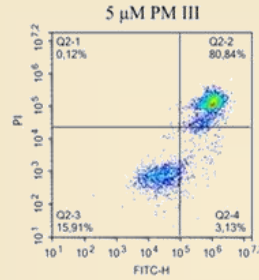


Nicomycin-1 [*N. minor*]
Nicomycin-2 [*N. minor*]
Pleurain-G1 [*Rana pleuraden*]
Palustrin-2c [*Rana palustris*]
SCT11 [*Scorpiops tibetanus*]
UyCT1 [*Urodacus yaschenko*]
Muscin [*Musca domestica*]

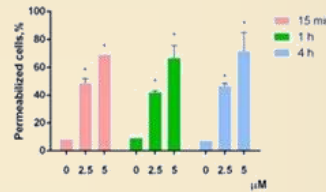
G W S S Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 33
G E W S Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 33
G E W S Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 33
G E S T Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 31
G E S T Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 31
G E S T Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 34
G E W S Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 14
G E W S Y W G A E N G G T A L K N A K Y C W A R C S H 14
W · K P R L L N H · · · · · R N C N Y R C G · · · · 25



Гаегурин 4
(корейская лягушка)

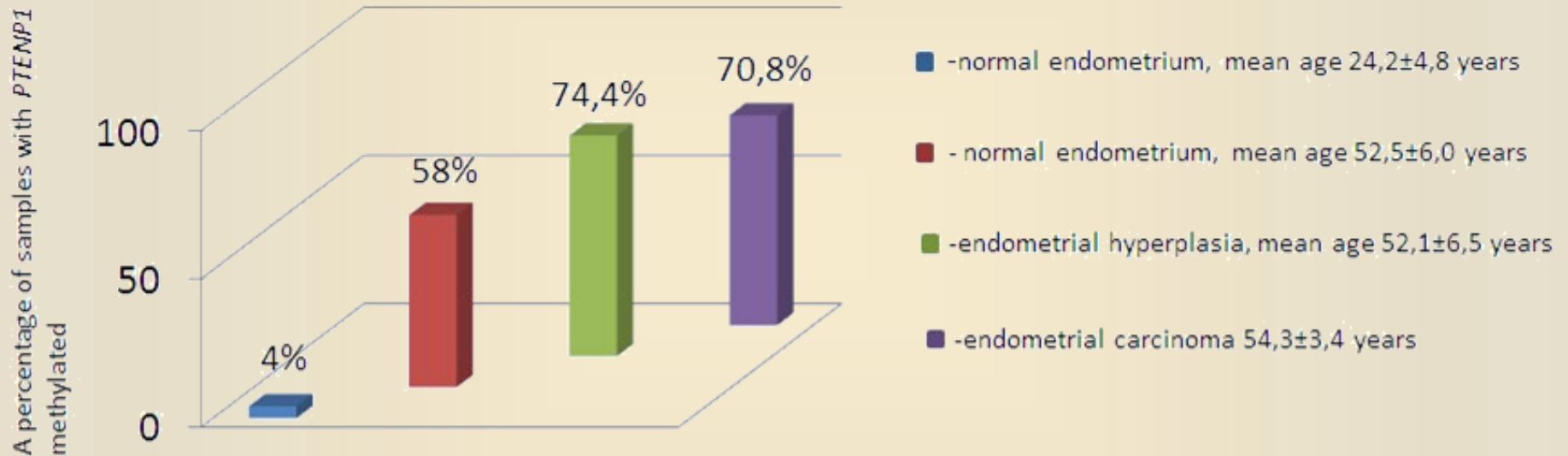


Действие на клетки HL-60



Обнаружены новые защитные катионные пептиды из древних морских беспозвоночных – никомицины-1 и -2 из небольшой Арктической полихеты *Nicomache minor* и полифемузин III (PM III) из мечехвоста *Limulus polyphemus*, а также изучены их структурные и биологические свойства. Получены рекомбинантные аналоги природных АМП и изучена их пространственная структура. Никомицины обладают пространственной структурой, включающей амфипатическую N-концевую α -спираль и C-концевую петлю, состоящую из шести аминокислотных остатков и стабилизированную дисульфидной связью. Структура никомицина уникальна среди АМП полихет и сходна со структурой α -спиральных защитных АМП из кожи лягушек, содержащих C-концевой мотив Rana-box, также стабилизированный дисульфидным мостиком. Никомицин-1 проявляет выраженную активность в отношении грамположительных бактерий в субмикромольных концентрациях. Предполагается, что механизм действия никомицина-1 связан с повреждением клеточной мембраны, а не с ингибированием процесса биосинтеза белка. Структурный анализ последовательности препроникомицинов показывает, что домен BRICHOS может принимать участие в биосинтезе не только β -шпильчатых АМП полихет, но и α -спиральных пептидов, а именно, никомицинов. PM III представляет собой β -шпильчатый АМП, который способен быстро повышать проницаемость цитоплазматической мембраны клеток лейкемии человека HL-60. Эксперименты с использованием проточной цитометрии с двойным окрашиванием аннексином V-FITC / пропидий йодидом показали, что ингибитор каспазы Z-VAD-FMK практически не влияет на действие пептида PM III. Полученные данные свидетельствуют о том, что PM III нарушает целостность цитоплазматической мембраны и вызывает гибель клеток по механизму, предположительно, не связанному с апоптозом. По сравнению со своими природными изоформами полифемузинами и тахиплезинами, PM III проявляет аналогичную или более низкую антибактериальную активность, но значительно более высокую цитотоксичность в отношении опухолевых и трансформированных клеточных линий человека в условиях *in vitro*.

ПСЕВДОГЕН *PTENP1* МЕТИЛИРОВАН В НОРМАЛЬНЫХ, ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ И МАЛИГНИЗИРОВАННЫХ ТКАНЯХ ЭНДОМЕТРИЯ ЖЕЩИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

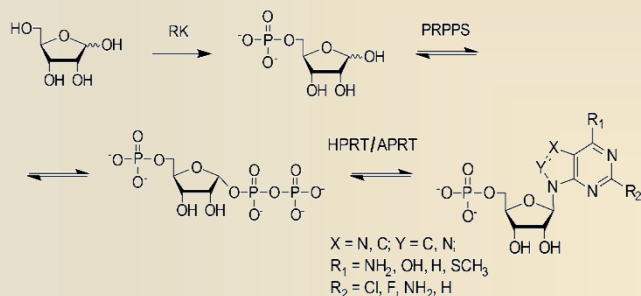


Показано, что двунаправленный промотор псевдогена *PTENP1* метилирован с высокой частотой во всех исследованных тканях эндометрия, кроме нормального эндометрия молодых женщин (17 - 34 лет). Сделан вывод о том, что метилирование псевдогена *PTENP1* отражает возрастные изменения в организме человека и может быть не связано непосредственно с развитием рака или гиперплазии эндометрия

Kovalenko TF и др. (2018) The *PTENP1* pseudogene, unlike the *PTEN* gene, is methylated in normal endometrium, as well as in endometrial hyperplasias and carcinomas in middle- aged and elderly females. *Acta Naturae* IF 2.0

НОВЫЙ ПОДХОД СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ НУКЛЕОТИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАСКАДА ТЕРМОФИЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

A multi-enzymatic synthesis of modified riboside-5'-monophosphates



Final product of thermophilic multi-enzymatic cascade

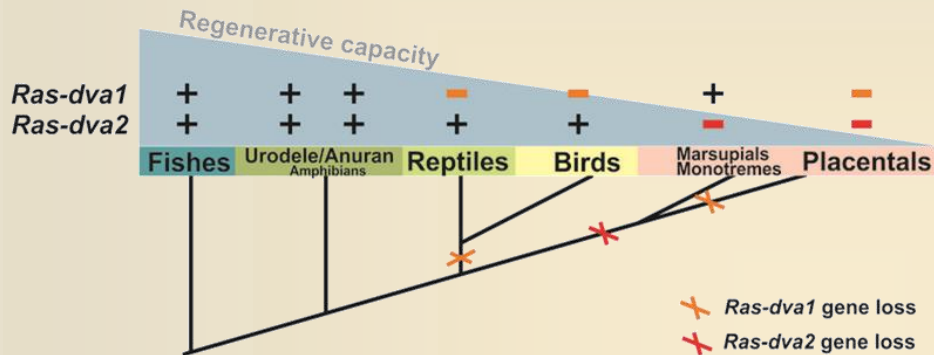
| Product | Yield, % | |
|---|-----------------|-----------------|
| | <i>Tth</i> HPRT | <i>Tth</i> APRT |
| Adenosine-5'-monophosphate | 5.3 | 48.1 |
| Inosine-5'-monophosphate | 91.0 | 6.4 |
| Guanosine-5'-monophosphate | 73.9 | 25.6 |
| 2-Chloroadenosine-5'-monophosphate | 0 | 52.9 |
| 2-Fluoroadenosine-5'-monophosphate | 0 | 31.1 |
| 6-Mercaptopurin riboside-5'-monophosphate | 85.1 | 4.8 |
| Alltopurinol riboside-5'-monophosphate | 39.3 | 57.4 |
| 8-Azaguanosine-5'-monophosphate | 80.6 | 1.0 |

Реализована новая стратегия каскадного синтеза модифицированных нуклеотидов с участием ферментов из термофильных микроорганизмов (рибокиназы RK из *Thermus species* 2.9, фосфорибозилпирофосфатсинтетазы PRPPS и аденинфосфорибозилтрансферазы APRT / гипоксантинфосфорибозилтрансферазы HPRT из *Thermus thermophilus* HB27), осуществляющих последовательное превращение рибозы и гетероциклических пуриновых оснований в соответствующие нуклеотиды. Проведен комплекс работ по исследованию кинетических параметров реакций с участием рекомбинатных ферментов и оптимизации условий каскадного синтеза модифицированных нуклеотидов. С помощью разработанного каскада осуществлен синтез ряда 5'-монофосфатов нуклеозидов, являющихся потенциальными противовирусными и противораковыми препаратами. Проведена кристаллизация ферментов в апоформе и в комплексе с функциональными лигандами и последующие рентгеноструктурные исследования полученных кристаллов. Полученные структуры *Tth*APRT с разрешением 2.5 Å и комплекса *Tth*PRPPS с АДФ с разрешением 2.2 Å депонированы в базу данных RCSB Protein Data Bank под идентификаторами 6fsp и 5t3o, соответственно. Получены рентгеноструктурные данные комплекса *Tsp*RK с АТФ при разрешении 1.9 Å для решения трехмерной структуры.

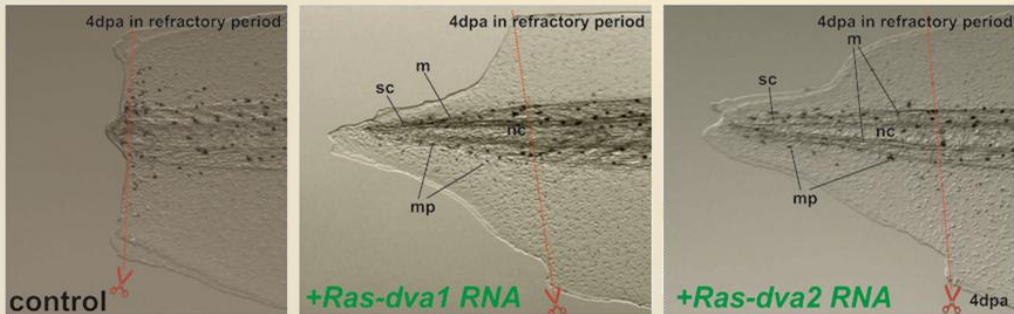
1. Fateev, I.V., Sinitsina, E.V., Bikanasova, A.U., Kostromina, M.A., Tuzova, E.S., Esipova, L.V., Muravyova T.I., Kayushin A.L., Konstantinova, I.D., Esipov, R.S. Thermophilic Phosphoribosyltransferases *Thermus thermophilus* HB27 in Nucleotide Synthesis. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2018. 14, 3098–3105; **IF 2.34**
2. Zayats E.A., Timofeev V.I., Kostromina M.A. and Esipov R.S. An explanation for the narrow carbohydrate substrate specificity of adenine phosphoribosyltransferase from *Thermus thermophilus* from the model of the enzyme, substrate and magnesium cation co-factor complex. *J Biomol Struct Dyn*. 2018 Nov 17:1-5; **IF 3.107**
3. Esipov, R.S., Timofeev, V.I., Sinitsyna, E.V., Tuzova, E.S., Esipova, L.V., Kostromina, M.A., Kuranova, I.P., Miroshnikov, A.I. Three-Dimensional Structure of Recombinant Adenine Phosphoribosyltransferase from Thermophilic Bacterial Strain *Thermus thermophilus* HB27. (2018) *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 44 (5), pp. 504-510. **IF 0.838**

МАЛЫЕ ГТФазы Ras-dva, ПОТЕРЯННЫЕ ВО ВРЕМЯ ЭВОЛЮЦИИ У АМНИОТ, РЕГУЛИРУЮТ РЕГЕНЕРАЦИЮ У АНАМНИЙ

Гены малых ГТФаз Ras-dva исчезли у амниот, в том числе у человека



Оверэкспрессия малых ГТФаз Ras-dva восстанавливает способность к регенерации хвоста у головастиков шпорцевой лягушки



Анамнии - рыбы и амфибии - обладают потрясающей способностью регенерировать органы. Например, конечности, хвост, сердце, глаза и мозг. К сожалению, в ходе эволюции амниоты - рептилии, птицы и млекопитающие - утратили способность к эффективной регенерации. Мы предположили, что потеря регенерационной способности связана с утратой некоторых генов, отвечающих за образование в ране бластемы — группы активно делящихся дедифференцированных клеток, гарантирующих регенерацию. В подтверждение этому мы показали, что у амниот отсутствуют гены малых ГТФаз Ras-dva, отвечающие у рыб и амфибий за формирование регенерационной бластемы, а, следовательно, и за один из механизмов регенерации.

1. Ivanova AS и др. (2018) Ras-dva small GTPases lost during evolution of amniotes regulate regeneration in anamniotes. *Sci Rep* **IF 4.122**
2. Ivanova AS и др. (2018) Methods of In Vivo Gene-Specific Knockdown Using Morpholino and Vivo-Morpholino Oligonucleotides. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **IF 0.838**

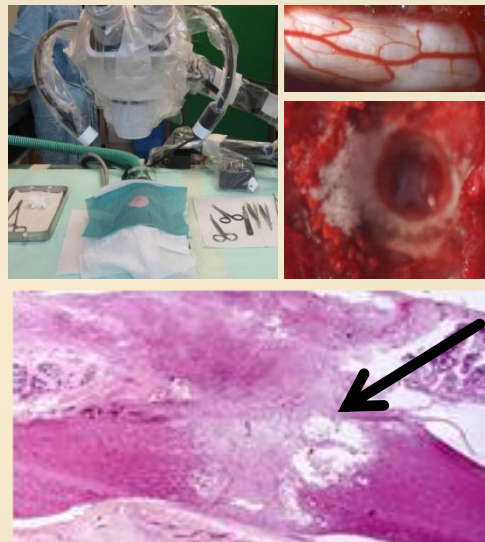
РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ В СОЗДАНИИ И КРИОСОХРАНЕНИИ ГЕНОМОДИФИЦИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ-БИОМОДЕЛЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ AAALACi и ISO



Расширена коллекция Криобанка ПЛЖ за счет сохранения уникальных для России генно-модифицированных линий мышей.



Система менеджмента производства мелких лабораторных грызунов SPF-категории ресертифицирована компанией SGS UK Ltd., как отвечающая требованиям стандарта ISO 9001:2015.



Разработана и внедрена в производство модель структурированной травмы спинного мозга у крыс SPF-категории.

Разработан и формализован Стандарт организации «Криосохранение генетических ресурсов».



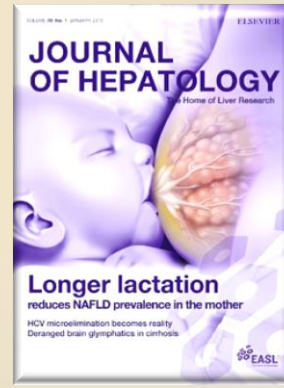
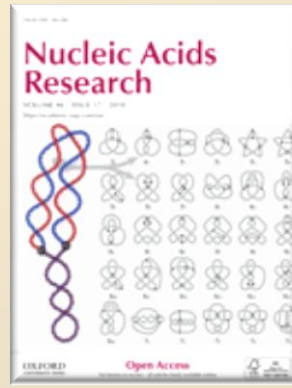
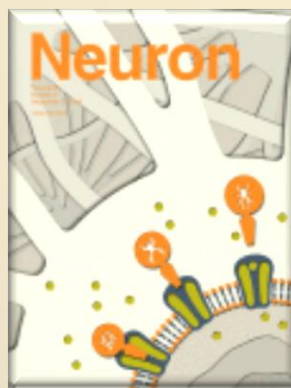
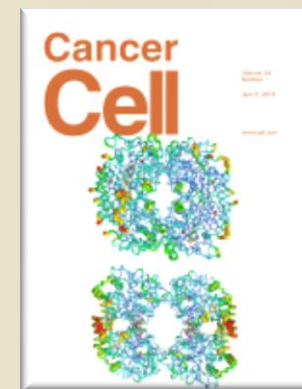
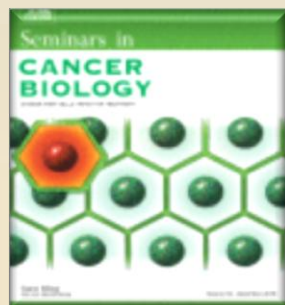
Расширен видовой состав питомника (1) из Envigo (Israel) получены лабораторные кролики стока HsdOkd:NZW; (2) получено первое поколение лабораторных кроликов NZW (Пушино).

1. Minakov AN и др. (2018) Experimental Models of Spinal Cord Injury in Laboratory Rats. *Acta Naturae* IF 2.0
2. Barykin EP и др. (2018) Phosphorylation of the Amyloid-Beta Peptide Inhibits Zinc-Dependent Aggregation, Prevents Na,K-ATPase Inhibition, and Reduces Cerebral Plaque Deposition. *Front Mol Neurosci* IF 2.454
3. Kozin SA и др. (2018) Intravenously injected amyloid- β peptide with isomerized Asp7 and phosphorylated Ser8 residues inhibits cerebral β -amyloidosis in A β PP/PS1 transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Front Neurosci* IF 2.454



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ



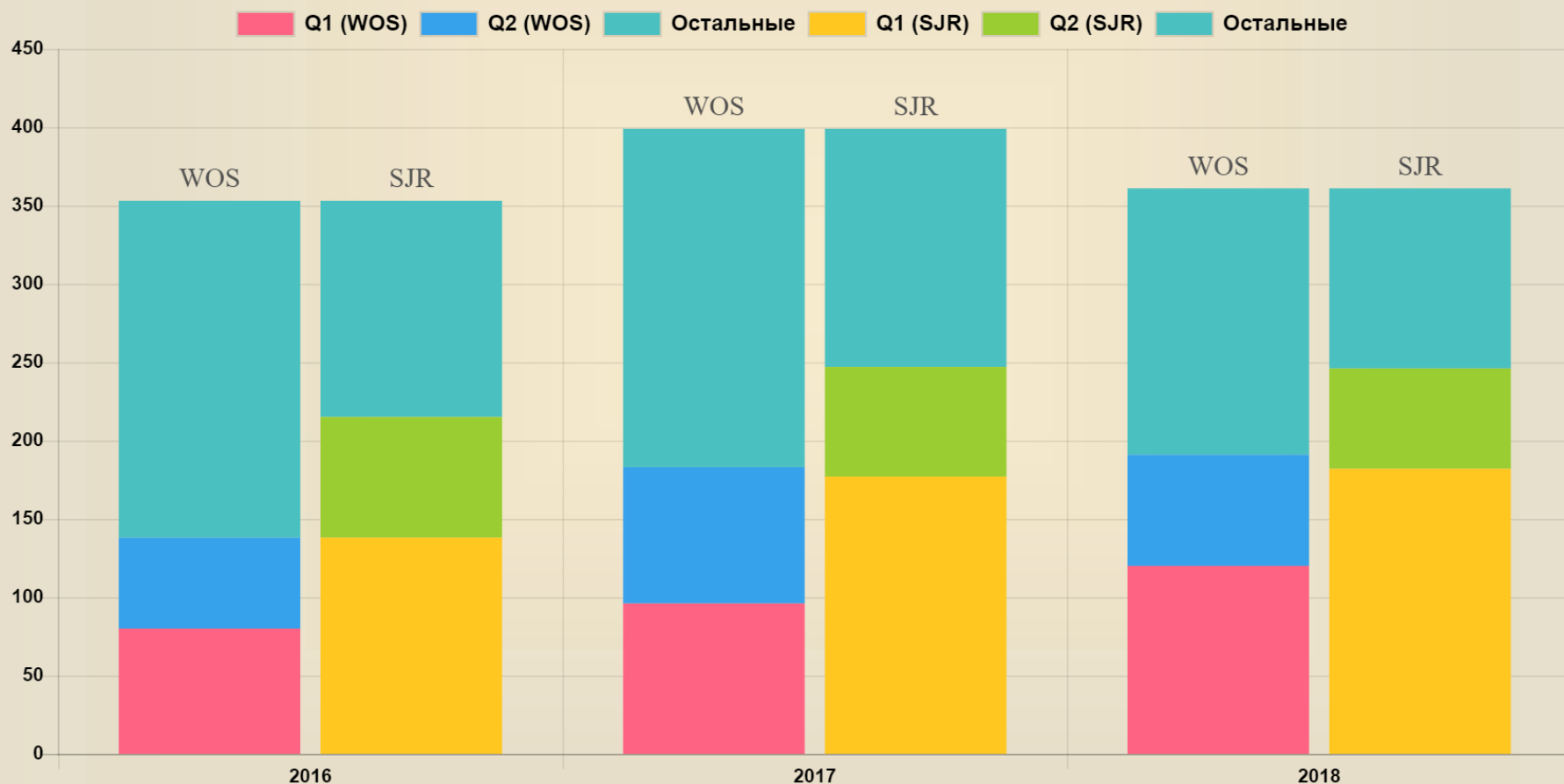
ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ 2016 – 2017 – 2018



| Год | Общее кол-во статей | В журналах из Q1 по WOS | В журналах из Q1 по SJR | С ИФ>5 | С ИФ>9 | Сумма ИФ статей |
|------|---------------------|-------------------------|-------------------------|----------|---------|-----------------|
| 2016 | 351 | 80 (23%) | 138 (39%) | 28 (8%) | 13 (4%) | 906 |
| 2017 | 398 | 96 (24%) | 177 (44%) | 30 (8%) | 14 (4%) | 1037 |
| 2018 | 357 | 120 (34%) | 182 (51%) | 50 (14%) | 22 (6%) | 1110 |

См. диаграмму на следующем слайде.

ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ 2016 – 2017 – 2018



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ В 2018 ГОДУ (КОЛИЧЕСТВО СТАТЕЙ)



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ В 2018 ГОДУ (БАЛЛЫ ИБХ РАН)





ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН В 2018 ГОДУ

(баллы/кол-во бюджетных ставок)



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН В 2018 ГОДУ

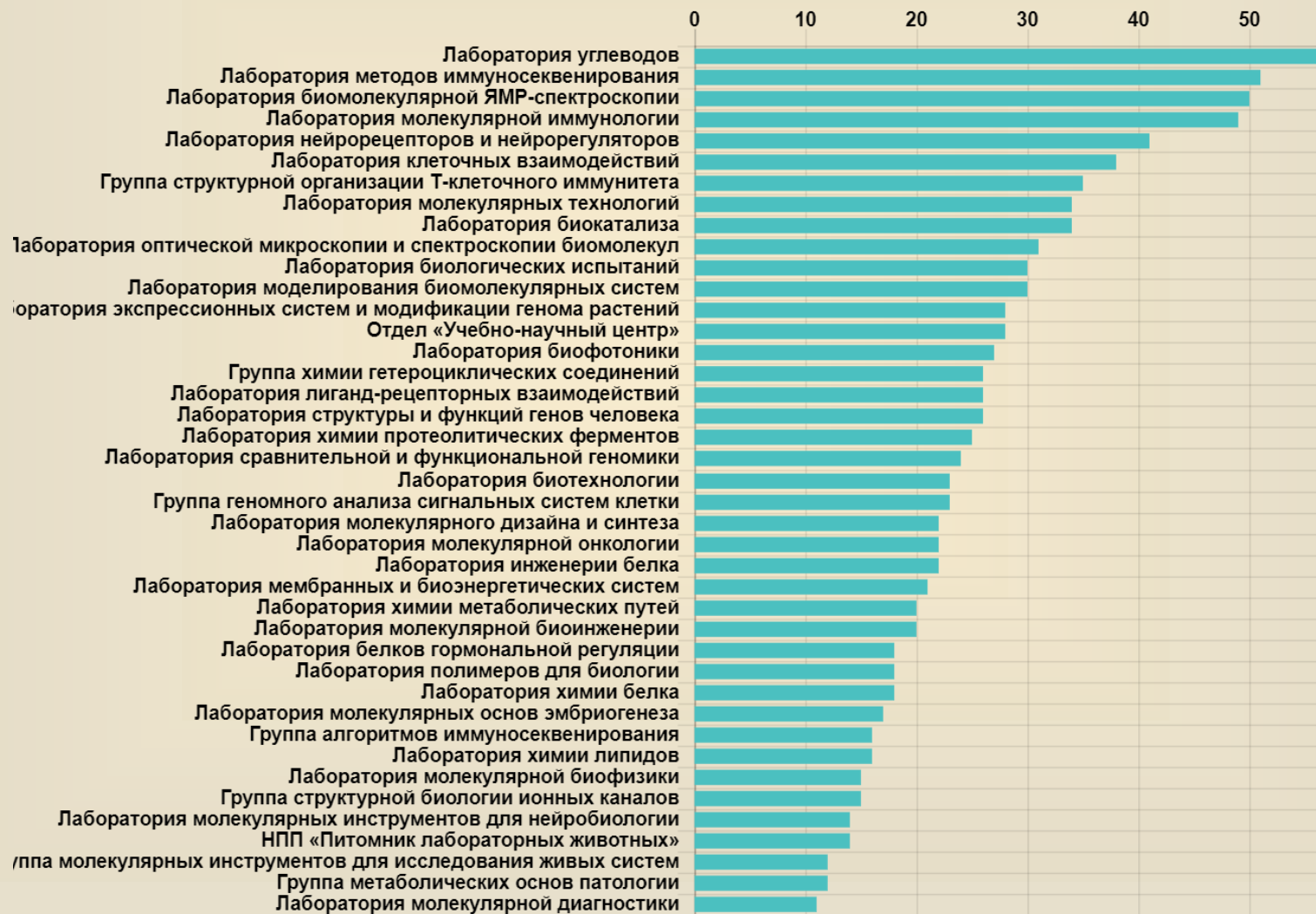
(баллы/кол-во бюджетных НАУЧНЫХ ставок)



ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН В 2018 ГОДУ



Баллы ИБХ за 2018 г.



Продолжение см. на следующем слайде

ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН В 2018 ГОДУ



Баллы ИБХ за 2018 г.



ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН С ИФ > 9 в 2018 году (суммарный ИФ 294)



1. [Bolotin DA](#), Poslavsky S, Davydov AN, [Chudakov DM](#) Reply to: Evaluation of immune repertoire inference methods from RNA-seq data. *Nat Biotechnol* (IF=35.724)
2. Pennacchietti F, [Serebrovskaya EO](#), Faro AR, Shemyakina II, [Bozhanova NG](#), [Kotlobay AA](#), [Gurskaya NG](#), Bodén A, Dreier J, [Chudakov DM](#), [Lukyanov KA](#), Verkhusha VV, [Mishin AS](#), Testa I Fast reversibly photoswitching red fluorescent proteins for live-cell RESOLFT nanoscopy. *Nat Methods* (IF=26.919)
3. [Pavlyukov MS](#), Yu H, Bastola S, Minata M, [Shender VO](#), Lee Y, Zhang S, Wang J, Komarova S, Wang J, Yamaguchi S, Alsheikh HA, Shi J, Chen D, Mohyeldin A, Kim SH, Shin YJ, Anufrieva K, Evtushenko EG, [Antipova NV](#), [Arapidi GP](#), [Govorun V](#), [Pestov NB](#), [Shakhparonov MI](#), Lee LJ, Nam DH, Nakano I Apoptotic Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Malignancy of Glioblastoma Via Intercellular Transfer of Splicing Factors. *Cancer Cell* (IF=22.844)
4. Hunter S, Willcox CR, Davey MS, [Kasatskaya SA](#), Jeffery HC, [Chudakov DM](#), Oo YH, Willcox BE Human liver infiltrating $\gamma\delta$ T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. *J Hepatol* (IF=14.911)
5. Twomey EC, Yelshanskaya MV, [Vassilevski AA](#), Sobolevsky AI Mechanisms of Channel Block in Calcium-Permeable AMPA Receptors. *Neuron* (IF=14.318)
6. Davey MS, Willcox CR, Hunter S, [Kasatskaya SA](#), Remmerswaal EBM, Salim M, Mohammed F, Bemelman FJ, [Chudakov DM](#), Oo YH, Willcox BE The human V δ 2+T-cell compartment comprises distinct innate-like V γ 9+and adaptive V γ 9-subsets. *Nat Commun* (IF=12.353)
7. Steinhorn B, Sorrentino A, Badole S, [Bogdanova Y](#), [Belousov V](#), Michel T Chemogenetic generation of hydrogen peroxide in the heart induces severe cardiac dysfunction. *Nat Commun* (IF=12.353)
8. Rubtsova M, Naraykina Y, Vasilkova D, Meerson M, Zvereva M, Prassolov V, Lazarev V, Manuvera V, [Kovalchuk S](#), [Anikanov N](#), Butenko I, Pobeguts O, [Govorun V](#), Dontsova O Protein encoded in human telomerase RNA is involved in cell protective pathways. *Nucleic Acids Res* (IF=11.561)
9. Tsvetkov VB, Zatsepin TS, Belyaev ES, Kostyukevich YI, [Shpakovski GV](#), Podgorsky VV, Pozmogova GE, Varizhuk AM, [Aralov AV](#) i-Clamp phenoxazine for the fine tuning of DNA i-motif stability. *Nucleic Acids Res* (IF=11.561)

ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН С ИФ > 9 в 2018 году (суммарный ИФ 294)



10. Roshchin MV, [Matlashov ME](#), Ierusalimsky VN, Balaban PM, [Belousov VV](#), Kemenes G, Staras K, Nikitin ES A BK channel-mediated feedback pathway links single-synapse activity with action potential sharpening in repetitive firing. *Sci Adv* (IF=11.511)
11. Chang HW, Valieva ME, Safina A, Chereji RV, Wang J, Kulaeva OI, Morozov AV, [Kirpichnikov MP](#), [Feofanov AV](#), Gurova KV, Studitsky VM Mechanism of FACT removal from transcribed genes by anticancer drugs curaxins. *Sci Adv* (IF=11.511)
12. [Stepanov AV](#), Markov OV, Chernikov IV, Gladkikh DV, Zhang H, Jones T, Senkova AV, Chernolovskaya EL, Zenkova MA, [Kalinin RS](#), Rubtsova MP, Meleshko AN, Genkin DD, [Belogurov AA](#), Xie J, [Gabibov AG](#), Lerner RA Autocrine-based selection of ligands for personalized CAR-T therapy of lymphoma. *Sci Adv* (IF=11.511)
13. Fan X, Moltedo B, Mendoza A, Davydov AN, Faire MB, Mazutis L, Sharma R, Pe'er D, [Chudakov DM](#), Rudensky AY. (2018) CD49b defines functionally mature Treg cells that survey skin and vascular tissues. *J Exp Med* (IF=10.79)
14. [Buzdin A](#), Sorokin M, Garazha A, Sekacheva M, Kim E, Zhukov N, Wang Y, Li X, Kar S, Hartmann C, Samii A, Giese A, Borisov N. (2018) Molecular pathway activation - New type of biomarkers for tumor morphology and personalized selection of target drugs. *Semin Cancer Biol.* (IF=10.198)
15. [Pogorelyy MV](#), [Minervina AA](#), Touzel MP, [Sycheva AL](#), [Komech EA](#), [Kovalenko EI](#), Karganova GG, [Egorov ES](#), [Komkov AY](#), [Chudakov DM](#), [Mamedov IZ](#), Mora T, Walczak AM, [Lebedev YB](#) (2018) Precise tracking of vaccine-responding T cell clones reveals convergent and personalized response in identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)
16. [Terekhov SS](#), [Smirnov IV](#), Malakhova MV, Samoilo AE, Manolov AI, [Nazarov AS](#), [Danilov DV](#), Dubiley SA, Osterman IA, Rubtsova MP, Kostyukova ES, [Ziganshin RH](#), Kornienko MA, Vanyushkina AA, Bukato ON, Iliina EN, Vlasov VV, Severinov KV, [Gabibov AG](#), Altman S. (2018) Ultrahigh-throughput functional profiling of microbiota communities. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)

ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН С ИФ > 9 в 2018 году (суммарный ИФ 294)



17. Guryev EL, Volodina NO, Shilyagina NY, Gudkov SV, Balalaeva IV, Volovetskiy AB, Lyubeshkin AV, Sen' AV, Ermilov SA, Vodeneev VA, [Petrov RV](#), [Zvyagin AV](#), Alferov ZI, [Deyev SM](#). (2018) Radioactive (90Y) upconversion nanoparticles conjugated with recombinant targeted toxin for synergistic nanotheranostics of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)
18. Männikkö R, [Shenkarev ZO](#), Thor MG, [Berkut AA](#), [Myshkin MY](#), [Paramonov AS](#), [Kulbatskii DS](#), Kuzmin DA, Sampedro Castañeda M, King L, Wilson ER, [Lyukmanova EN](#), [Kirpichnikov MP](#), Schorge S, Bosmans F, Hanna MG, Kullmann DM, [Vassilevski AA](#). (2018) Spider toxin inhibits gating pore currents underlying periodic paralysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)
19. [Kotlobay AA](#), [Sarkisyan KS](#), [Mokrushina YA](#), Marcet-Houben M, [Serebrovskaya EO](#), [Markina NM](#), Gonzalez Somermeyer L, [Gorokhovatsky AY](#), [Vvedensky A](#), Purtov KV, Petushkov VN, Rodionova NS, [Chepurnyh TV](#), Fakhranurova LI, Guglya EB, [Ziganshin R](#), [Tsarkova AS](#), [Kaskova ZM](#), [Shender V](#), Abakumov M, Abakumova TO, Povolotskaya IS, [Eroshkin FM](#), [Zaraisky AG](#), [Mishin AS](#), [Dolgov SV](#), [Mitiouchkina TY](#), [Kopantzev EP](#), Waldenmaier HE, Oliveira AG, Oba Y, [Barsova E](#), [Bogdanova EA](#), Gabaldón T, Stevani CV, [Lukyanov S](#), [Smirnov IV](#), Gitelson JI, Kondrashov FA, [Yampolsky IV](#). (2018) Genetically encodable bioluminescent system from fungi. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)
20. Pedre B, Young D, Charlier D, Mourenza Á, Rosado LA, Marcos-Pascual L, Wahni K, Martens E, G de la Rubia A, [Belousov VV](#), Mateos LM, Messens J. (2018) Structural snapshots of OxyR reveal the peroxidatic mechanism of H₂O₂ sensing. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)
21. Merkouris S, Barde YA, Binley KE, Allen ND, [Stepanov AV](#), Wu NC, Grande G, Lin CW, Li M, Nan X, Chacon-Fernandez P, DiStefano PS, Lindsay RM, Lerner RA, Xie J. (2018) Fully human agonist antibodies to TrkB using autocrine cell-based selection from a combinatorial antibody library. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)
22. Ritvo PG, Saadawi A, Barennes P, Quiniou V, Chaara W, El Soufi K, Bonnet B, Six A, [Shugay M](#), Mariotti-Ferrandiz E, Klatzmann D. (2018) High-resolution repertoire analysis reveals a major bystander activation of Tfh and Tfr cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* (IF=9.504)

ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН ЗА 2018 ГОД В ЖУРНАЛАХ С ИМПАКТ-ФАКТОРОМ >9



| | IF | Кол-во статей |
|---|--------|---------------|
| NATURE BIOTECHNOLOGY | 35.724 | 1 |
| NATURE METHODS | 26.919 | 1 |
| CANCER CELL | 22.844 | 1 |
| JOURNAL OF HEPATOLOGY | 14.911 | 1 |
| NEURON | 14.318 | 1 |
| NATURE COMMUNICATIONS | 12.353 | 2 |
| NUCLEIC ACIDS RESEARCH | 11.561 | 2 |
| SCIENCE ADVANCES | 11.511 | 3 |
| JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE | 10.79 | 1 |
| SEMINARS IN CANCER BIOLOGY | 10.198 | 1 |
| PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA | 9.504 | 8 |

ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИЙ ИБХ РАН В ЖУРНАЛАХ С ИМПАКТ-ФАКТОРОМ > 9



2016

- 13 статей (4% от общего числа статей)
- SUM IF 260

2017

- 14 статей (4% от общего числа статей)
- SUM IF 251

2018

- 22 статьи (6% от общего числа статей)
- SUM IF 294

ДИНАМИКА ОБЩЕГО ИМПАКТ-ФАКТОРА ПО ВСЕМ ОПУБЛИКОВАННЫМ СТАТЬЯМ

2016

• 906

2017

• 1037

2018

• 1100



ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ для обсуждения условий работы в 2019 году

КАДРОВАЯ ПОЛИТИКА

1. Необходимость создания кадрового резерва. Стимулирование защиты докторских диссертаций с хорошими библиометрическими показателями.
2. Завершение объединения лабораторий и групп Института в отделы.
3. Работа по совершенствованию работы отделов. Оптимизация кадров внутри отделов. Повышение требований к публикационной активности. Совершенствование работы семинаров отделов и необходимость осуществления регулярных заседаний.

ФИНАНСОВАЯ ПОЛИТИКА

4. В 2019 году Институт не будет *автоматически* подписывать приказы о привлечении внебюджетных средств по всем источникам финансирования. Институт будет способствовать привлечению внебюджетных средств. Средства софинансирования должны привлекать сами получатели грантов.
5. Необходимость выполнения Указов Президента, и в соответствии с этим финансовое обеспечение сотрудников, принятых на штатные единицы, должны обеспечить руководители структурных подразделений + к финансированию Института.
6. Невозможность выделения собственных средств Института в 2019 году на ремонт лабораторных помещений.
7. Совершенствование политики по закупкам. Утверждено новое Положение о закупках, которое будет размещено в ближайшее время на сайте Института.
8. Основные изменения в системе закупок в соответствии с новым утвержденным Положением о закупках:
 - повышение суммы операций без конкурсной закупки до 500 000 рублей;
 - изменение закупки по всем грантам свыше 500 000 рублей через запрос оферты;
 - дробление закупки строго запрещено.



Maareh
2011

С новым
Годом!

