



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

# ИТОГИ ВЫПОЛНЕНИЯ НИР В 2023 ГОДУ



## АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ



## КАДРОВЫЙ СОСТАВ ГНЦ ИБХ РАН

**1590** сотрудников, в т.ч.

**725** научных сотрудников, включая

**8** академиков РАН

**10** членов-корреспондентов РАН

**61** доктор наук

**244** кандидата наук

**264** исследователя в возрасте  
до 39 лет

### Академики РАН

БОГДАНОВ Алексей Алексеевич

ГАБИБОВ Александр Габирович

ДЕЕВ Сергей Михайлович

ДОНЦОВА Ольга Анатольевна

КИРПИЧНИКОВ Михаил Петрович

ЛУКЬЯНОВ Сергей Анатольевич

МИРОШНИКОВ Анатолий Иванович

ПЕТРОВ Рэм Викторович

### Члены-корреспонденты РАН

БЕЛОУСОВ Всеволод Вадимович

ЗАВРИЕВ Сергей Кириакович

ЛИПКИН Валерий Михайлович

ЛУКЬЯНОВ Константин Анатольевич

МИРОШНИКОВ Константин Анатольевич

СЕМЬЯНОВ Алексей Васильевич

СМИРНОВ Иван Витальевич

ТОНЕВИЦКИЙ Александр Григорьевич

ЦЕТЛИН Виктор Ионович

ЧУДАКОВ Дмитрий Михайлович



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

ИФ 162,3

Лаборатория биокатализа  
*А.Г. Габиров*

ИФ 79,9

Лаборатория белков гормональной регуляции  
*А.А. Белогуров*

ИФ 62,7

Лаборатория химии протеолитических ферментов  
*И.В. Смирнов*

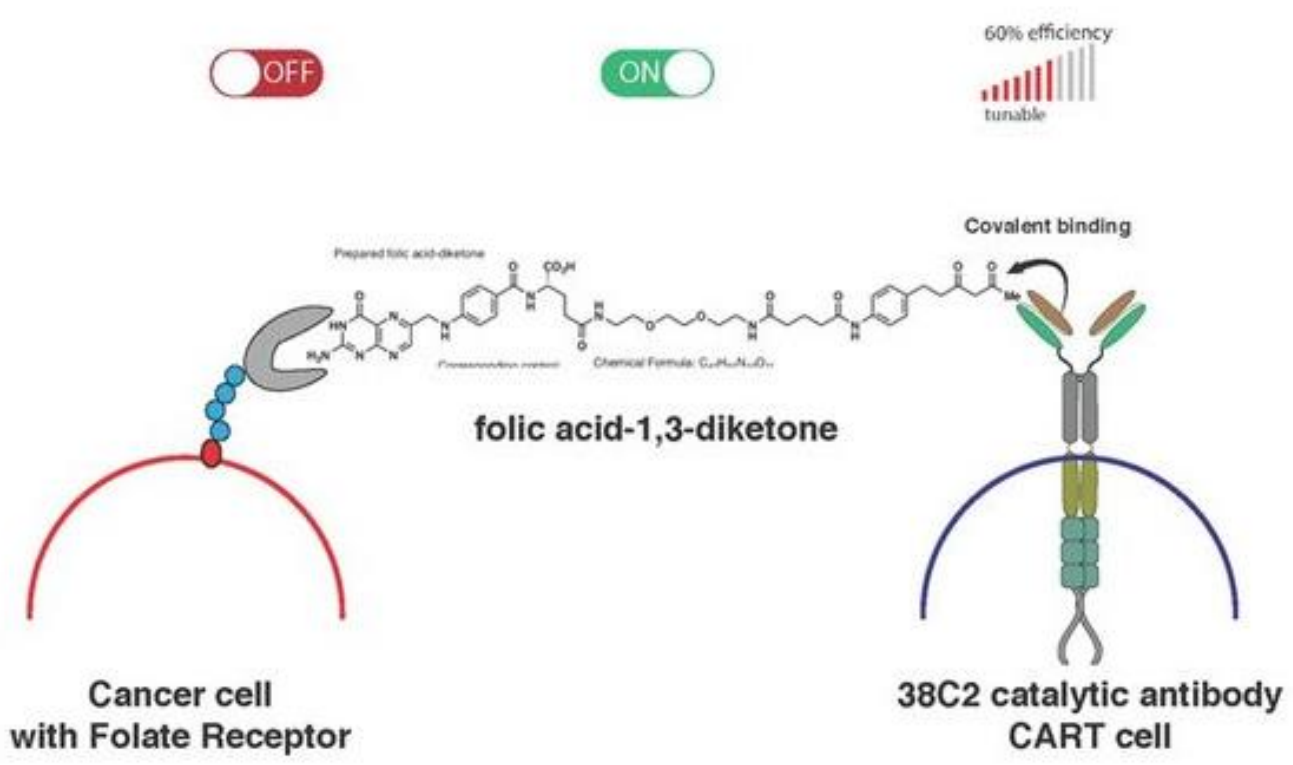
ИФ 84,1

Лаборатория антибиотикорезистентности  
*С.С. Терехов*

ИФ 53

Лаборатория микрофлюидных технологий для биомедицины  
*А.Г. Тоневицкий*

# ПОКАЗАНА ПРИНЦИПИАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ РЕГУЛИРОВАТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ ТАРГЕТНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕ-ИНЖИНИРИНГА Т-КЛЕТОК ПАЦИЕНТА С ПОМОЩЬЮ КАТАЛИТИЧЕСКИХ ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ (CATALYTIC CAR-T)



Применение модифицированных-Т клеток пациента, несущих химерный антигенный рецептор (CAR) получило широкое распространение. Однако данный революционный подход имеет существенные ограничения из-за возможности возникновения цитокинового шторма. Имеется настоятельная потребность обеспечить отмену эффекта CAR-T в случае нежелательной реакции.

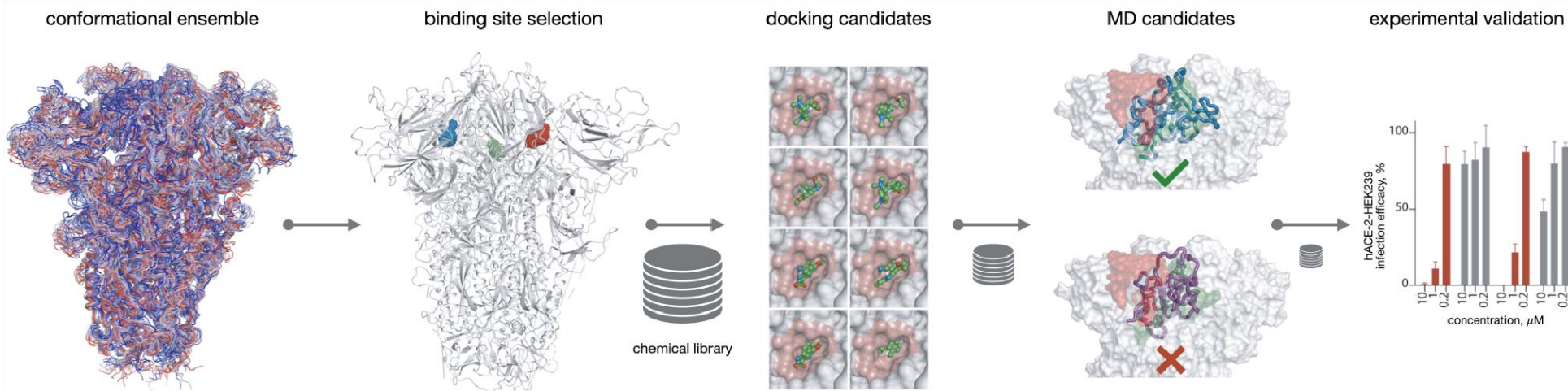
- Мы показывали, что специфичность и активность Т-клеток, направленных на опухоль, с CAR, состоящим из антитела с остатком лизина, который каталитически образует обратимую ковалентную связь с гаптенем 1,3-дикетона, может регулироваться концентрацией низкомолекулярных адаптеров, субстратов каталитического CAR-T. Этот адаптер избирательно связывается с гаптенем и выбранным опухолевым антигеном через низкомолекулярный связыватель, идентифицированный с помощью библиотеки, кодируемой ДНК.
- Таким образом, адаптер контролирует образование ковалентной связи между каталитическим антителом и гаптенем, а также привязку CAR Т-клеток к опухолевым клеткам и, следовательно, цитотоксичность и специфичность цитотоксических Т-клеток, как мы показываем *in vitro* и у мышей с ксенотрансплантатами рака простаты.
- Такие низкомолекулярные переключения цитотоксичности и специфичности Т-клеток посредством антиген-независимого «универсального» CAR могут улучшить контроль и профиль безопасности клеточной иммунотерапии на основе CAR.

nature  
biomedical engineering

Stepanov AV et al. (2023) Control of the antitumour activity and specificity of CAR T cells via organic adapters covalently tethering the CAR to tumour cells. *Nat Biomed Eng* (IF=28,1, Q<sub>wos</sub>1, SJR=6,625, Q<sub>sjr</sub>1)



# ГЛУБОКОЕ МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ И ПОИСКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ



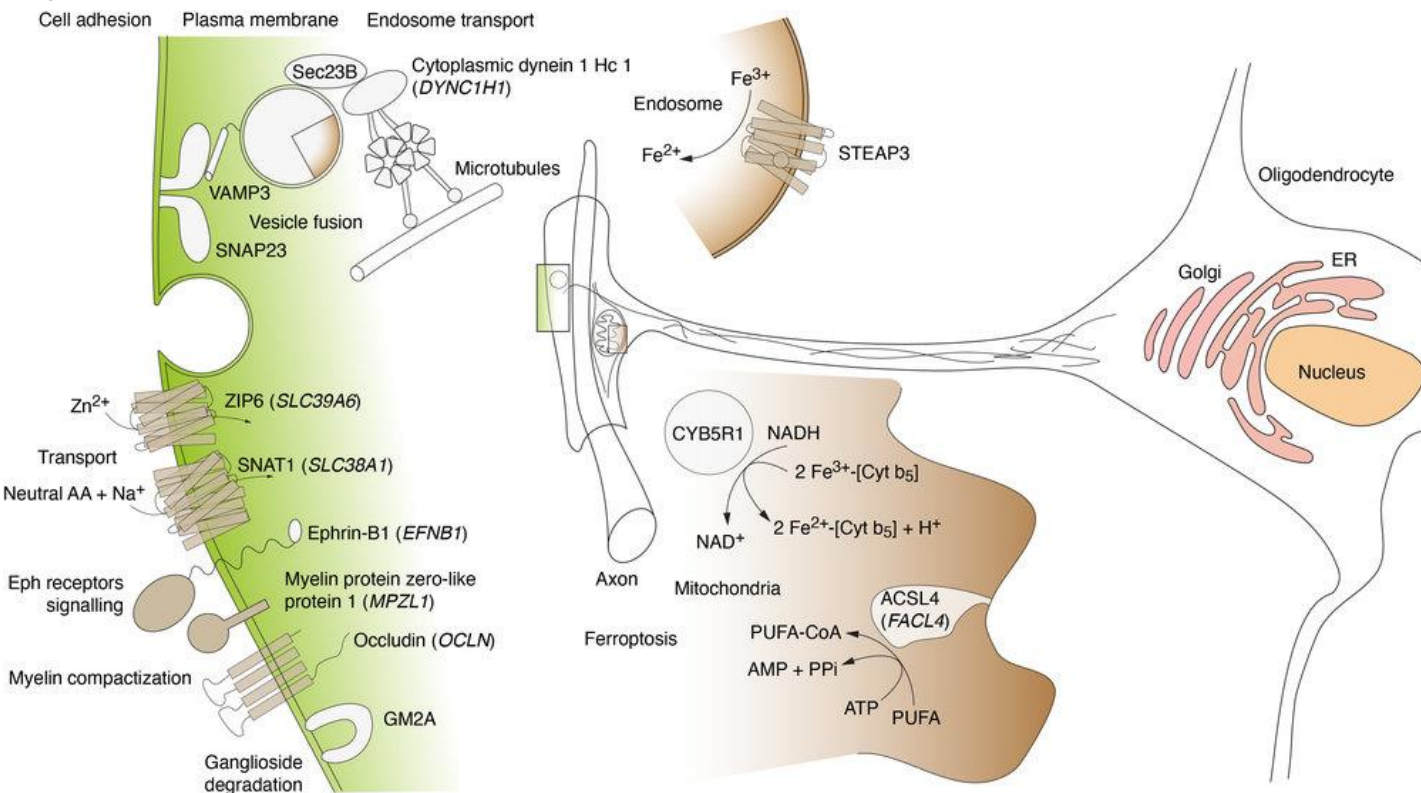
## Briefings in Bioinformatics

Popov P, ... Gabibov A, Stepanov A. (2023) Unraveling viral drug targets: a deep learning-based approach for the identification of potential binding sites. *Brief Bioinform* (IF=9,5, Qwos1, SJR=2,163, Qsjr1, КБП=5)

Пандемия COVID-19 оказалась серьезным научным вызовом и стимулировала появление широкого спектра подходов к контролю и борьбе с вирусными заболеваниями. Однако поиск эффективного противовирусного препарата остается сложной и трудоемкой задачей. Развитие вычислительных методов и машинного обучения позволяют проводить виртуальный скрининг потенциальных терапевтических соединений.

- Сотрудниками лаборатории биокатализа, Университета Констрактер (Бремен), и исследовательского института Скриппса предложен подход, основанный на структуре белков вируса и машинном обучении, которое идентифицирует области в вирусных белках, соответствующие сайтам связывания лекарств. Описанный подход учитывает динамику белка, доступность и мутабельность сайта связывания, а также предполагаемый механизм действия препарата.
- Мы применили этот метод для проверки действия препарата на спайковый гликопротеин S коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Наши результаты выявили конформационно-специфичный и олигомер-специфичный сайт связывания, не содержащий гликанов, проксимальный к домену связывания рецептора.
- Моделирование молекулярной динамики Спайка в комплексе с молекулами-кандидатами лекарственного средства, связанными с потенциальными сайтами связывания, указывает на смещение равновесия в сторону неактивной конформации по сравнению с моделированием без лекарств. Небольшие молекулы, нацеленные на этот сайт связывания, могут предотвратить конформационный переход Spike из закрытого в открытое, тем самым аллостерически ингибируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 человека.
- Используя псевдотипированный вирусный анализ с нейтрализующим антителом к SARS-CoV-2, мы идентифицировали набор хитовых соединений, которые проявляли ингибирование при микромолярных концентрациях.

# ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИНТЕРАКТОМА МВР И ОСОБЕННОСТЕЙ ЕГО ПРЕЗЕНТАЦИИ ПРИ АУТОИММУННОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ



- Полученные данные позволяют предположить, что основной белок миелина (МВР) может рекрутировать и регулировать активность множества белковых факторов, что согласуется как с инклюзивной ролью МВР в целостности миелиновой оболочки, так и с новой ролью ферроптоза в развитии аутоиммунных нейродегенераций, связанных с нарушением миелинизации.
- Предсказание сродства HLA класса I к пептидам МВР при его разрушении протеасомами с различным каталитическим фенотипом показало, что защитные аллели при рассеянном склерозе (РС) HLA-A\*44 и -B\*35 являются высокоаффинными, тогда как РС-ассоциированные аллели HLA-A\*23, -A\*24, -A\*26 и -B\*51, как правило, обладают умеренным сродством.
- Продукты защитной аллели HLA-A\*44 могут связывать пептид QDENPVVHFF и его дезамидированную форму в нескольких регистрах с беспрецедентно высокой аффинностью, что, возможно, связано с истощением репертуара аутореактивных цитотоксических Т-клеток при негативной селекции в тимусе, а также с индукцией CD8+ регуляторных Т-клеток, специфичных к энцефалитогенному пептиду МВР.

International Journal of *Molecular Sciences*

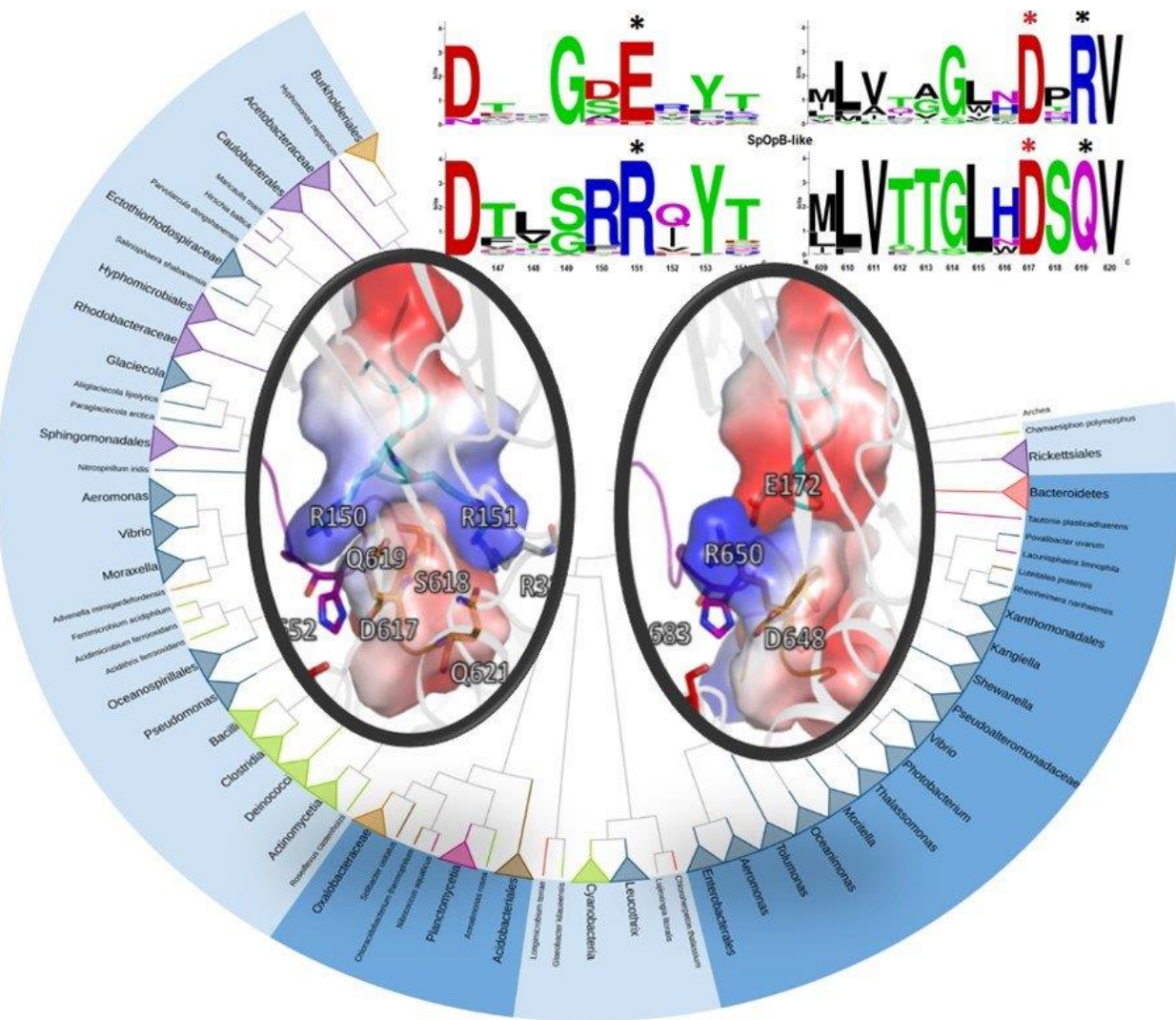
Saratov GA et al. (2023) Myelin Basic Protein Fragmentation by Engineered Human Proteasomes with Different Catalytic Phenotypes Revealed Direct Peptide Ligands of MS-Associated and Protective HLA Class I Molecules. *Int J Mol Sci* (IF=5,6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,154, Q<sub>sjr</sub>1)

*cells*

Smirnova EV et al. (2023) Identification of myelin basic protein proximity interactome using TurboID labeling proteomics. *Cells* (IF=6,0, Q<sub>wos</sub>2, SJR=1,537, Q<sub>sjr</sub>1)



# КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ОЛИГОПЕПТИДАЗЫ В ЗАКРЫТОМ СОСТОЯНИИ: СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ФЕРМЕНТАМИ БАКТЕРИЙ И ПРОСТЕЙШИХ



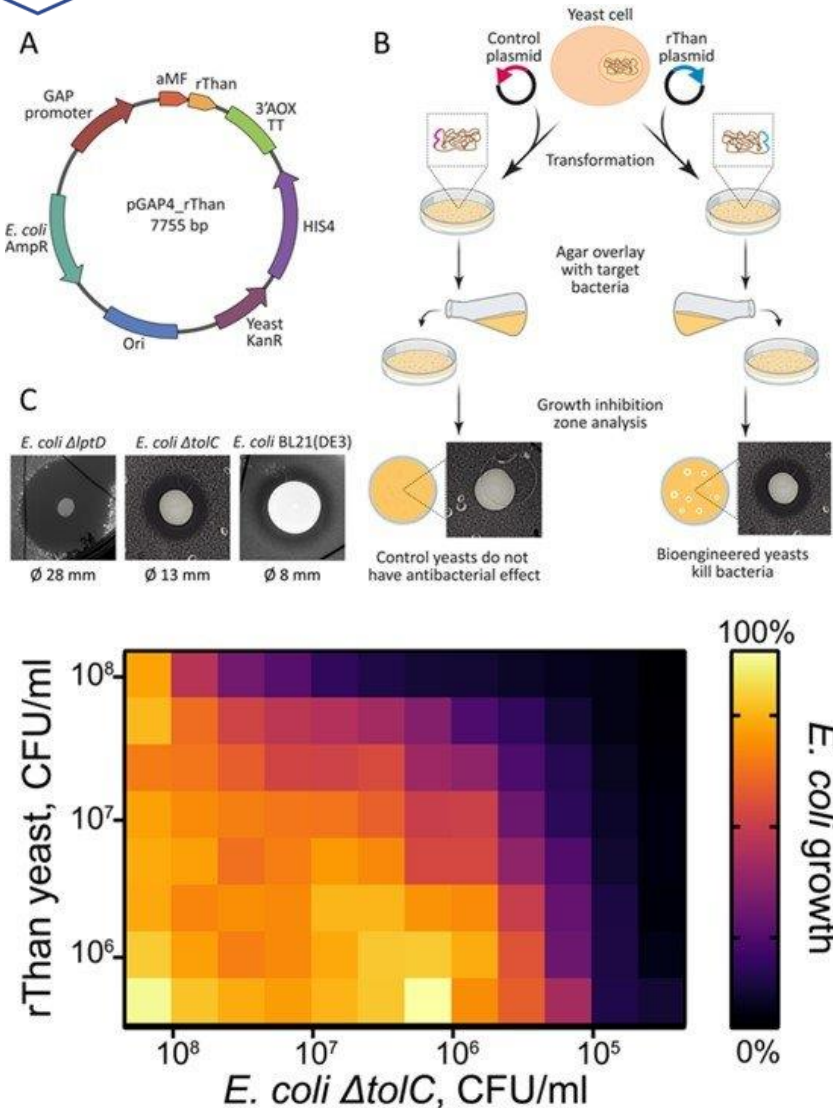
- Методом рентгеноструктурного анализа получена пространственная структура бактериальной олигопептидазы В (двухдоменного трипсино-подобного фермента, играющего ключевую роль в резистентности бактерий к антибактериальным пептидам не литического типа) из *Serratia proteamaculans* (SpOpB) в комплексе с ковалентным ингибитором.
- Показано, что в каталитически-активной (закрытой) конформации субстрат связывающий карман и переходное тетраэдрическое состояние SpOpB имеют архитектуру типичную для пролилполипептидаз (POP).
- Однако способ стабилизации собранной каталитической триады, которая необходима для успешного гидролиза и осуществляется при участии аминокислотных остатков регуляторного b-пропеллерного домена, отличается от того, который был ранее описан для ряда POP и протозойных OpB.
- С помощью биоинформатического анализа было установлено, что стабилизация каталитической триады в закрытой конформации по протозойному или бактериальному (SpOpB-подобному) типу характерна для всех бактериальных OpB.
- Работа поддержана грантом РФФ 21-74-20154.



International Journal of  
**Molecular Sciences**

Petrenko DE et al. (2023) Crystal structure of inhibitor-bound bacterial oligopeptidase B in the closed state: Similarity and difference between protozoan and bacterial enzymes. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1,  $SJR$ =1,154,  $Q_{sjr}$ 1)

# РАЗРАБОТКА ЖИВЫХ АГЕНТОВ БИОКОНТРОЛЯ ДЛЯ БОРЬБЫ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К АНТИБИОТИКАМ НА ДРОЖЖЕЙ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ АМП ТАНАТИН



Глобальное распространение устойчивости к антибиотикам знаменует конец эры обычных антибиотиков. Человечеству нужны новые молекулярные инструменты для борьбы с патогенными бактериями. Антимикробные пептиды АМП обладают различными механизмами действия на бактериальные клетки. Более того, в доклинических исследованиях сообщалось об эффективности АМП, продемонстрировавшей низкий уровень формирования резистентности.

- Танатин представляет собой небольшой бета-шпильчатый антимикробный пептид с бактериально-специфичным механизмом действия, что предопределяет его низкую цитотоксичность по отношению к эукариотическим клеткам. Это делает танатин исключительным кандидатом для разработки новых антибиотиков.
- В данной работе был создан штамм продуцент рекомбинантного танатина (rThan) в дрожжах *Pichia Pastoris*, что наделяет последние антибактериальными свойствами.
- Оптимизированные условия экспрессии и очистки обеспечивают высокий уровень продукции (до 20 мг/л) rThan из культуральной среды. rThan проявляет широкий спектр активности в отношении болезнетворных бактерий, как и его химически синтезированный аналог.
- Разработанный подход открывает новые возможности для разработки АМП и создания живых агентов биоконтроля для борьбы с устойчивостью к антибиотикам.

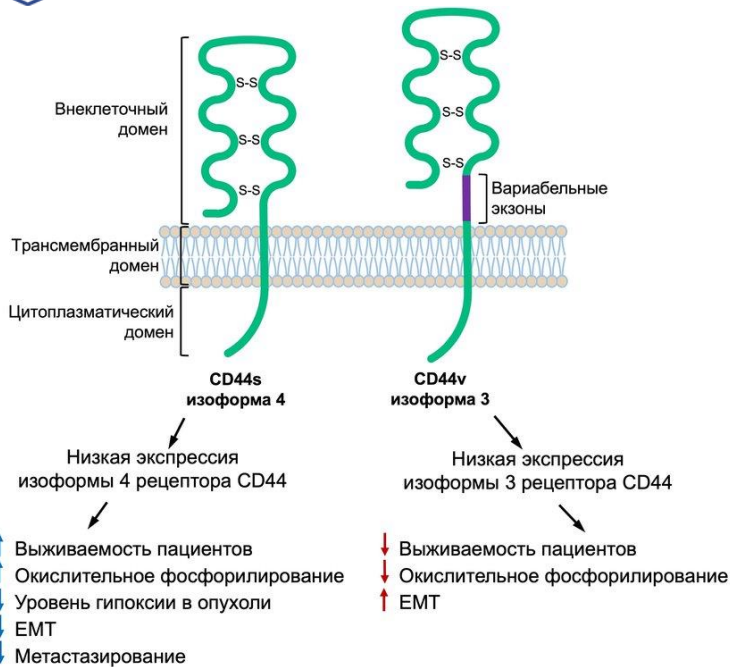
На рисунке представлены схема получения и анализа антимикробной активности штамма дрожжей, продуцирующих АМП танатин, и профиль активности по отношению к репортерному штамму  $\Delta TolC$ .



Pipiya SO et al. (2023) Bioengineering the antimicrobial activity of yeast by recombinant thanatin production. *Antibiotics (Basel)* (IF=4,8,  $Q_{wos}1$ , SJR=0,792,  $Q_{sjr}1$ )



# ИЗОФОРМА 4 РЕЦЕПТОРА CD44 СПОСОБСТВУЕТ МЕТАСТАЗИРОВАНИЮ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ПОСРЕДСТВОМ РЕГУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА, ГИПОКСИИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ И EMT



Результаты анализа опухолей пациентов с колоректальным раком и опухолей животных с нокадауном CD44 (ксенотрансплантная модель)

1. Maltseva DV et al. (2023) RNA-binding proteins regulating the CD44 alternative splicing. *Front Mol Biosci* (IF=5,0,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,233,  $Q_{sjr}$ 1)
2. Everest-Dass A et al. (2023) Spontaneous metastasis xenograft models link CD44 isoform 4 to angiogenesis, hypoxia, EMT and mitochondria-related pathways in colorectal cancer. *Mol Oncol* (IF=6,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,778,  $Q_{sjr}$ 1)

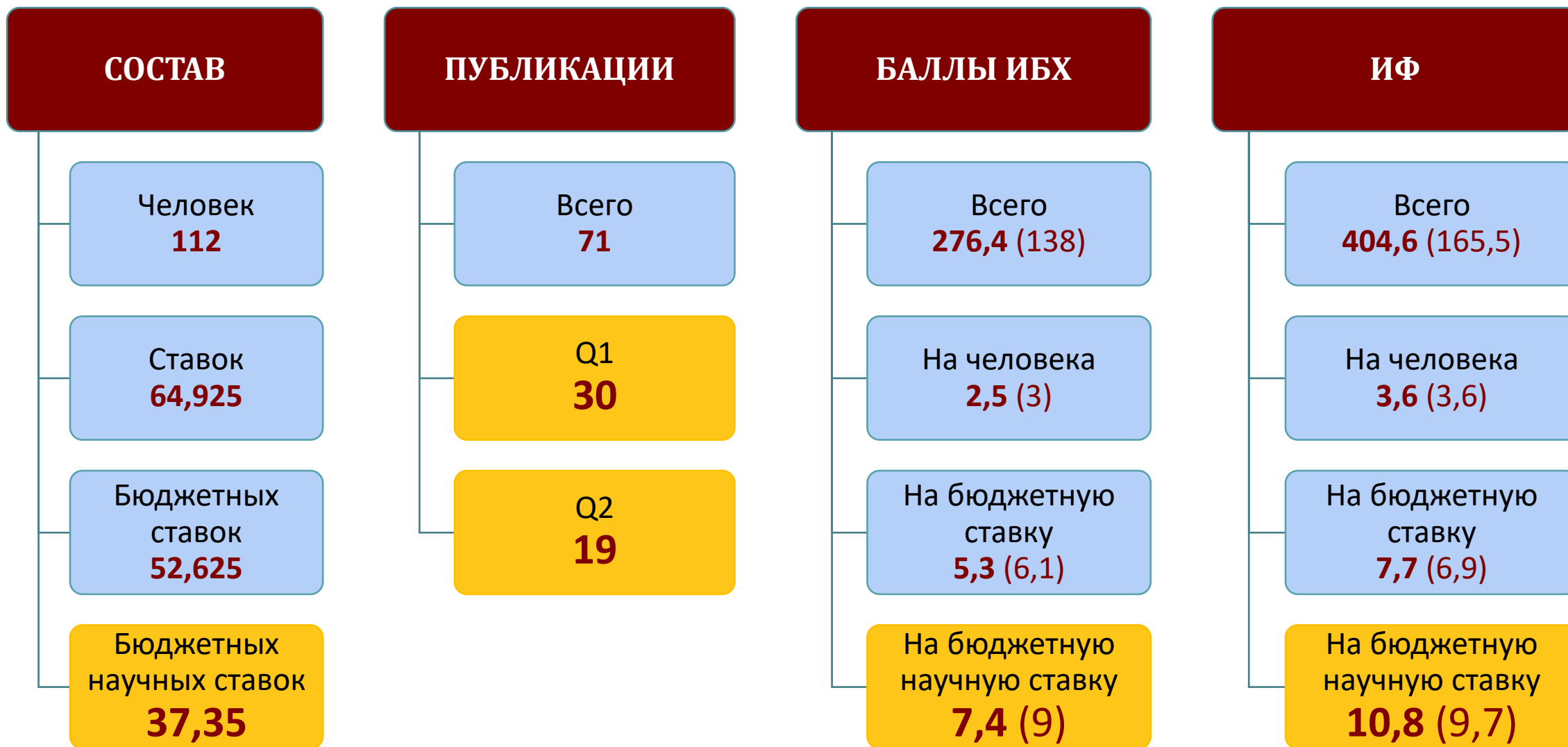
3. Novosad VO (2023) Identification of Significant RNA-Binding Proteins in the Process of CD44 Splicing Using the Boosted Beta Regression Algorithm. *Dokl Biochem Biophys* (IF=0,8,  $Q_{wos}$ 4, SJR=0,197,  $Q_{sjr}$ 3)
4. Novosad VO et al. (2023) The RNA-Binding Proteins OAS1, ZFP36L2, and DHX58 Are Involved in the Regulation of CD44 mRNA Splicing in Colorectal Cancer Cells. *Bull Exp Biol Med* (IF=0,7,  $Q_{wos}$ 4, SJR=0,231,  $Q_{sjr}$ 3)

Подавляющее большинство летальных исходов при колоректальном раке (КРР) обусловлено образованием метастазов в удаленных от первичной опухоли органах.

- В наших исследованиях была изучена роль изоформ рецептора CD44 в процессе метастазирования КРР. Сначала было показано, что в опухолях пациентов с КРР преимущественно экспрессируются изоформы 3 и 4 CD44. При этом высокая экспрессия изоформы 4 ассоциирована с низкой выживаемостью пациентов, эпителиально-мезенхимальной трансформацией клеток опухоли и снижением окислительного фосфорилирования (OxPhos); тогда как высокая экспрессия изоформы 3 ассоциирована с противоположными событиями. В ксенотрансплантных опухолях КРР у животных, как и в опухолях пациентов, в основном экспрессировались изоформы 3 и 4 CD44. Обе изоформы преобладали в паранекротических областях опухолей с высоким уровнем гипоксии.
- Нокадаун CD44 приводил к снижению количества метастазов у животных. В ксенотрансплантированных опухолях с нокадауном CD44 наблюдалось стимулирование ангиогенеза, что сопровождалось снижением экспрессии HIF-1 $\alpha$  (основного маркера гипоксии) и CEACAM5, и увеличением экспрессии E-кадгерина.
- Также наблюдался значительно более высокий уровень экспрессии митохондриальных генов и генов OxPhos.
- Важно, что гены, экспрессия которых изменялась в результате нокадауна CD44 в ксенотрансплантированных опухолях, значительно и статистически значимо перекрывались с генами, коррелирующими с экспрессией изоформы 4 CD44 (но не изоформы 3) у пациентов, что подтверждает значимость изоформы 4 CD44 в стимулировании метастазирования.



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





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

ИФ 72,7

Лаборатория клеточных взаимодействий  
*А.М. Сапожников*

ИФ 188,2

Лаборатория молекулярной иммунологии  
*С.М. Деев*

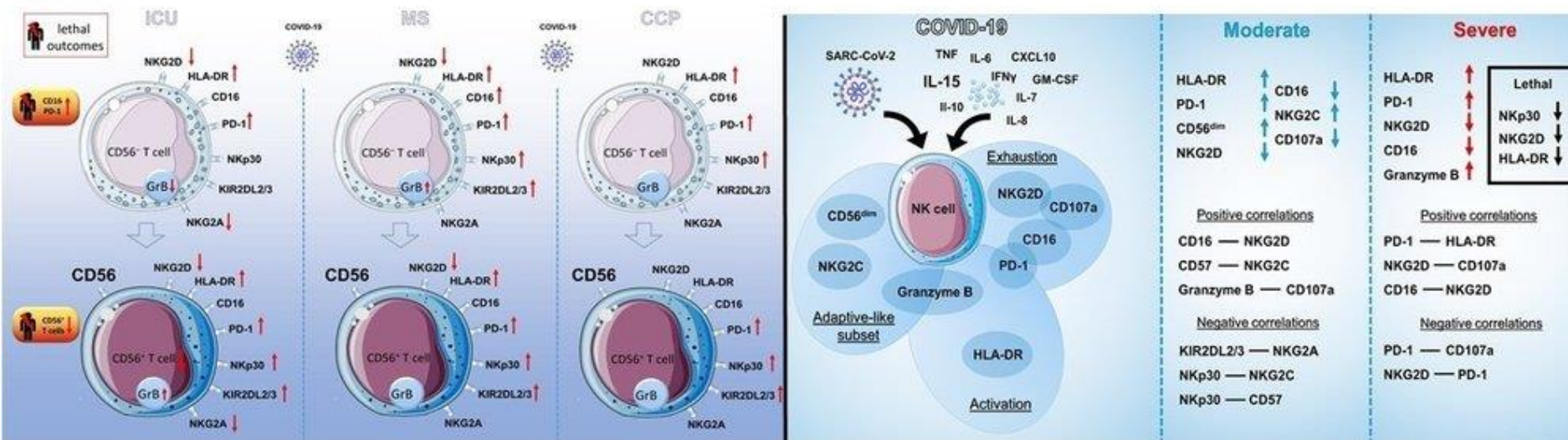
ИФ 39,9

Лаборатория молекулярной тераностики  
*В.И. Мартынов*

ИФ 18,8

Группа онконанотераностики  
*А.В. Звягин*

# ПРОАНАЛИЗИРОВАНА АКТИВАЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ Т-КЛЕТОК И НК-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ



- Обнаружено, что у пациентов с COVID-19 с летальным исходом снижена доля NKT-подобных клеток, что свидетельствует о потенциальной роли этой клеточной фракции в патогенезе COVID-19.
- Тяжелая форма течения COVID-19 сопровождалась снижением процента циркулирующих CD8+ Т-клеток, главным образом за счет гибели CD56— Т-клеток, и перераспределением состава субпопуляций NKT-подобных клеток с преобладанием более дифференцированных цитотоксических CD8+ Т-клеток.
- Прогрессия COVID-19 характеризовалась снижением процентного содержания Т-клеток, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D+ и ингибирующий рецептор NKG2A+ и повышением уровней экспрессии ингибирующего рецептора PD-1 и молекулы активации HLA-DR.
- Тяжелая форма COVID-19 была ассоциирована с координированным снижением доли NK-клеток экспрессирующих рецепторы активации NKG2D и CD16 и увеличением PD-1, что свидетельствует об их истощении.

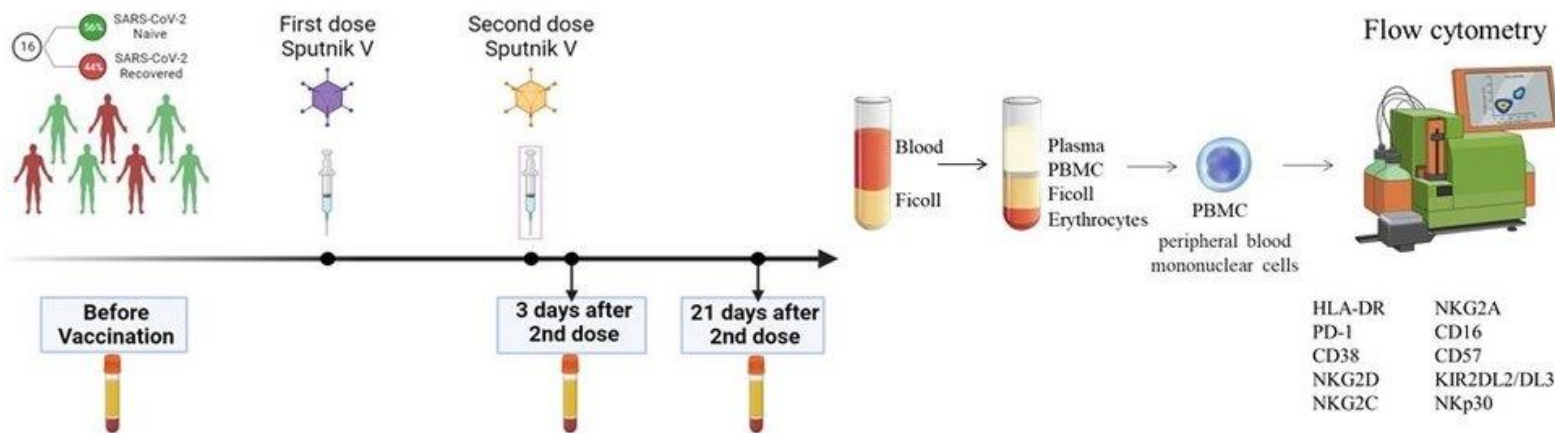


International Journal of  
**Molecular Sciences**

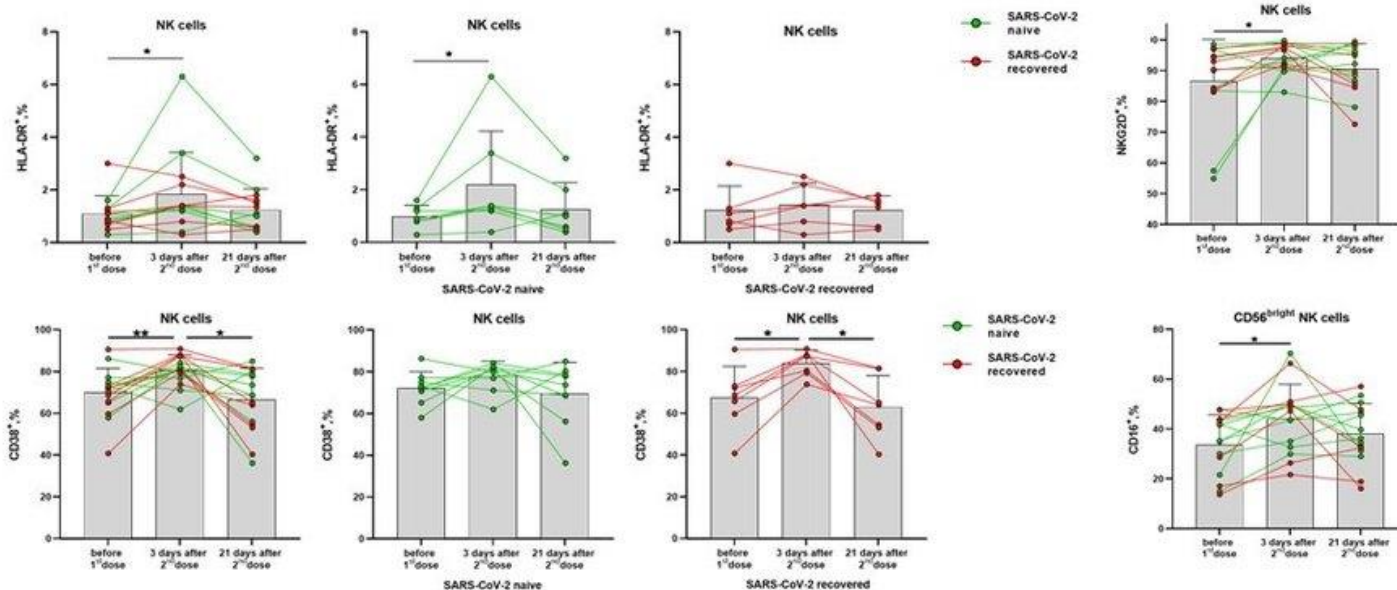
- Vavilova JD et al. (2023) Alterations in the CD56– and CD56+ T Cell Subsets during COVID-19. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,154,  $Q_{sji}$ 1)
- Ustiuzhanina MO et al. (2023) Coordinated Loss and Acquisition of NK Cell Surface Markers Accompanied by Generalized Cytokine Dysregulation in COVID-19. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,154,  $Q_{sji}$ 1)



# ПРОВЕДЕНА ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАКЦИНЫ «СПУТНИК V» НА АКТИВИРУЮЩИЕ И ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ, МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ И СТАРЕНИЯ НК- И Т-КЛЕТОК

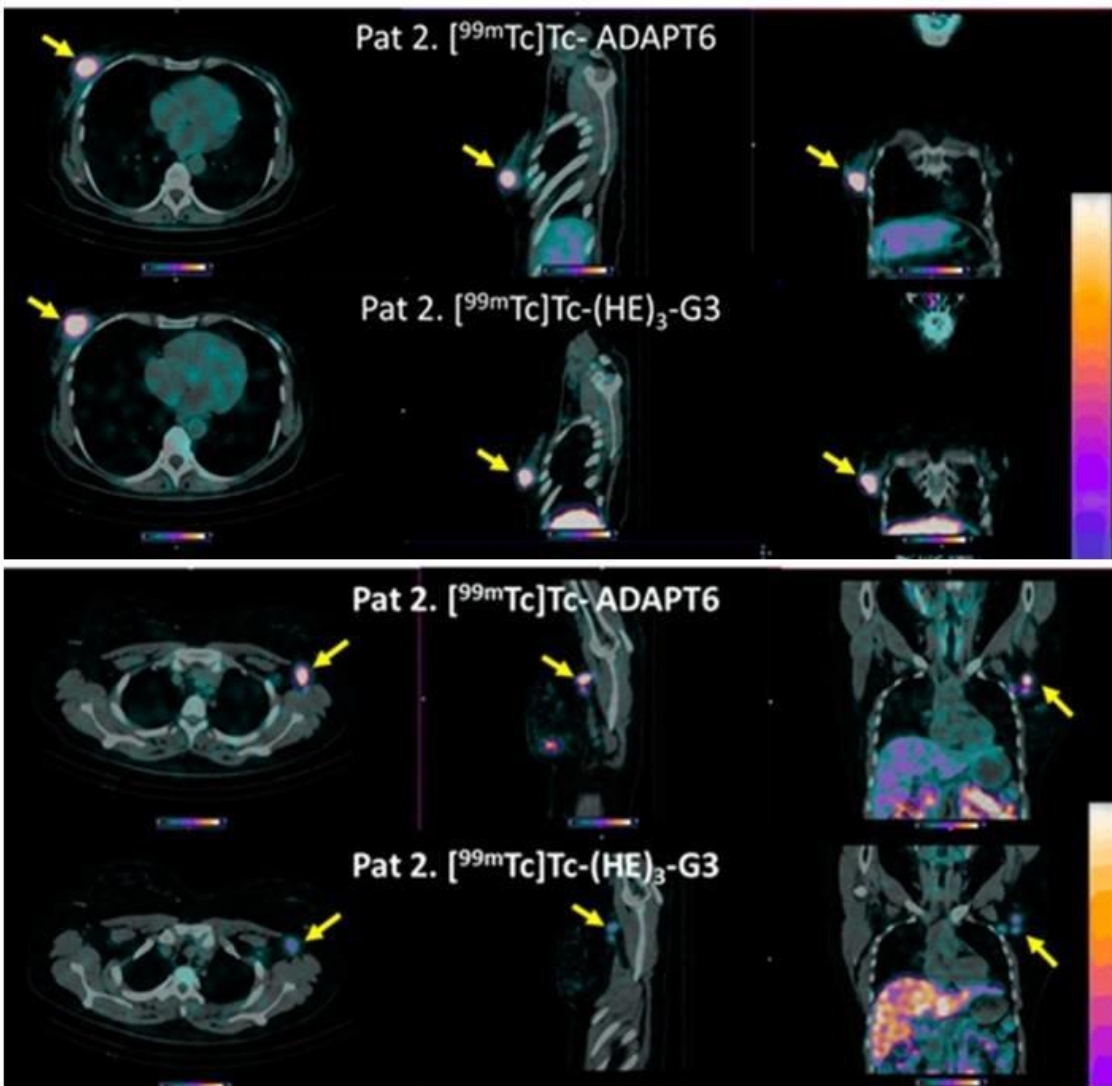


- Эффекты «Спутника V» оценивали путем сравнения образцов мононуклеаров до вакцинации, через три дня и три недели после второй дозы.
- Такой протокол вакцинации вызывал сокращение фракций стареющих CD57+ Т-клеток и HLA-DR-позитивных Т-клеток.
- Было зафиксировано временное увеличение активации НК-клеток и NKT-подобных клеток в зависимости от того, болели ли доноры COVID-19 до вакцинации.
- В НК-клетках наблюдалось кратковременное повышение уровня активирующих рецепторов NKG2D и CD16.
- В целом, результаты исследования говорят о том, что вакцина «Спутник V» не вызывает резких фенотипических перестроек в Т- и НК-клетках, хотя и вызывает их незначительную временную активацию.

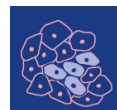


Boyko AA et al. (2023) Phenotypic Changes in T and NK Cells Induced by Sputnik V Vaccination. *Vaccines (Basel)* (IF=7,8,  $Q_{wos}2$ ,  $SJR=1,655$ ,  $Q_{sjr}1$ )

# ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛДНЫХ БЕЛКОВ $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ И $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)3-G3}$ У БОЛЬНЫХ С HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



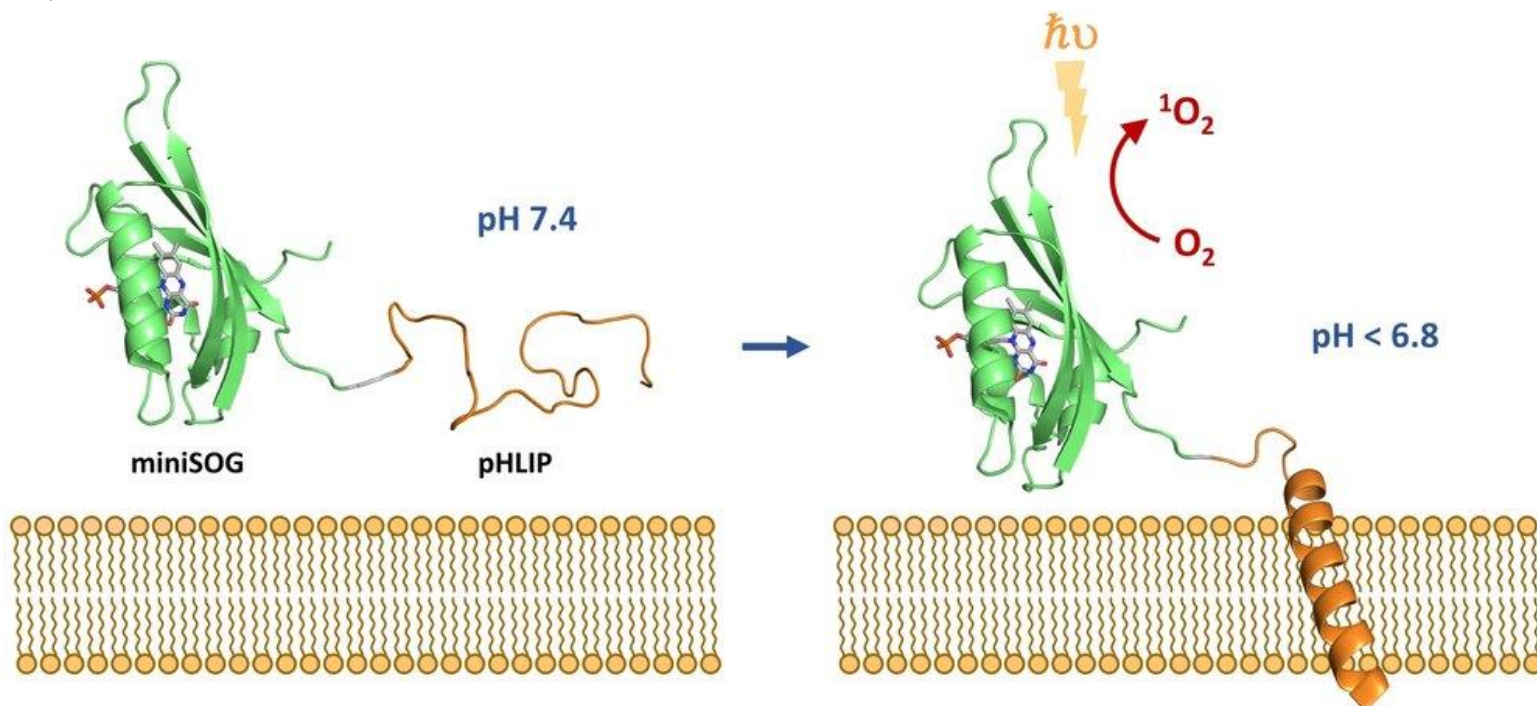
- В клиническом исследовании на 11 пациентках с HER2-положительным раком молочной железы проведено прямое сравнение адресных радиофармацевтических препаратов ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)3-G3}$ ) на основе HER2-специфичных скаффолдных белков (ADAPT6 и G3) и технеция-99m.
- Оба препарата продемонстрировали свою эффективность в отношении визуализации первичных HER2-позитивных опухолей молочных желез.
- При этом аккумуляция  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  имела более высокие показатели накопления для опухолей с разным HER2-статусом. К
- Кроме того, препарат  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  показал значительно более высокое накопление в пораженных мягких тканях, что может являться преимуществом при визуализации небольших метастазов.



## cancers

Bragina O et al. (2023) Direct intra-patient comparison of scaffold protein-based tracers,  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  and  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)3-G3}$ , for imaging of her2-positive breast cancer. *Cancers (Basel)* (IF=5,2,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,312,  $Q_{sjr}1$ )

# ГИБРИДНАЯ БЕЛКОВО-ПЕПТИДНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО pH-ЗАВИСИМОГО СВЯЗЫВАНИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК



JOURNAL OF  
**Photochemistry  
and Photobiology**

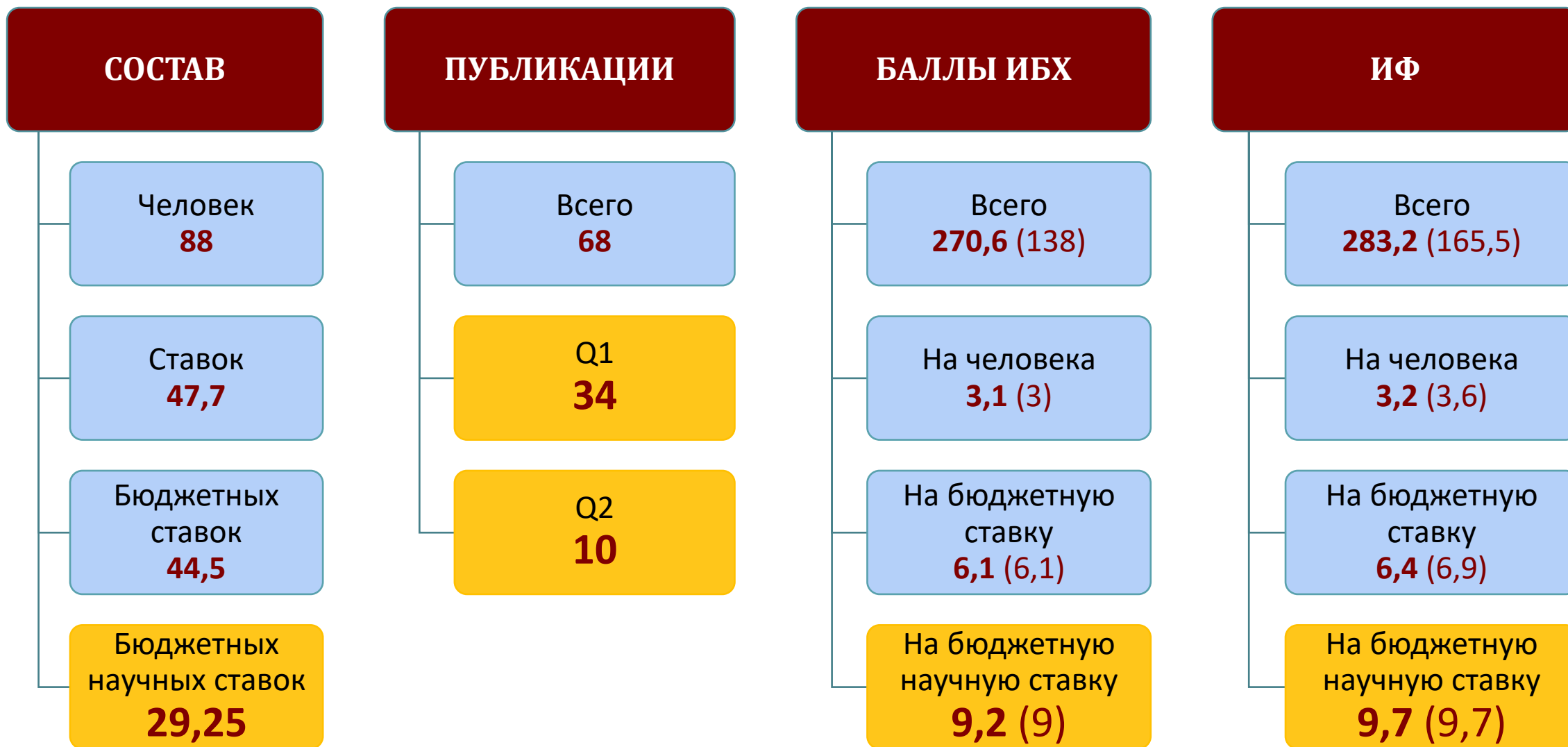
Frolova AY et al. (2023) Hybrid protein-peptide system for the selective pH-dependent binding and photodynamic ablation of cancer cells. *J Photochem Photobiol B* (IF=5,4,  $Q_{wos}$ 1, SJR=0,872,  $Q_{sjr}$ 1)

В настоящее время все большее внимание привлекает метод фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний. Однако применение ФДТ осложняется нежелательным воздействием солнечного света на здоровые ткани.

- Сотрудниками ИБХ РАН была получена гибридная белково-пептидная конструкция для селективного связывания и последующей фотодинамической деструкции раковых клеток.
- Был использован пептидный фрагмент в качестве модуля нацеливания, который pH-зависимо связывается с раковой клеткой. В качестве фотосенсибилизирующего компонента был использован мутант белка miniSOG, ковалентно связанный с пептидом.
- Показано, что такая белково-пептидная конструкция избирательно связывается с клетками HeLa при pH ниже 6,8 и уничтожает их при воздействии света.
- Полученные результаты демонстрируют возможность использования таких комплексов для адресной доставки и последующей высокоточной ФДТ рака.



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







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

ИФ 137,5

Лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии  
*Э.В. Бочаров*

ИФ 110,7

Лаборатория моделирования биомолекулярных систем  
*Р.Г. Ефремов*

ИФ 31,6

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

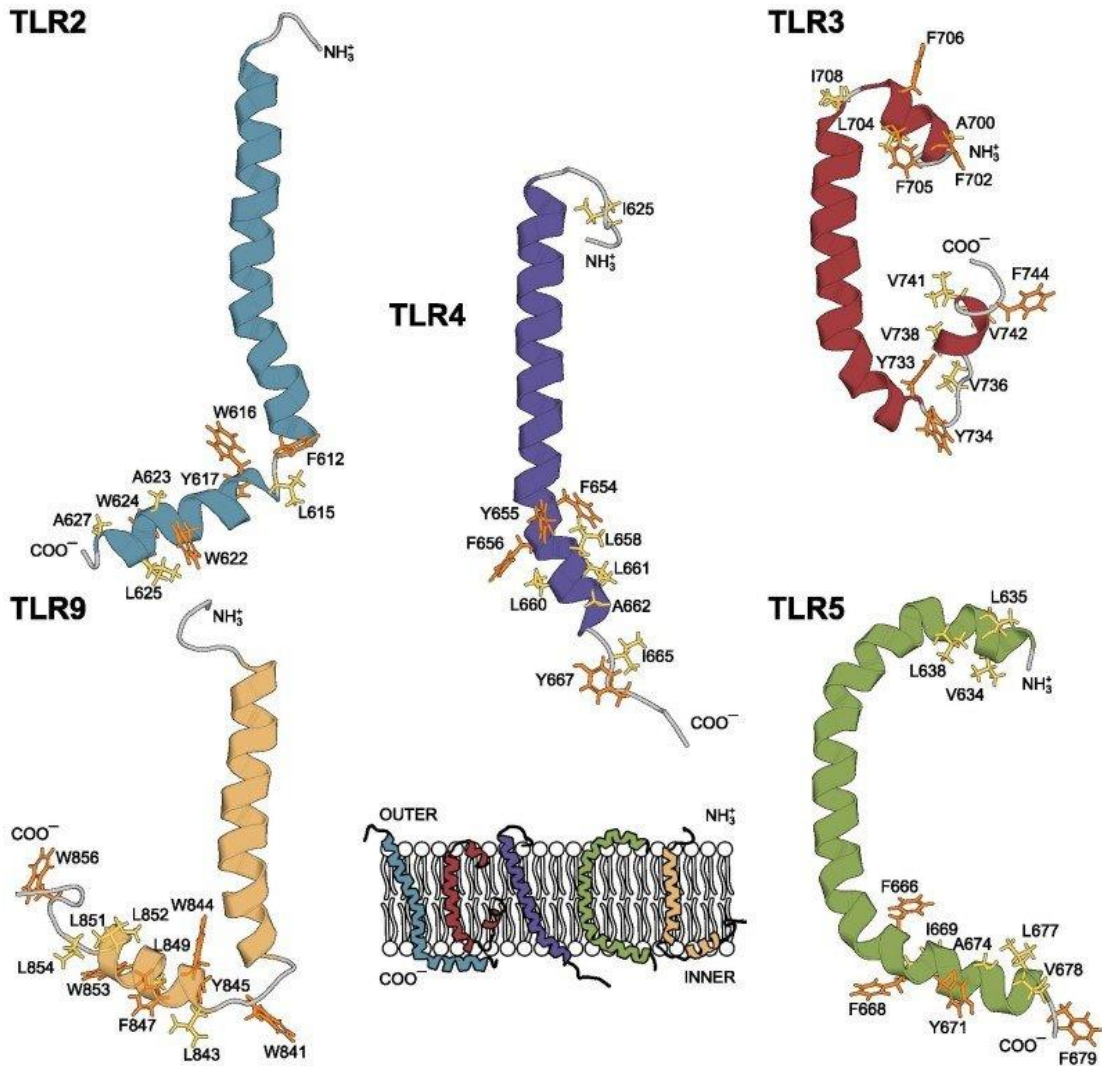
ИФ 58,5

Лаборатория структурной биологии ионных каналов  
*З.О. Шенкарев*

ИФ 24,5

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

# ПРИМЕМБРАННЫЙ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕГИОН ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ – ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЙ ЭЛЕМЕНТ СТРУКТУРЫ

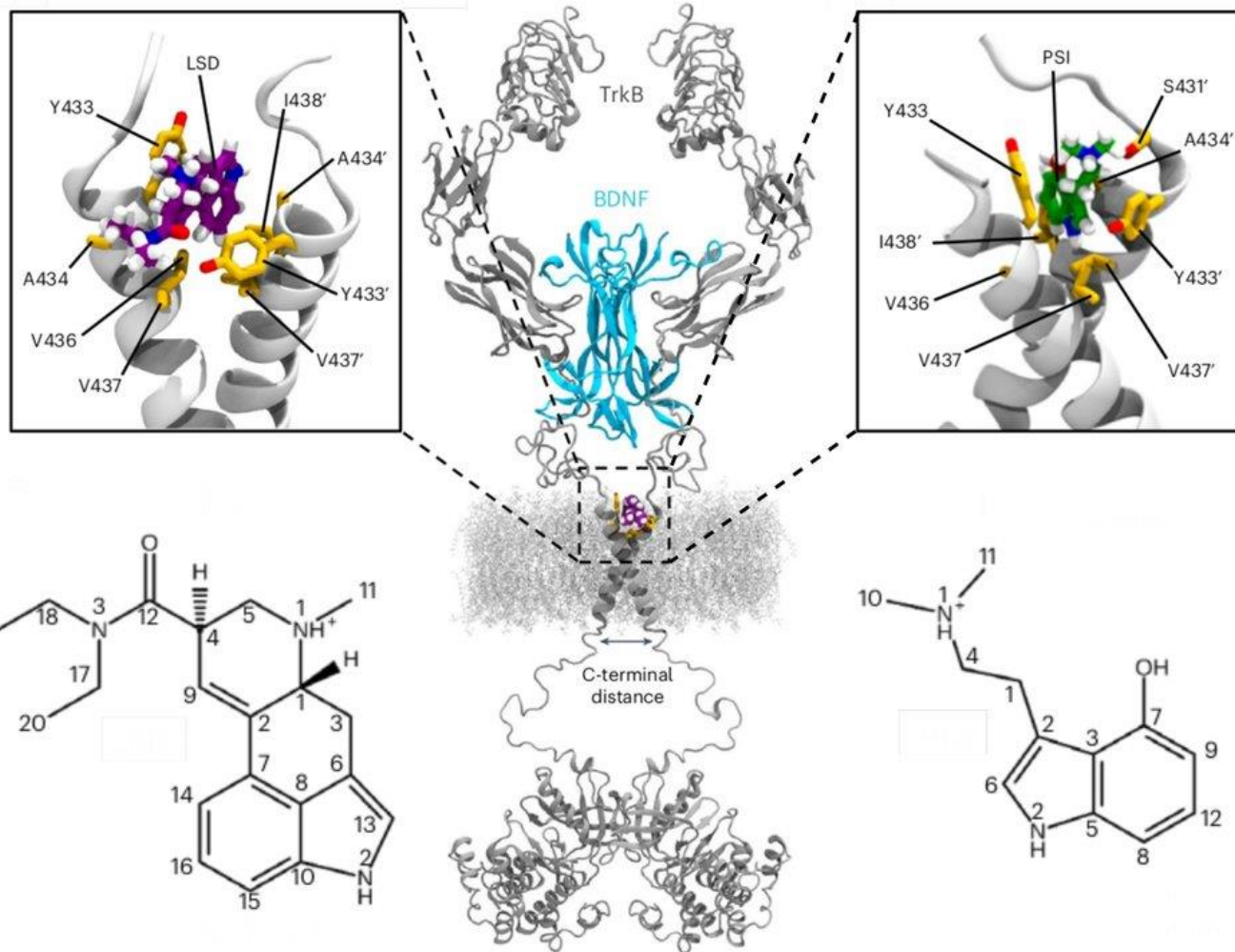


Толл-подобные рецепторы – ключевые участники врожденного иммунного ответа. Полного понимания механизмов работы TLR до сих пор нет. Это касается и структурной биологии TLR: эти рецепторы получается исследовать лишь в виде отдельных фрагментов, и не для каждой части белка есть необходимая информация, что в конечном счете не позволяет восстановить по кусочкам структуру полноразмерного TLR.

- Основываясь на данных ЯМР-спектроскопии были получены структуры трансмембранных и примембранных регионов.
- Оказалось, что примембранные регионы образуют  $\alpha$ -спираль, которая глубоко погружена внутрь мембраны, что также подтвердилось при компьютерном моделировании полученных структур.
- Функциональные исследования на клетках, выполненные коллегами из Китайской академии наук, совместно с данными биоинформатического анализа, позволили установить, что в данных регионах “закодированы” важные взаимодействия, необходимые для работы всего комплекса.
- Таким образом, примембранные участки являются активными участниками передачи сигнала.



Kornilov FD et al. (2023) The architecture of transmembrane and cytoplasmic juxtamembrane regions of Toll-like receptors. *Nat Commun* (IF=16,6,  $Q_{wos}1$ , SJR=5,116,  $Q_{sjr}1$ )



Депрессия - одна из актуальных проблем современности. Все больше исследователей утверждают, что депрессия обусловлена нарушением сигнализации нейротрофина BDNF, а его рецептор TrkB является дополнительной мишенью для целого ряда известных антидепрессантов.

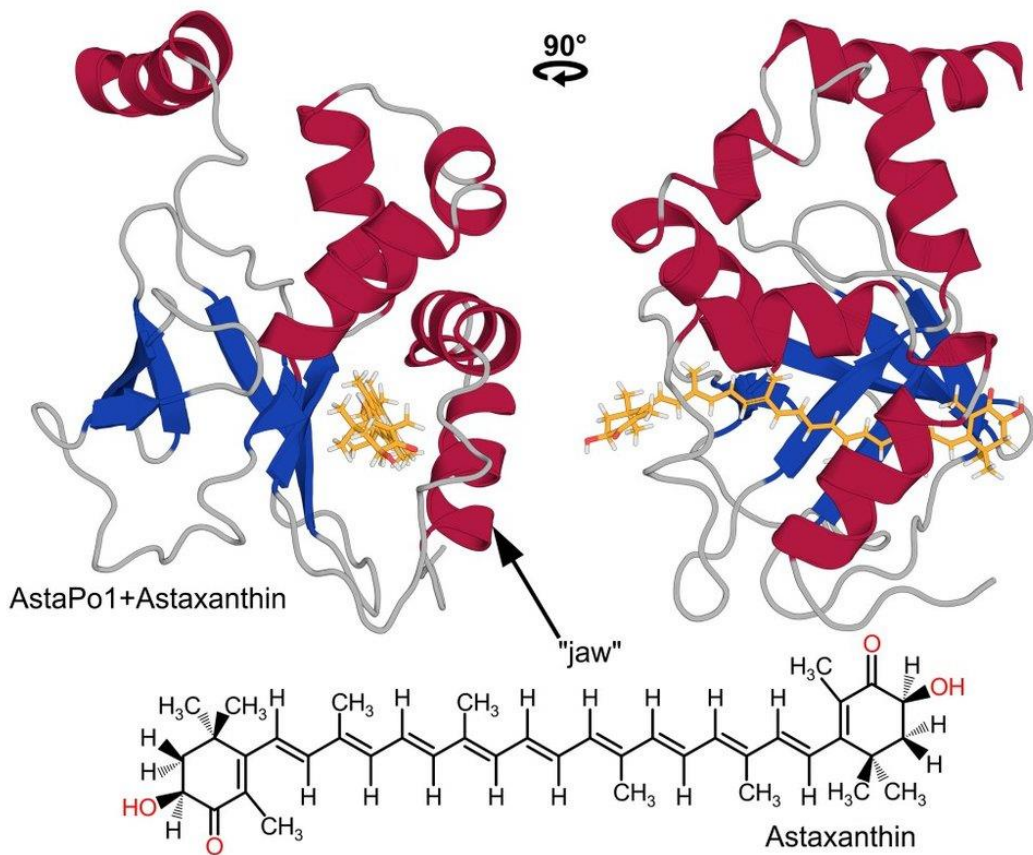
- В ходе данной работы было установлено, что некоторые психоактивные вещества, которые очень эффективны в качестве антидепрессантов, также взаимодействуют с этим рецептором, причем с гораздо большим сродством.
- Однако, такие вещества обладают побочными эффектами (галлюцинации, изменение восприятия и др.) за счет связывания с другими нейронными рецепторами.
- Таким образом, полученные данные дают основу для создания новых высокоэффективных антидепрессантов на основе описанных веществ, у которых будут исключены нежелательные проявления.

**nature  
neuroscience**

Moliner R et al. (2023) Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci* (IF=25,  $Q_{wos}$ 1, SJR=12.124,  $Q_{sjr}$ 1)



# СТРУКТУРА БЕЛКА AstaP ОБЪЯСНЯЕТ ЕГО СПОСОБНОСТЬ СВЯЗЫВАТЬ ШИРОКИЙ НАБОР КАРОТИНОИДОВ



AstaP – группа каротиноид-связывающих белков, обнаруженных в микроводорослях. "Ядро" белка AstaP составляет домен FAS1, широко распространенный в различных организмах, от бактерий до человека. Ранее этот домен был описан только для белков клеточной адгезии. AstaPo1 – первый белок, для которого была обнаружена новая функция, которую может выполнять FAS1 домен: связывание каротиноидов.

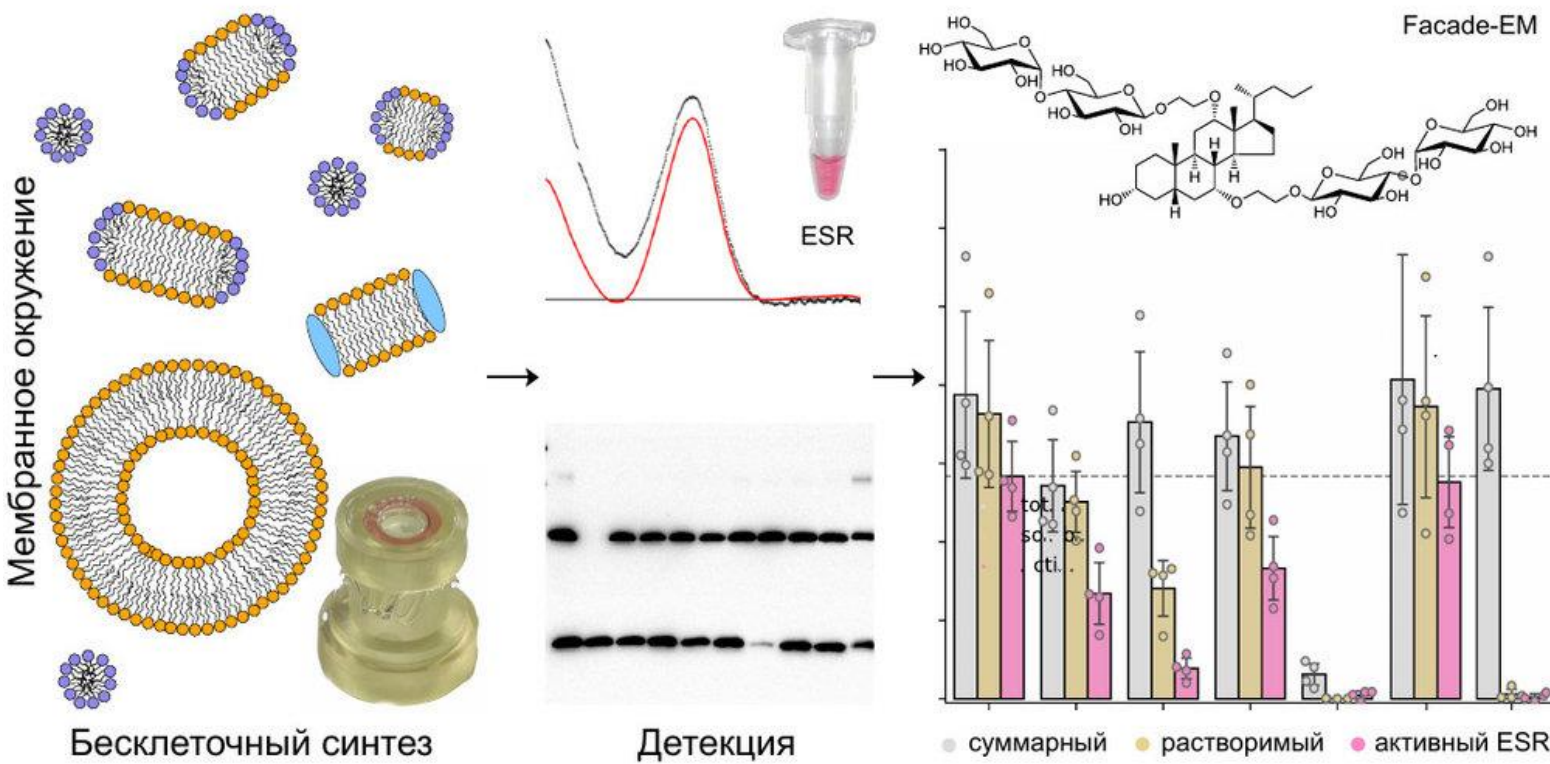
- Совместно с группой "Белок-белковые взаимодействия" ФИЦ Биотехнологии РАН были изучены пространственная структура AstaPo1 и её связь с функцией белка.
- Оказалось, что AstaPo1 связывает астаксантин в гидрофобном туннеле, при этом длины туннеля не хватает, чтобы поместить туда всю молекулу. В результате, концевые "кольца" астаксантина находятся в водном окружении, а в "пасть" белка попадает только его "жирная" цепочка.
- Таким образом, взаимодействие между лигандом и AstaPo1 получается неспецифическим. Это объясняет широкий набор каротиноидов, которые связывает AstaPo1.
- В результате анализа трехмерной структуры и подвижности белка без астаксантина и в комплексе с ним, удалось предложить механизм, по которому AstaPo1 может связывать каротиноиды из мембраны клеток. В процессе предположительно участвует область молекулы, которая была названа "челюстью". Эта "челюсть", состоящая из двух спиральных участков, может отсоединяться от остальной молекулы белка и, по-видимому, в состоянии погрузиться в мембрану и связать длинную цепочку каротиноида.

COMMUNICATIONS BIOLOGY

Kornilov FD et al. (2023) Structural basis for the ligand promiscuity of the neofunctionalized, carotenoid-binding fasciclin domain protein AstaP. *Commun Biol* (IF=5,9,  $Q_{wos}$ 1, SJR=2,251,  $Q_{sjr}$ 1)



# НОВАЯ СРЕДА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ МЕТОДОМ БЕСКЛЕТОЧНОГО СИНТЕЗА



Изучение мембранных белков представляет собой одну из актуальных задач современной биологии и медицины. Ключевая проблема при работе с этими объектами - это получение функционально-активного белка в растворимом состоянии.

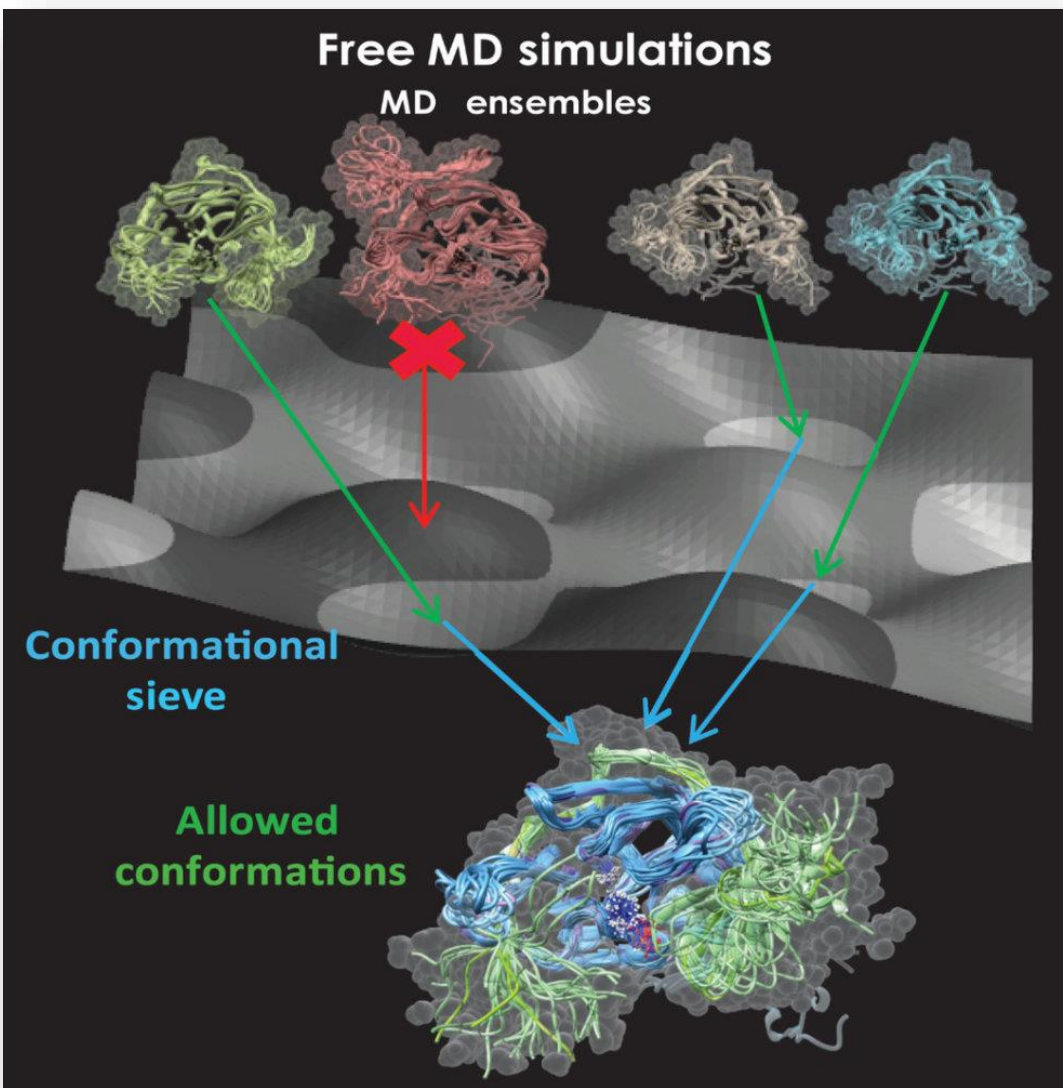
- В рамках работы было предложено использовать для этих целей бесклеточный синтез в присутствии мембранного миметика - бицелл на основе новых "сверхмягких" детергентов Facade.
- Оказалось, что такая среда не оказывает влияния на аппарат транскрипции/трансляции и при этом способна эффективно имитировать мембранное окружение.
- Уровень экспрессии модельного мембранного белка, родопсина, в такой системе в несколько раз превышал выход белка при использовании классических бицелл на основе более "жестких" детергентов CHAPS или DHPC, и оказался сравним с выходами белка в случае липид-белковых нанодисков.



International Journal of  
**Molecular Sciences**

Goncharuk MV et al. (2023) facade-based bicelles as a new tool for production of active membrane proteins in a cell-free system.

*Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1.154,  $Q_{sjr}$ 1)



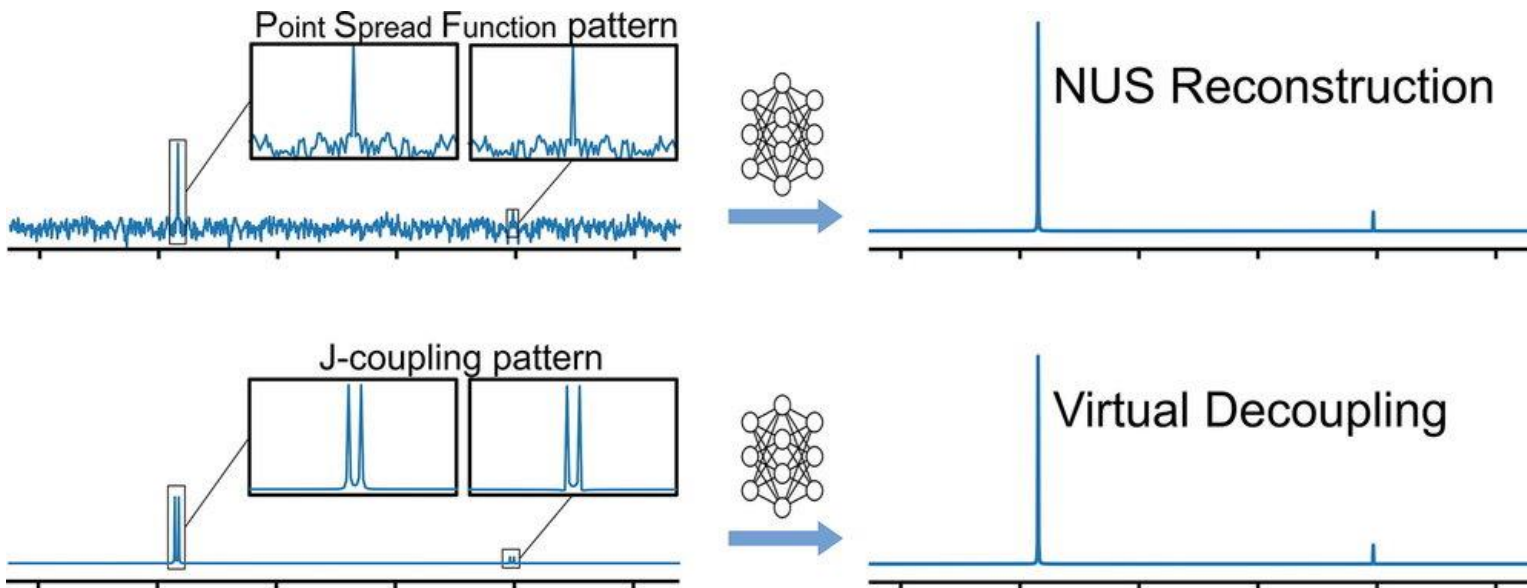
Отсутствие достоверной детальной информации о конформации белкового комплекса приводит к сложностям и даже невозможности разработки таргетных терапевтических соединений.

- Для решения задачи нами был разработан метод «конформационного фильтра», комбинирующий релаксационные данные ЯМР о подвижности основной и боковых цепей белков с молекулярной динамикой для идентификации конформационных ансамблей, доминирующих в растворе.
- Апробация метода была проведена на примере протеазы NS2B/NS3pro вируса Денге, димерный комплекс которой может формировать «открытые» или «закрытые» конформационные наборы.
- Результаты ЯМР показали превалирование «закрытого» конформационного ансамбля в растворе, в то время как ошибочное использование «открытой» конформации, индуцированной неспецифическими контактами в кристалле, в течении десятилетия служило препятствием для разработки лекарственных средств от лихорадки Денге (в зоне риска заболевания которой, по данным ВОЗ, находится половина населения мира).
- Таким образом, разработанный подход позволяет однозначно идентифицировать истинные конформационные ансамбли белков, что необходимо для надёжной разработки лекарственных средств.



Agback T et al. (2023) Combined NMR and molecular dynamics conformational filter identifies unambiguously dynamic ensembles of Dengue protease NS2B/NS3pro. *Commun Biol* (IF=5,9,  $Q_{wos}$ 1, SJR=2,251,  $Q_{sjr}$ 1)

# РАЗРАБОТАНЫ МЕТОДИКИ, ПОВЫШАЮЩИЕ КАЧЕСТВО И РАЗРЕШЕНИЕ ЯМР-СПЕКТРОВ ПОСРЕДСТВОМ ИСКЛЮЧЕНИЯ РАСЩЕПЛЕНИЯ СИГНАЛОВ НА СКАЛЯРНЫХ КОНСТАНТАХ СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



Спектроскопия ядерного магнитного резонанса стала одним из основных инструментов в биохимии и медицине. Хотя константы спин-спинового взаимодействия содержат важную структурную информацию, они также могут понижать разрешение в спектрах.

- Был разработан новый подход, который использует свойство Ханкеля экспоненциального ЯМР-сигнала для достижения широкополосной гомоядерной развязки, который не только эффективно повышает разрешение, но также сохраняет чувствительность и подавляет спектральные артефакты в ЯМР-спектрах.
- Кроме того, для достижения широкополосной гомоядерной развязки была разработана нейросеть глубокого обучения с архитектурой «WaveNet».
- Качество реконструкции ЯМР-спектров новыми методами было продемонстрировано на примерах трёх глобулярных белков: Убиквитина (8.6 kDa), Азурина (14 kDa) и Мальта (44 kDa).

**ChemComm**

Chemical Communications

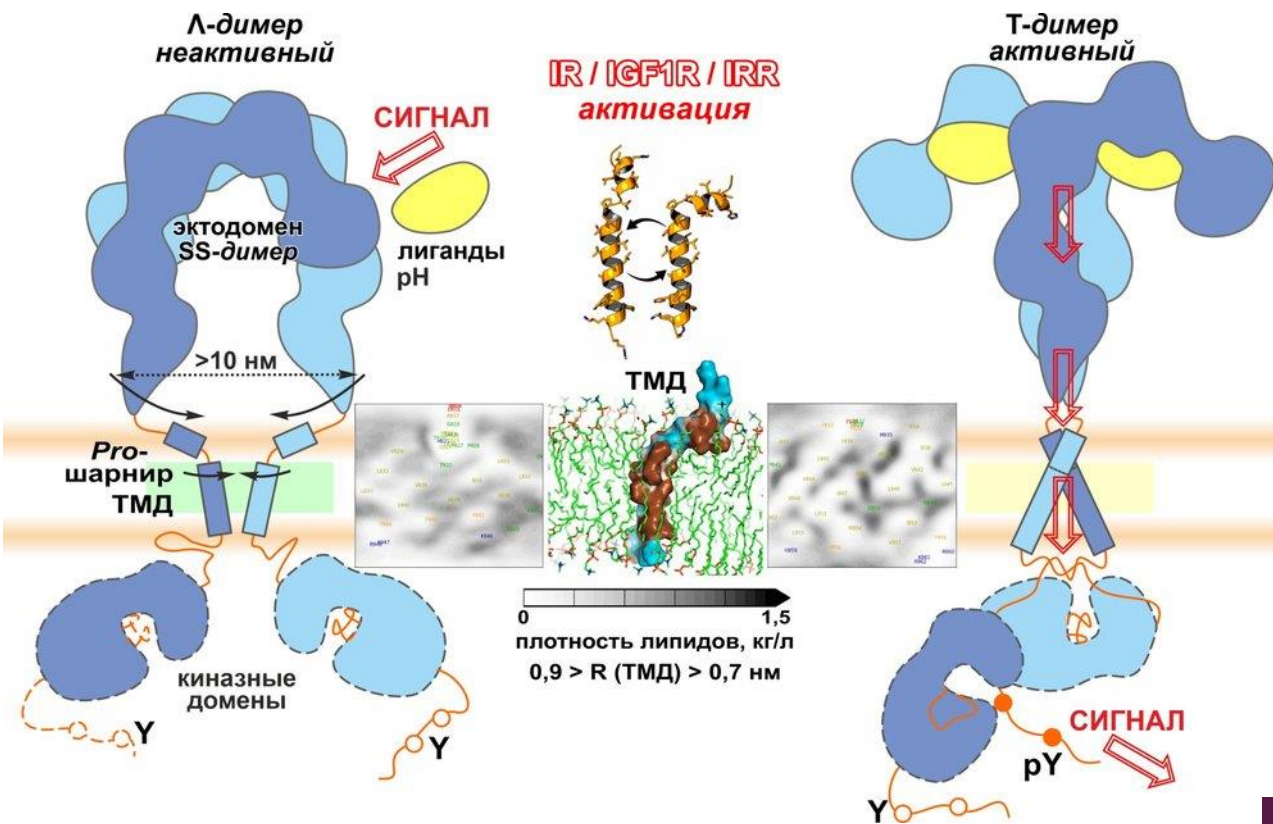
Qiu T et al. (2023) Resolution enhancement of NMR by decoupling with the low-rank Hankel model. *Chem Commun (Camb)* (IF=4,9,  $Q_{wos}$ 2, SJR=1,344,  $Q_{sjr}$ 1)

**JMR**  
Journal of Magnetic Resonance

Jahangiri A et al. (2022) NMR spectrum reconstruction as a pattern recognition problem. *J Magn Reson* (IF=2,2,  $Q_{wos}$ 2, SJR=0,782,  $Q_{sjr}$ 1)



# РАЗНООБРАЗИЕ СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЭФФЕКТОВ МЕМБРАННОГО ОКРУЖЕНИЯ ОБЪЯСНЯЕТ ОСОБУЮ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ РОЛЬ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ В ПОДСЕМЕЙСТВЕ ИНСУЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



Рецепторные тирозинкиназы (RTK) InsR, IGF1R и IRR подсемейства инсулиновых рецепторов играют важную роль в сигнальных путях широкого спектра физиологических процессов в организме человека и напрямую связаны со многими патологиями, включая нейродегенеративные заболевания. Обладая высокой гомологией последовательностей и структур, рецепторы существенно различаются по своей локализации, экспрессией и функциям.

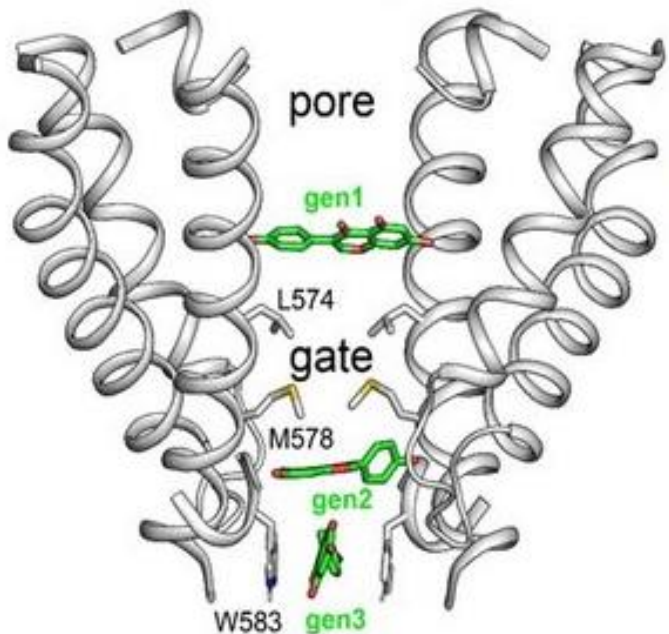
- В данной работе с помощью ЯМР-спектроскопии высокого разрешения и компьютерного моделирования, обнаружено, что конформационная изменчивость трансмембранных доменов и их взаимодействие с окружающими липидами существенно различаются между представителями подсемейства.
- Поэтому мы полагаем, что в наблюдаемом многообразии структурно-динамической организации и механизмов активации рецепторов InsR, IGF1R и IRR следует учитывать гетерогенное и высокодинамичное мембранное окружение.
- Этот мембранно-опосредованный контроль передачи сигналов рецепторов открывает перспективу для разработки новых таргетных методов лечения заболеваний, связанных с дисфункцией рецепторов подсемейства инсулина.



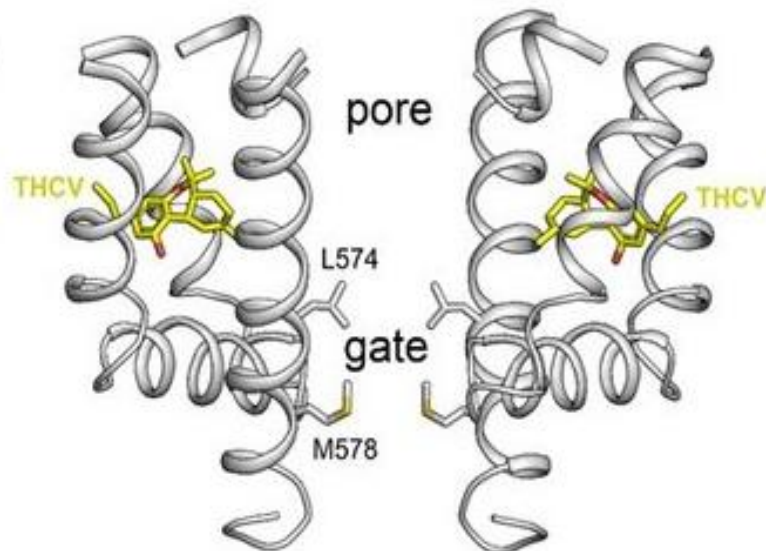
International Journal of  
*Molecular Sciences*

Bershatsky YV et al. (2023) Diversity of structural, dynamic, and environmental effects explain a distinctive functional role of transmembrane domains in the insulin receptor subfamily. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,154,  $Q_{sjr}1$ )

TRPV6 blocked by Genistein



TRPV6 inhibited by THCv

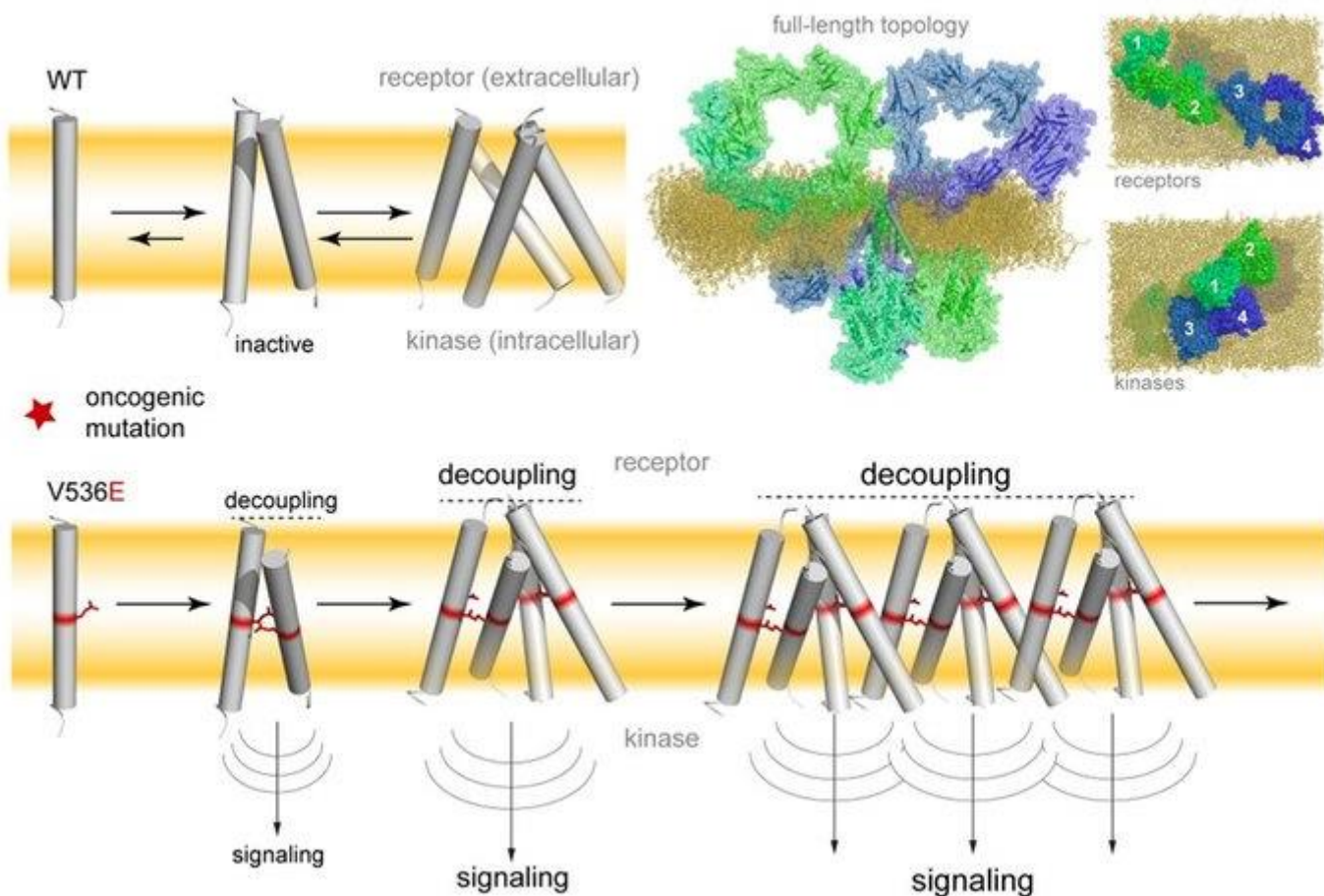


Кальций-селективный ионный канал TRPV6 является ключевым участником клеточной пролиферации, его избыточная экспрессия наблюдается при самых тяжелых видах рака у человека. Несмотря на свою фармакологическую ценность, блокаторы TRPV6 природного происхождения до сих пор не изучали.

- В работе выявлены структурные аспекты взаимодействия TRPV6 с природными малыми молекулами-ингибиторами: фитоэстрогеном генистеин (gen) и фитоканнабиноидом тетрагидроканнабиварин (THCV).
- Путем совместного применения экспериментальных и вычислительных методов показано, что gen, связываясь с TRPV6, работает как поровый блокатор, изменяющий структуру проводящей поры канала. Тогда как THCv не блокирует пору, а действует как аллостерический ингибитор, связываясь с TRPV6 в порталах, соединяющих пору с мембранным окружением.
- На основании данных молекулярного моделирования предложен наиболее вероятный путь связывания THCv с TRPV6.
- Описанные молекулярные механизмы открывают новые возможности в разработке противораковых препаратов.
- Работа выполнена в сотрудничестве с лаб. А. Соболевского (Колумбийский университет, Нью-Йорк, США)



# ТЕТРАМЕРИЗАЦИЯ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ РТК С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ МУТАЦИЕЙ СПОСОБСТВУЕТ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРА

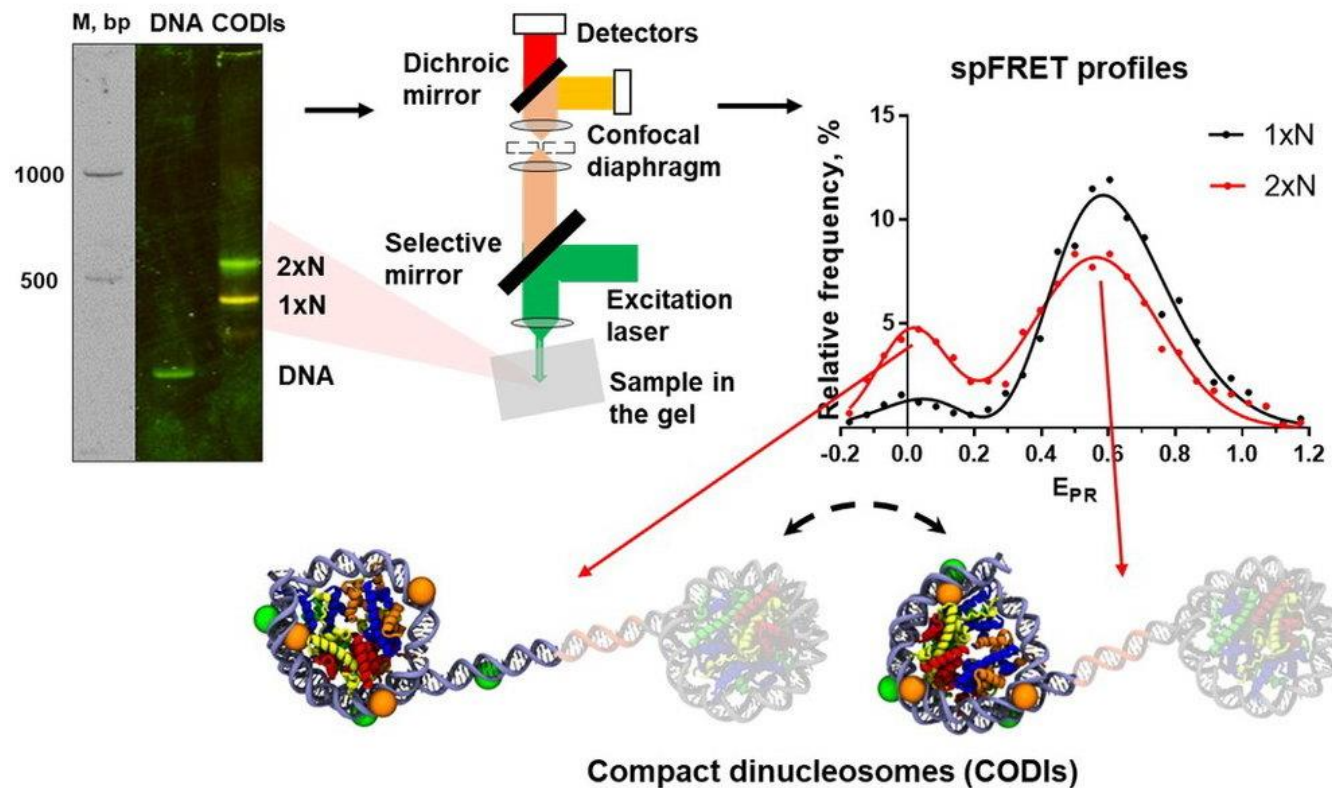


- Методами *in silico* исследован гипотетический механизм активации рецепторной тирозинкиназы PDGFRA путем олигомеризации, индуцированной ТМ мутацией V536E.
- Показано, что, в отличие от белка дикого типа, мутантная форма образует стабильный компактный тетрамер с повышенной подвижностью С-концевых областей, способствуя перестройке киназных доменов в асимметричное состояние.
- Реалистичность предложенных моделей ТМ тетрамеров подтверждена путем реконструкции полноразмерного рецептора в тетрамерной конфигурации.
- Полученные результаты показывают, что мутация V536E может не только модулировать аллостерическую коммуникацию в рецепторе, но также активировать его в результате индуцированной ТМ агрегации, при которой достигается высокая локальная концентрация киназных доменов и повышается вероятность спонтанной реакции автофосфорилирования.



- Впервые продемонстрирована применимость spFRET-микроскопии для анализа структуры нуклеосом и их комплексов с белками в полиакриламидном геле после разделения реакционной смеси методом электрофореза в нативных условиях. Показано, что нативный электрофорез минимально влияет на конформацию нуклеосом и других супрамолекулярных комплексов; полиакриламидный гель не влияет на спектральные характеристики донор-акцепторной пары флуорофоров Cy3-Cy5.
- Валидация метода:
  - FRET-профили моонуклеосом (а значит и структура нуклеосом) одинаковы в растворе и в геле;
  - масштабная реорганизация нуклеосом белковым комплексом FACT сходным образом детектируется при анализе FRET-профилей в растворе и в геле.
- Исследование методом spFRET-микроскопии в геле компактных динуклеосом показало, что для динуклеосом характерны не менее двух долгоживущих конформаций, между которыми существует динамическое равновесие. spFRET-микроскопия в геле значительно повышает информативность структурных исследований за счет разделения сложных реакционных смесей в процессе электрофореза и анализа биохимически гомогенных супрамолекулярных комплексов без их выделения из геля.
- Работа выполнена в сотрудничестве с учеными из Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова и Онкологического центра Фокс Чейз (США).

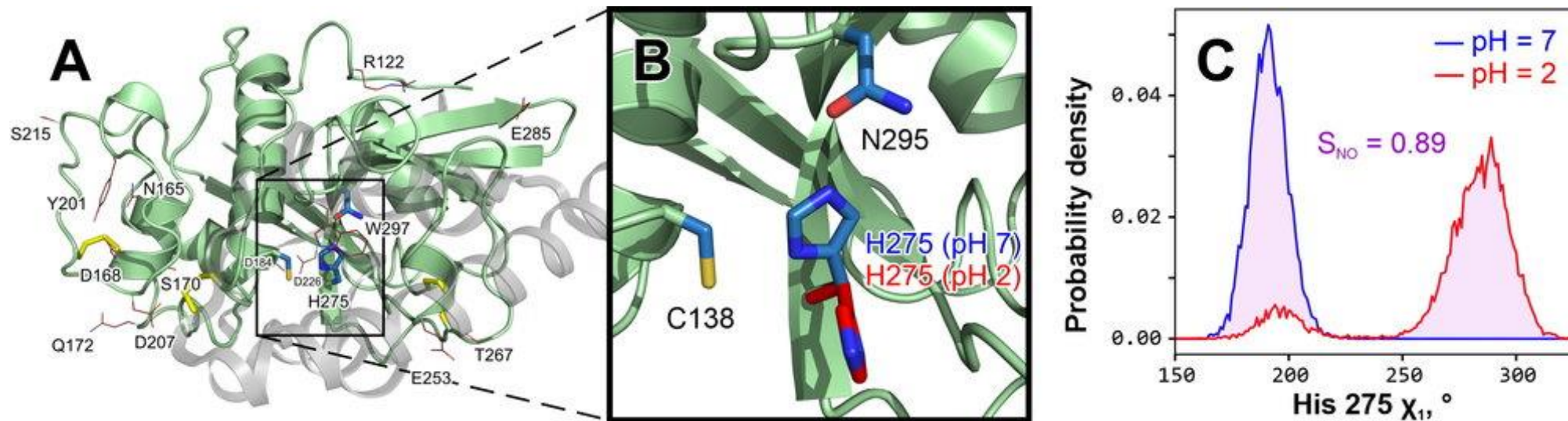
\*spFRET-микроскопия - микроскопия одиночных частиц на основе Фёрстеровского резонансного переноса энергии.



International Journal of  
**Molecular Sciences**

Stefanova ME et al. (2023) Structure and Dynamics of Compact Dinucleosomes: Analysis by Electron Microscopy and spFRET. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1,  $SJR$ =1,154,  $Q_{sjr}$ 1)

# АДАПТАЦИЯ КАТЕПСИНА L К КИСЛОЙ СРЕДЕ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОГО ДИЗАЙНА — ПУТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕЛИАКИИ



Целиакия — непереносимость глютена — недуг, которому подвержено около 1% населения, вынужденных соблюдать обременительную диету под угрозой аутоиммунного воспаления, болей в желудке и даже развития рака. Избавлением мог бы стать прием с пищей препарата пептидаз, способных расщеплять в желудке глютеносодержащие пептиды. Хорошим кандидатом является протеиназа мучного хрущака катепсин L, однако она неустойчива в кислой среде: желудок насекомых отличается от нашего.

- В этой работе с использованием молекулярной динамики (МД) мы предположили, что одной из причин потери активности катепсином L при pH = 2 может быть дестабилизация конформации активного центра, в частности ключевого остатка His 275.
- Чтобы скорректировать это, мы спроектировали мутантную форму с заменой V277A, как восстановившую стабильность в расчетах МД, так и приобретающую *in vitro* стабильность при кислых pH.
- Мутантная форма катепсина L запатентована и может стать прототипом перорального лекарства от целиакии.



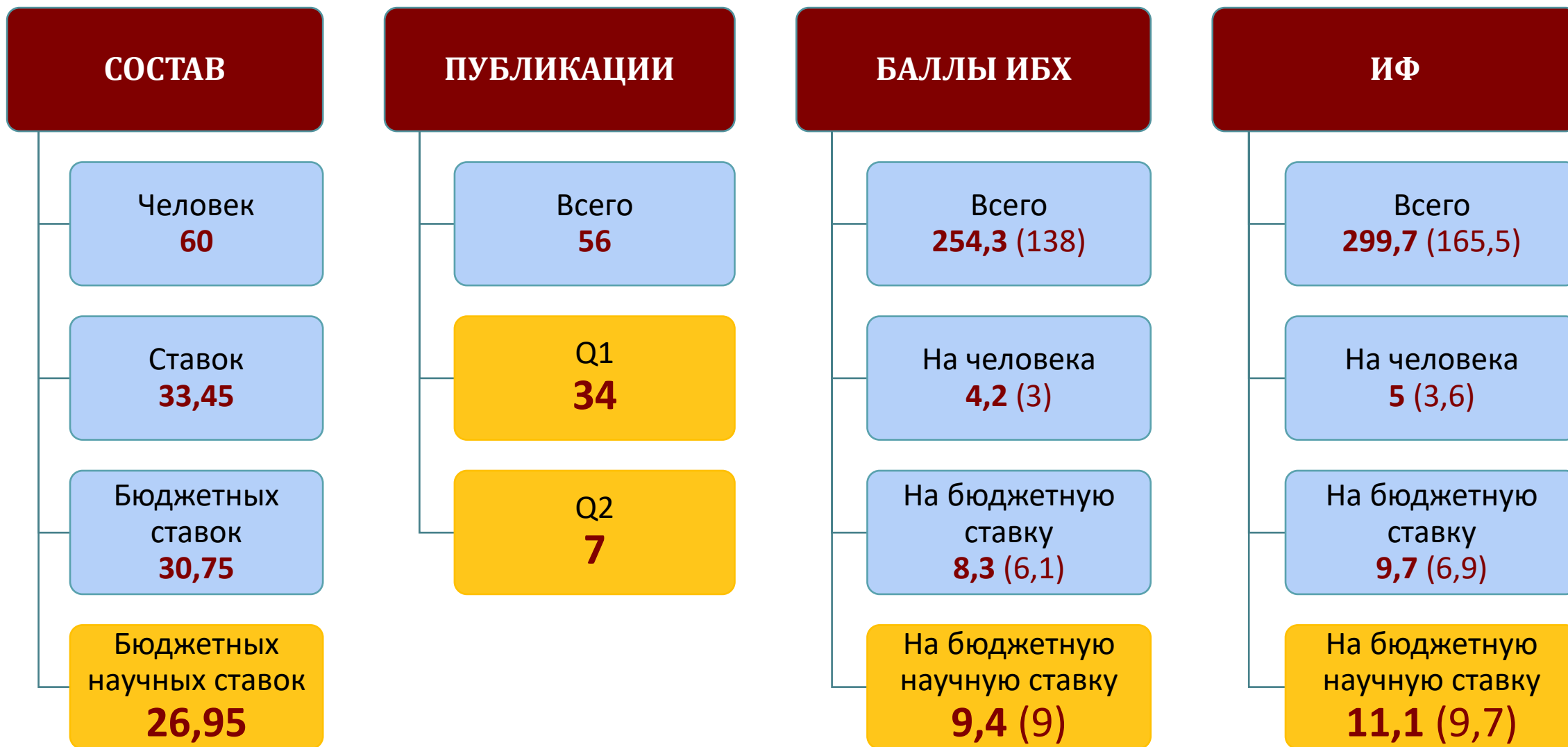
International Journal of  
*Molecular Sciences*

Chugunov AO et al. (2023) Fighting Celiac Disease: Improvement of pH Stability of Cathepsin L In Vitro by Computational Design.

*Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}=1$ , SJR=1,154,  $Q_{sjr}=1$ )



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







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

ИФ 6,2

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

ИФ 40,1

Лаборатория регуляторной транскриптомики  
*Т.Л. Ажикина*

ИФ 11,1

Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза  
*А.Г. Зарайский*

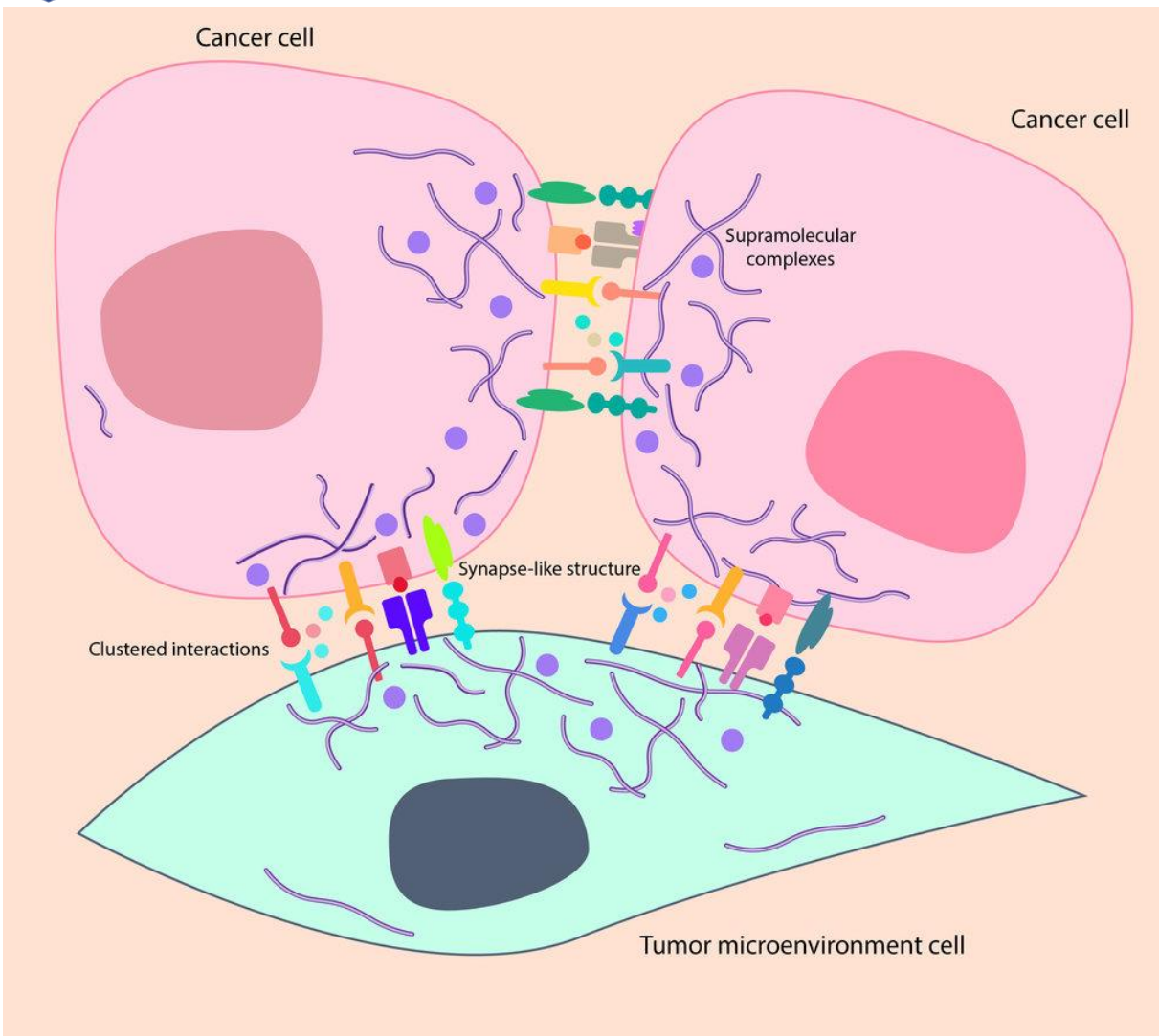
ИФ 65,5

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

ИФ 40,2

Группа генной иммуноонкотерапии  
*И.В. Алексеенко*

# КЛАСТЕРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И БИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОНДЕНСАТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ УНИВЕРСАЛЬНОЙ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



Чрезвычайная вариабельность опухолей делает неэффективной молекулярно-таргетную терапию для большого количества пациентов.

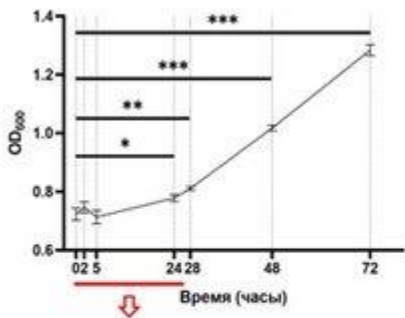
- Мы выделили две надмолекулярные характеристики, общие для всех опухолей: наличие кластеров - молекулярных ансамблей, образующихся в межклеточном пространстве между взаимодействующими раковыми клетками с их микроокружением (синапсами) [*Cancers (Basel)*, 2020, 12(4), 806, [doi.org/10.3390/cancers12040806](https://doi.org/10.3390/cancers12040806)] и образование внутриклеточных безмембранных биомолекулярных конденсатов с характерными для опухолей особенностями.
- Эти две надмолекулярные структуры, характерные для большинства опухолей представляются наиболее универсальными мишенями для противоопухолевой терапии и могут лечь в основу перспективных стратегий опухолеспецифической терапии, использующей один или ограниченный набор универсальных агентов для лечения широкого спектра опухолей, хотя их разработка, естественно, потребует серьезных дополнительных исследований.



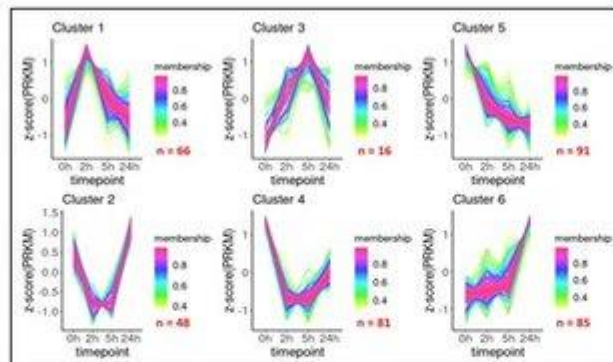
International Journal of  
***Molecular Sciences***

Alekseenko I et al. (2023) From the catastrophic objective irreproducibility of cancer research and unavoidable failure of molecular targeted therapies to the sparkling hope of supramolecular targeted strategies. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,154,  $Q_{sjr}$ 1)

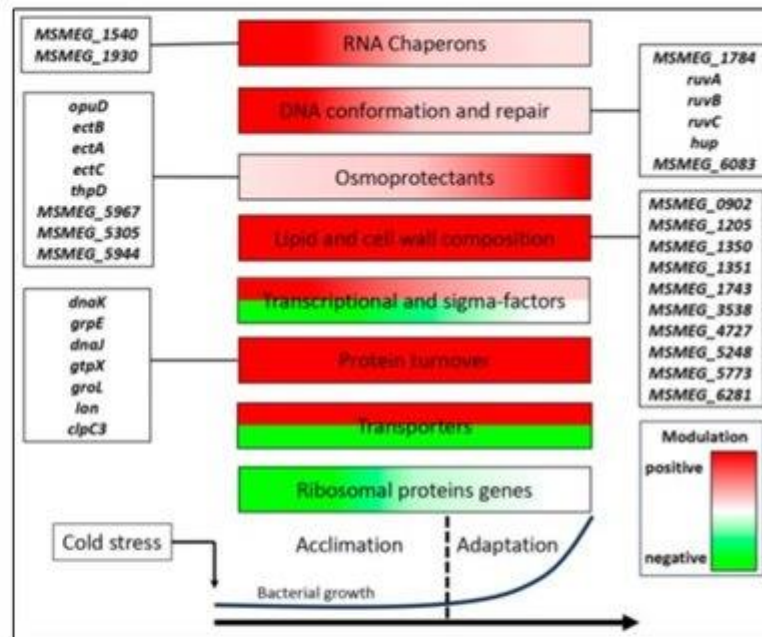
# ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АДАПТАЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ К ХОЛОДОВОМУ СТРЕССУ



Акклимационная фаза адаптации к холодному стрессу длится до 24 часов

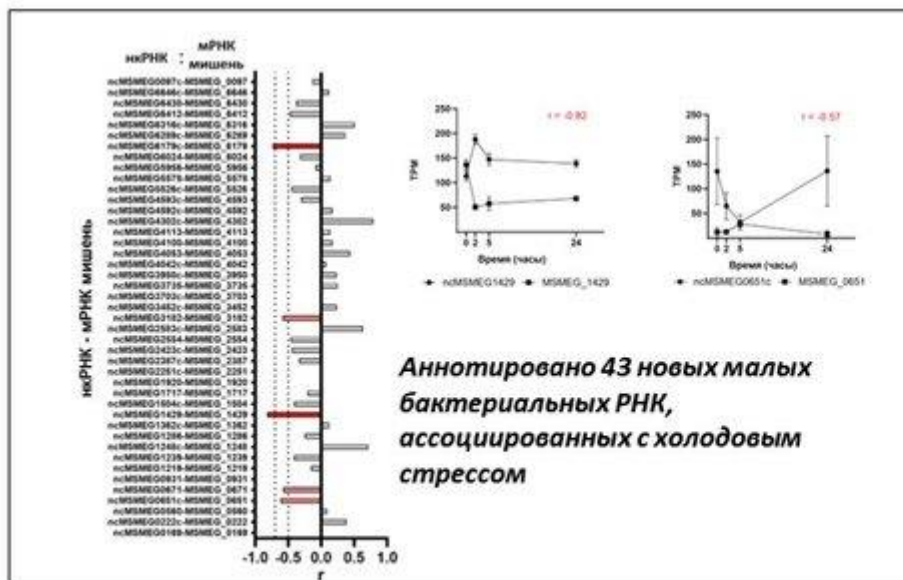


Выявлено 6 кластеров генов, меняющих экспрессию при холодном стрессе



Основные функциональные изменения транскриптома микобактерий при адаптации к низким температурам

- Впервые подробно проанализированы изменения транскриптома *Mycobacterium smegmatis* при холодном стрессе; выявлены группы генов, определяющих успешную адаптацию микобактерий к низким температурам.
- Существенно расширена существующая аннотация регуляторных РНК *M. smegmatis*.



Аннотировано 43 новых малых бактериальных РНК, ассоциированных с холодным стрессом



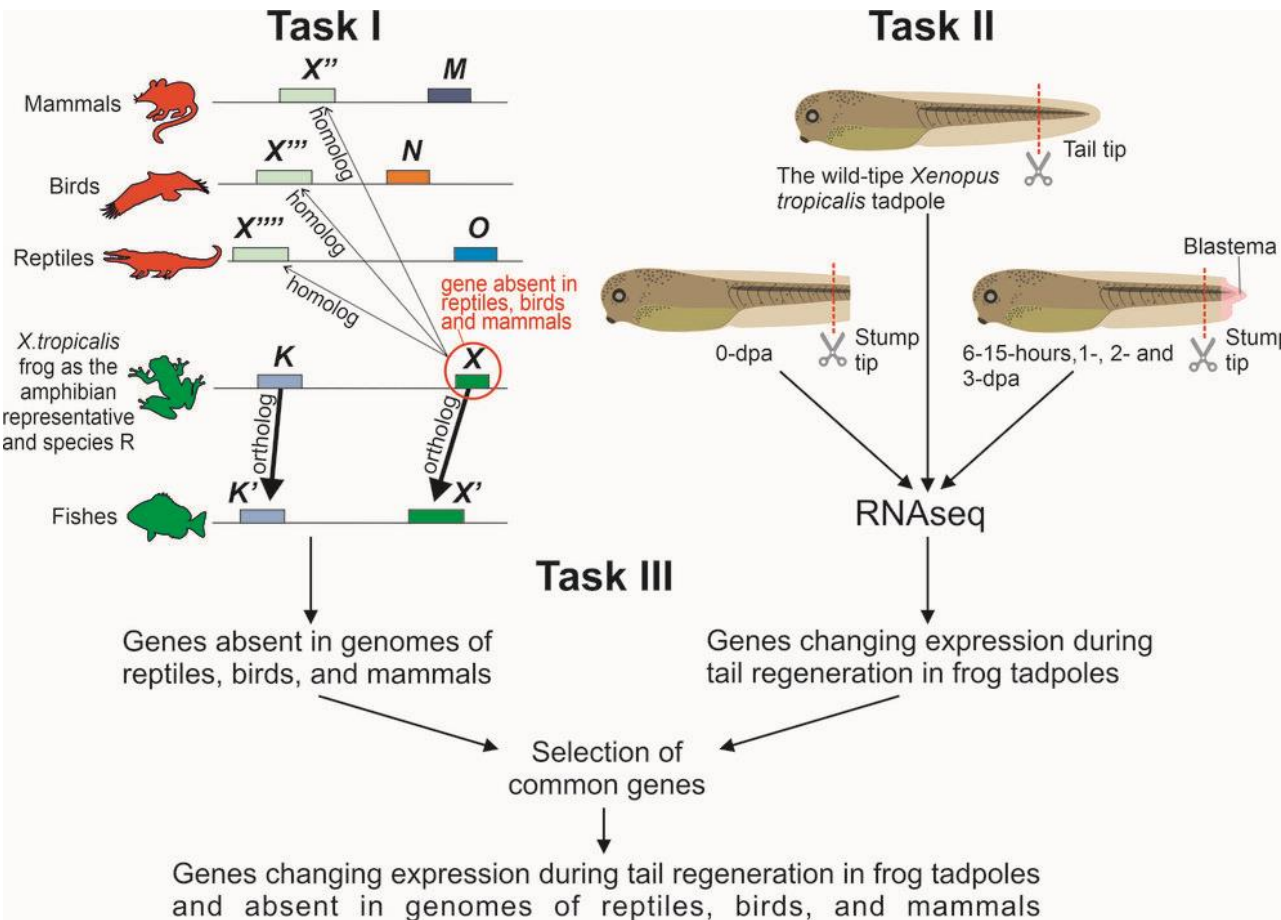
International Journal of  
*Molecular Sciences*

Grigorov AS et al. (2023) Dynamic Transcriptional Landscape of *Mycobacterium smegmatis* under Cold Stress. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,154,  $Q_{sjr}1$ )

**RUSSIAN JOURNAL OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

Grigorov AS et al. (2023) Bacterial Cold Shock Proteins as a Tool in Adaption to Stress. *Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1,0,  $Q_{wos}4$ , SJR=0,213,  $Q_{sjr}4$ )





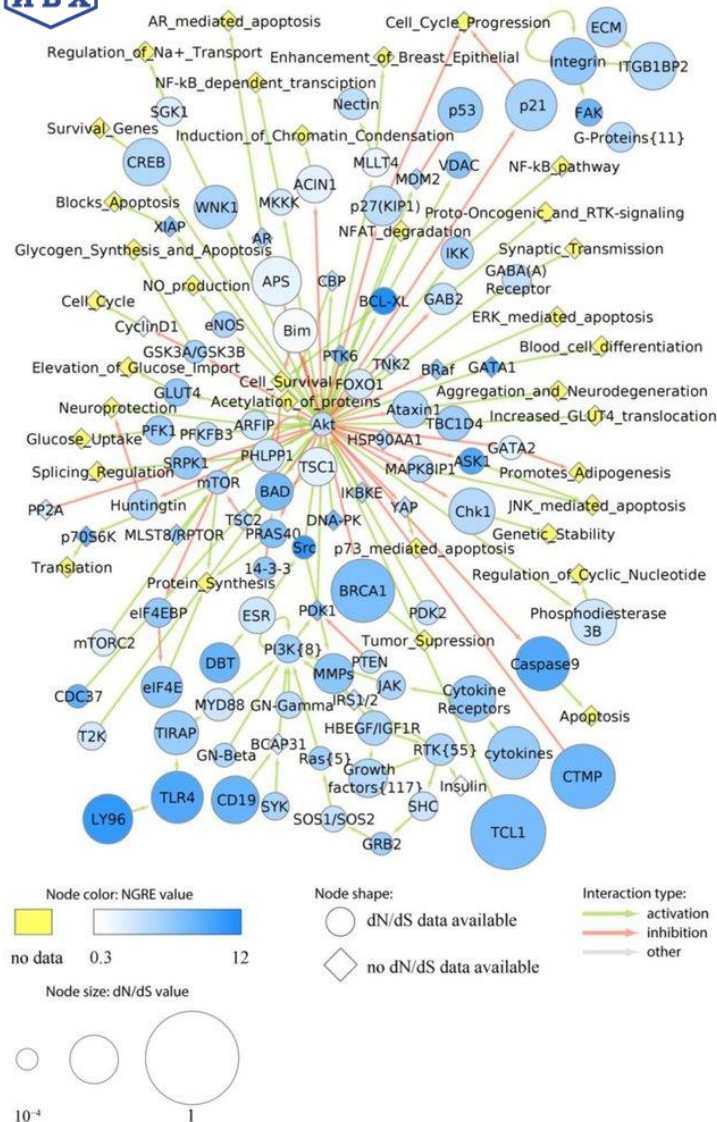
Накапливается все больше данных, что значительные фенотипические и физиологические преобразования в эволюции организмов могут быть связаны с потерей или возникновением целых генов. Целенаправленная широкоформатная идентификация таких генов оставалась из-за своей сложности до сих пор не решенной задачей.

- Сотрудники лаборатории молекулярных основ эмбриогенеза ИБХ РАН совместно с сотрудниками Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича впервые разработали эффективный метод решения этой задачи. Мы назвали этот метод WINEGRET, потому что, во-первых, созвучие этого названия со словом винегрет подчеркивает тот факт, что наш метод сложен из двух разнородных компонентов, а, во-вторых, слово WINEGRET состоит из первых букв слова в кратком англоязычном описании метода: Wide-scale Identification of Novel or Eliminated Genes Responsible for Evolutionary Transformations.
- В качестве доказательства принципа мы идентифицировали около 50 генов, участвующие в регенерации конечностей у рыб и амфибий, но отсутствующие у не способных к такой регенерации рептилий, птиц и млекопитающих.
- Разработанный метод предоставляет широкий диапазон возможностей для изучения взаимосвязи между утратой/появлением фенотипических и физиологических признаков и утратой/появление специфических генов в эволюции.

Biology Direct

Lyubetsky VA et al. (2023) Wide-scale identification of novel/eliminated genes responsible for evolutionary transformations. *Biol Direct* (IF=5,5,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,117,  $Q_{sjr}$ 1)

# ПЕРВОЕ В МИРЕ СРАВНЕНИЕ СКОРОСТИ СТРУКТУРНОЙ И РЕГУЛЯТОРНОЙ ЭВОЛЮЦИИ НА УРОВНЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПУТЕЙ

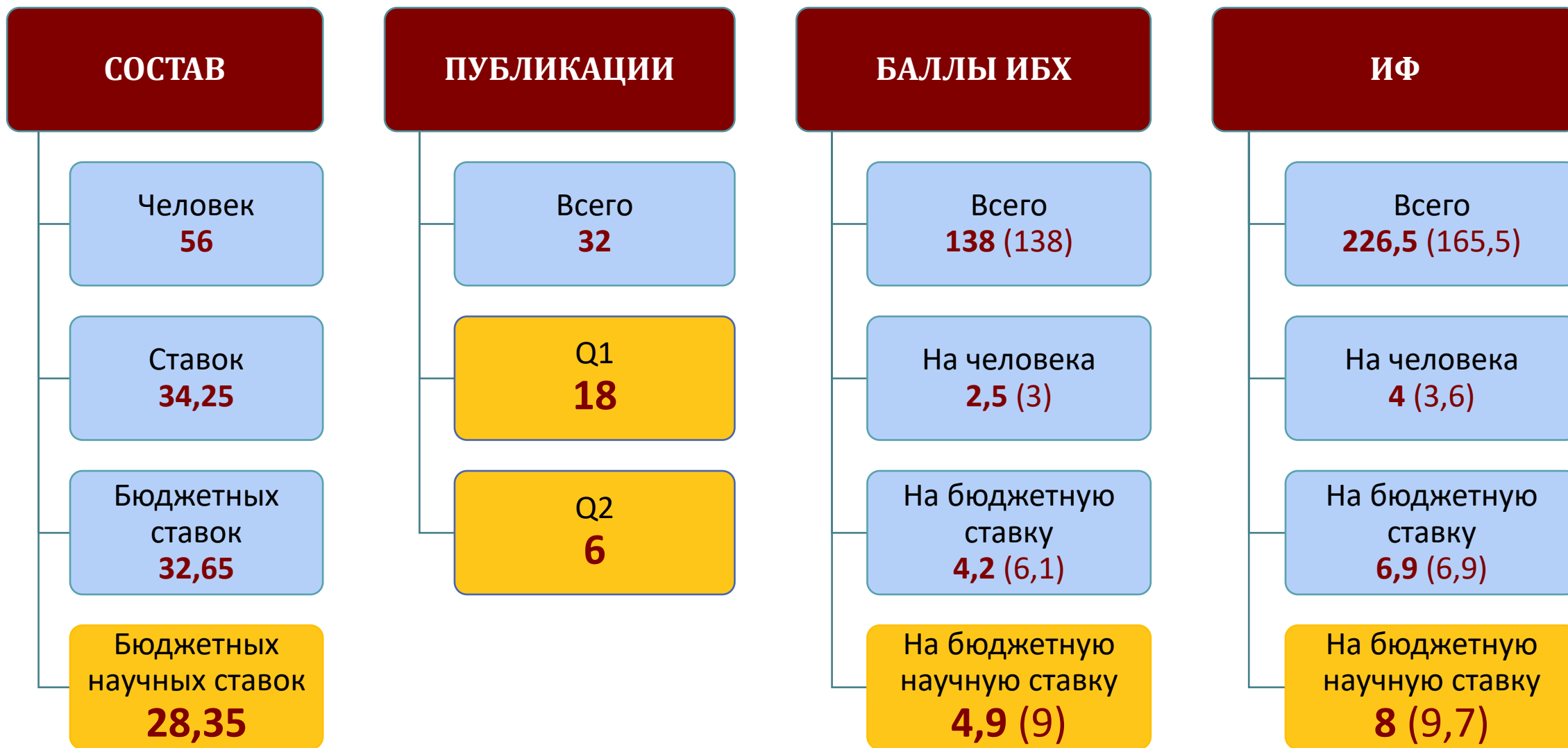


- Впервые удалось сравнить скорости структурной и регуляторной эволюции: как для единичных генов, так и для целых молекулярных путей.
- Мутации могут быть синонимичными (не меняющими аминокислотной структуры белка) и несинонимичными (меняющими структуру). На оценке их соотношения основан анализ, позволяющий количественно оценивать скорость структурной эволюции генов. Регуляторная эволюция связана с изменениями контроля работы генов. Ранее мы впервые показали, что её скорость тоже можно измерить универсальным инструментом: учитывая для каждого гена долю мобильных генетических элементов, которые используются в клетках в качестве геномных регуляторов. В настоящей работе впервые одновременно охарактеризовали регуляторные и структурные эволюционные профили для свыше 10 тысяч человеческих генов и около 3 тысяч молекулярных путей.
- Зафиксировали низкую корреляцию порядка 0,1 при сравнении скоростей структурной и регуляторной эволюции на уровне отдельных генов, и вчетверо более высокую статистически значимую корреляцию (~0,4) - на уровне молекулярных путей.
- В исследовании также приняли участие сотрудники МФТИ, Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), компаний Oncobox и OmicsWay.

На рисунке: Эволюционная диаграмма молекулярного пути Акт человека. Интенсивность синего цвета отражает значение скорости регуляторной эволюции генов, размер узлов пропорционален усредненному показателю структурной эволюции. Узлы, в которых отсутствует информация о dN/dS и структурных показателях эволюции, показаны в виде ромбов. Узлы, в которых отсутствуют значения показателя регуляторной эволюции, показаны желтым.



Zakharova G et al. (2023) Distinct Traits of Structural and Regulatory Evolutionary Conservation of Human Genes with Specific Focus on Major Cancer Molecular Pathways. *Cells* (IF=6,0,  $Q_{wos}2$ , SJR=1,537,  $Q_{sjr}1$ )







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

ИФ 115,1

Лаборатория молекулярной токсикологии  
*Ю.Н. Уткин*

ИФ 75,9

Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий  
*И.Е. Кашеверов*

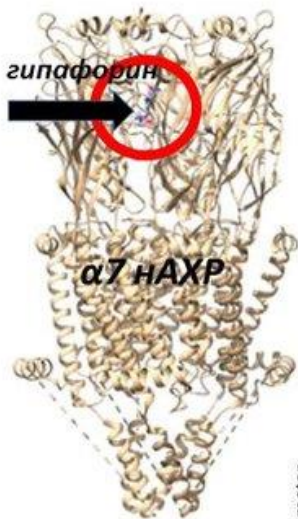
ИФ 20,6

Лаборатория оксипинов  
*В.В. Безуглов*

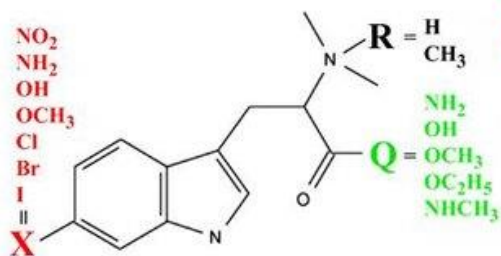
ИФ 33,5

Лаборатория нейроиммунных процессов  
*И.В. Шелухина*

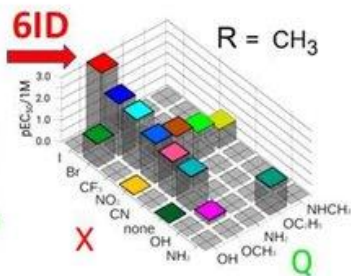
## Моделирование комплекса Нур- $\alpha 7$ НАХР



## Синтез 14 аналогов Нур

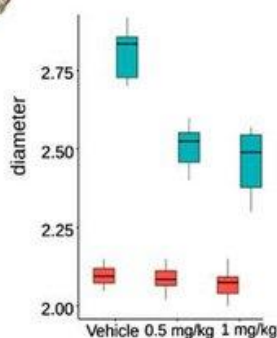


## Сродство к $\alpha 7$ НАХР

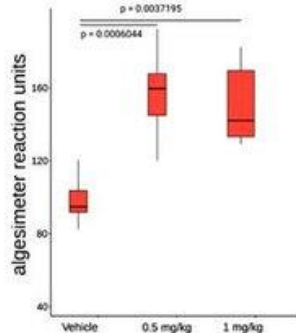


## Анальгетические эффекты 6ID-аналога в *in vivo* тестах -

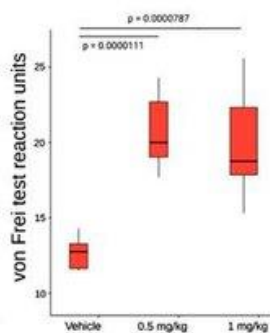
### уменьшение отека



### давление на лапу



### тест Фон Фрея



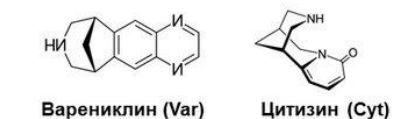
1. Сконструированы и синтезированы аналоги D-6-бромгипафорина, ряд из которых проявил высокую агонистическую активность в отношении  $\alpha 7$  НАХР (610 нМ для 6ID-аналога).

2. Наиболее активные аналоги показали в тестах *in vivo* на грызунах противоотечное, противовоспалительное и анальгетическое действие.



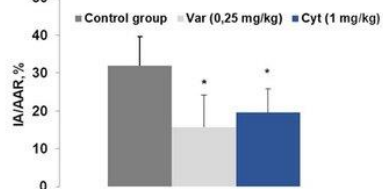
Ivanov IA et al. (2023) Analogs of 6-bromohuphaphorine with increased agonist potency for  $\alpha 7$  nicotinic receptor as anti-inflammatory analgesic agents. *Mar Drugs* (IF=5,4,  $Q_{wos}$ 1, SJR=0,813,  $Q_{sjr}$ 1)

- Успехом завершилась длительная и кропотливая работа Отдела по характеристике нового оригинального агониста  $\alpha 7$  никотинового холинорецептора (НАХР) – D-6-бромгипафорина (Нур) из морских организмов, начатая совместно с ТИБОХ ДВО РАН около десяти лет назад.
- Морские организмы содержат целые комбинаторные библиотеки низкомолекулярных веществ с уникальной биологической активностью.
- Однако для получения соединений с улучшенными свойствами в Отделе были проведены работы по конструированию и синтезу аналогов Нур, приведшие к созданию соединения с высоким сродством к рецептору, составившим 610 нМ, что является хорошим результатом для малой молекулы.
- В тестах *in vivo* ряд синтезированных аналогов проявил противоотечную, противовоспалительную и анальгетическую активность, что создает задел для разработки новых противовоспалительных и анальгетических препаратов.

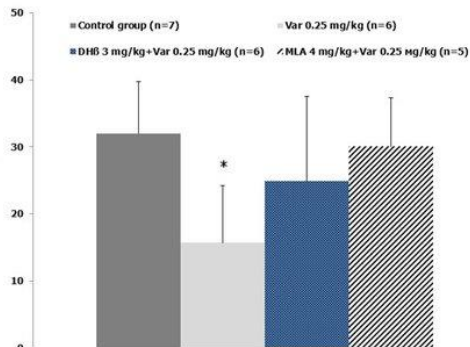


Варениклин (Var)

Цитизин (Cyt)

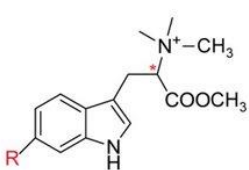


Агонисты  $\alpha 4\beta 2$  нХР Var и Cyt уменьшают зону инфаркта в ~2 раза



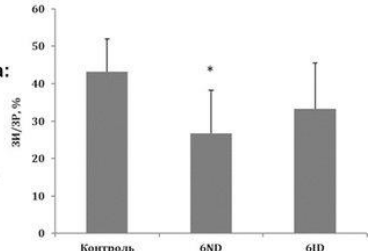
Дигидро- $\beta$ -эритроидин (DNB), антагонист  $\alpha 4\beta 2$ -нХР, и метилликаконитин (MLA), антагонист  $\alpha 7$ - и  $\alpha 6\beta 2$ -содержащих нХР, предотвращают защитное действие варениклина.

Эффект варениклина опосредуется  $\alpha 4\beta 2$  нХР, или же рецепторами, содержащими  $\alpha 7$  и/или  $\alpha 6\beta 2$ .



Аналоги D-6-бромгипафорина: 6ND – R=NO<sub>2</sub>, 6ID – R=I

Аналог 6ND уменьшает зону инфаркта.



Наши результаты указывают на возможность использования препаратов против курения варениклина и цитизина, а также новых аналогов D-6-бромгипафорина в качестве кардиопротекторов.

Имеющиеся данные указывают на то, что активация никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) может уменьшить повреждение сердца в результате ишемии и последующей реперфузии. Ранее этот эффект был показан для агонистов нАХР  $\alpha 7$ -подтипа.

- Нами проведено исследование двух новых синтетических D-аналогов 6-бромгипафорина, являющихся избирательными агонистами  $\alpha 7$  нХР, на модели ишемии миокарда у крыс. Обнаружено, что введение аналога, содержащего нитро группу, на первой минуте реперфузии приводило к статистически достоверному снижению размера инфаркта. Полученные данные свидетельствуют о перспективности аналогов гипафорина для разработки препаратов, уменьшающих неблагоприятные последствия инфаркта миокарда.
- Мы также изучили действие агонистов  $\alpha 4\beta 2$  нАХР цитизина и варениклина — препаратов, применяемых для лечения никотиновой зависимости, и обнаружили, что они значительно уменьшают реперфузионное повреждение миокарда, причем варениклин обеспечивает большую защиту. Дигидро- $\beta$ -эритроидин, антагонист  $\alpha 4\beta 2$ -нАХР, а также метилликаконитин, антагонист  $\alpha 7$ - и  $\alpha 6\beta 2$ -содержащих нАХР, предотвращали защитное действие варениклина. Это может свидетельствовать о том, что эффект варениклина опосредуется  $\alpha 4\beta 2$ , а также рецепторами, содержащими  $\alpha 7$  и/или  $\alpha 6\beta 2$ . Наши результаты указывают на новый путь использования цитизина и варениклина в качестве кардиопротекторов.

## BIOCHIMIE

Shaykhutdinova ER et al. (2023) Anti-smoking drugs cytisine and varenicline reduce cardiac reperfusion injury in rat model of myocardial ischemia. *Biochimie* (IF=3,9, Q<sub>wos</sub>2, SJR=0,895, Q<sub>sjr</sub>1)

Osipov AV et al. (2023) Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of the cardiovascular system. *Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1,0, Q<sub>wos</sub>4, SJR=0,213, Q<sub>sjr</sub>4)

Shaykhutdinova ER et al. (2022) Synthetic analogs of 6-bromohypaphorine, a natural agonist of nicotinic acetylcholine receptors, reduce cardiac reperfusion injury in a rat model of myocardial ischemia. *Dokl Biochem Biophys* (IF=0,8, Q<sub>wos</sub>4, SJR=0,197, Q<sub>sjr</sub>3)

Лаб. молекулярной токсикологии (Ю.Н. Уткин). Отдел молекулярной нейроиммунной сигнализации (В.И. Цетлин)

Лаб. лиганд-рецепторных взаимодействий (И.Е. Кашеверов). Лаб. нейроиммунных процессов (И.В. Шелухина)

Отдел биологических испытаний (А.Н. Мурашев). Лаб. биологических испытаний (И.А. Дьяченко) ИФ 1,0; 0,8; 3,9



# ОТКРЫТЫ НОВЫЕ ПЕПТИДНЫЕ БЛОКАТОРЫ НИКОТИНОВЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ (НАХР) В МОРСКОЙ АНЕМОНЕ *METRIDIUM SENILE*, СТРУКТУРНО ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ СОБОЙ НЕОБЫЧНЫЙ ВАРИАНТ ИНГИБИТОРНОГО ЦИСТИНОВОГО УЗЛА (ICK)

## Последовательности новых токсинов из *Metridium senile*

Ms11a-1 GCKKLNSNCSRQYRECCHGLV-CRRPNYGNRGILWRCVKA  
 Ms11a-2 GCKNLNSHCYRQHRECCHGLV-CRRPNYGNRGILWKCVRA  
 Ms11a-3 **GCKKLNSYCTRQHRECCHGLV-CRRPDYGI GRGILWKCTRARK**  
 Ms11a-4 CAQTGGTCSKSKD-CCIIVTAICSTATSPKT-----CFY

## Сродство Ms11a-3 к разным подтипам НАХР

	IC <sub>50</sub> , мкМ	
мышечный НАХР (скат/мышь)	α9α10 НАХР (крыса)	α3β2, α3β4, α4β2, α4β4, α7 НАХР (крыса, человек)
<b>0.256/1.215</b>	<b>0.202</b>	<b>&gt; 5.0</b>



*Metridium senile*

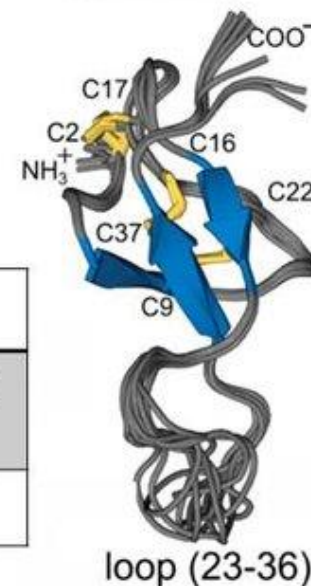


**toxins**

Kasheverov IE et al. (2023) Peptides from the sea anemone metridium senile with modified inhibitor cystine knot (ICK) fold inhibit nicotinic acetylcholine receptors. *Toxins (Basel)* (IF=4,2, Q<sub>wos</sub>1, SJR=0,87, Q<sub>sjr</sub>1)

## ЯМР структура

### Ms11a-3

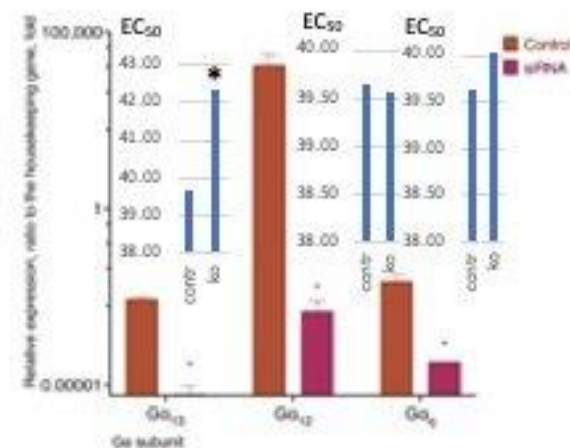
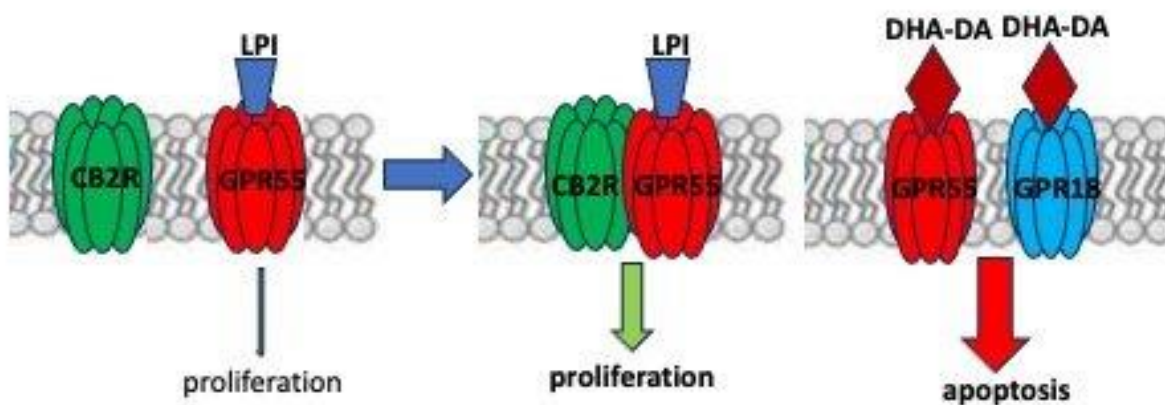


- Из яда морской анемоны *Metridium senile*, показавшего анти-холинергическую активность, выделено 4 новых пептида (Ms11a-1/4), имеющих низкую гомологию с известными структурами и взаимодействующих с определенными подтипами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.
- Наиболее активный из них (Ms11a-3) показал ингибирующее сродство порядка 200 нМ в отношении мышечного подтипа рецептора электрического ската и нейронального α9α10 рецептора крысы в тестах связывания и по анализу функциональной активности.
- ЯМР анализ Ms11a-2 и Ms11a-3 токсинов установил, что они относятся к новому варианту ингибиторного цистинового узла (ICK) с удлиненной петлей между 5-м и 6-м цистеинами и, таким образом, являются уникальными по структуре блокаторами определенных подтипов никотиновых холинорецепторов.

# МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ НЕКЛАССИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДНОГО РЕЦЕПТОРА GPR55 В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

Неклассический каннабиноидный рецептор GPR55, способный активировать как пролиферацию, так и апоптоз, является многообещающей мишенью для терапевтического вмешательства с целью лечения некоторых типов рака, экспрессирующих этот рецептор. Однако его практическое использование требует четкого понимания механизма функциональной селективности рецептора на уровне клеточной мембраны.

- Мы впервые обнаружили решающую роль взаимодействия каннабиноидных рецепторов GPR55 и CB2 с образованием гетеродимера для про-пролиферативной активности агонистов GPR55. Это открывает перспективы для разработки новых противораковых препаратов с двойным действием на оба рецептора, но противоположным образом.
- Установлено, что рецептор GPR18, но не CB1, дополнительно участвует в реализации про-апоптотического эффекта докозагексаеноилдофамина (DHA-DA).
- Субъединица Ga13 усиливает цитотоксичность, опосредованную GPR55, но мало влияет на стимуляцию пролиферации.



Нокдаун α-субединиц и изменение цитотоксической активности DHA-DA (EC<sub>50</sub>).



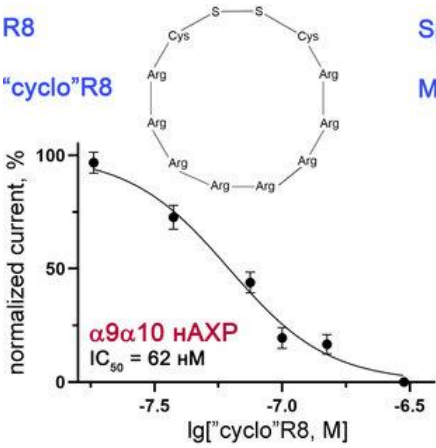
International Journal of  
*Molecular Sciences*

Akimov MG et al. (2023) The mechanisms of GPR55 receptor functional selectivity during apoptosis and proliferation regulation in cancer cells. *Int J Mol Sci* (IF=5.6, Q<sub>wos</sub>=1, SJR=1.154, Q<sub>sjr</sub>=1)

# НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ $\alpha 9\alpha 10$ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ( $\alpha 9\alpha 10$ НАХР) СРЕДИ ОЛИГОАРГИНИНОВ И СОЕДИНЕНИЙ, СТРУКТУРНО-ПОДОБНЫХ ПОЛИАМИНАМ

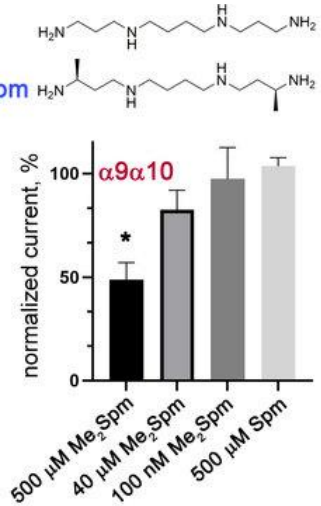
R8

"cyclo"R8

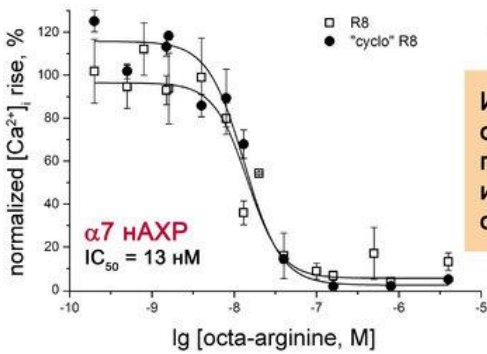
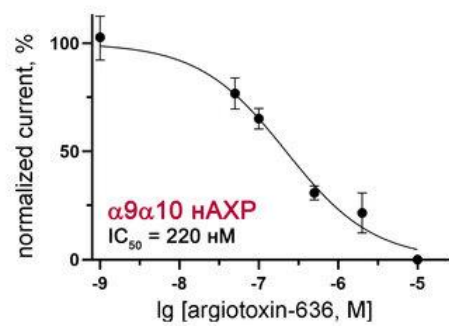
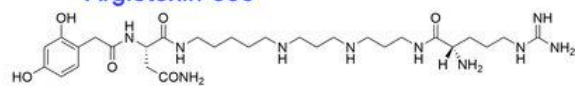


Spm

Me<sub>2</sub>Spm

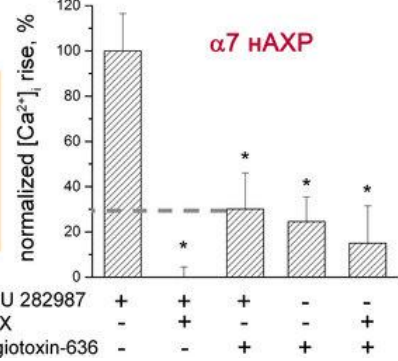


Argiotoxin-636



Ингибиторы  $\alpha 9\alpha 10$  НАХР на основе олигоаргининов и аналогичных поликатионных соединений могут использоваться для разработки обезболивающих при невропатии

Ojomoko LO, et al. 2023, *Front. Pharmacol.* 14:1327603. doi: 10.3389/fphar.2023.1327603



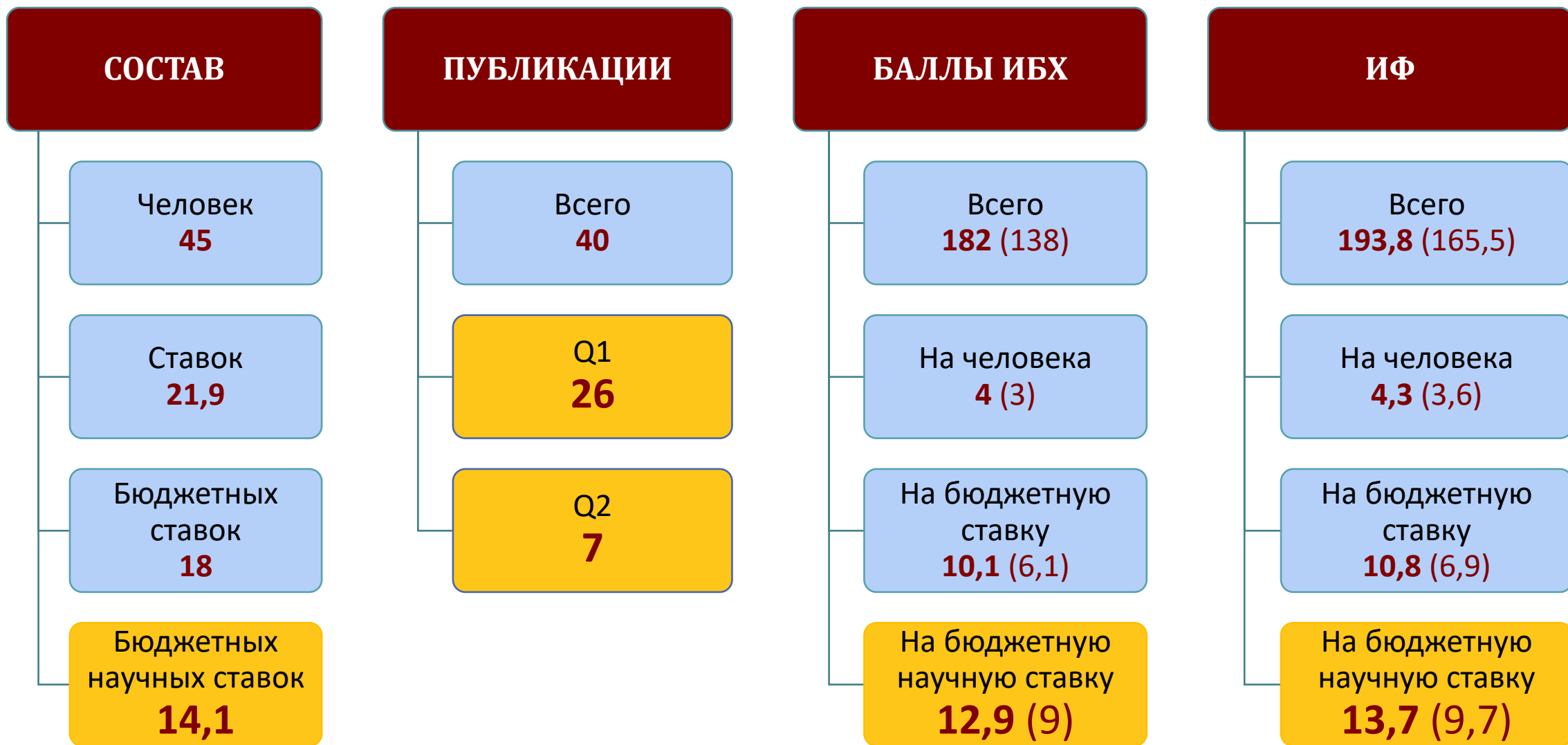
В нашем отделе ранее было показано, что окта-аргинин (R8) ингибирует  $\alpha 9\alpha 10$  НАХР и подавляет невропатическую боль. В настоящей работе мы проверили, могут ли быть эффективными ингибиторами  $\alpha 9\alpha 10$  НАХР другие поликатионные соединения, содержащие amino- и/или гуанидиновые группы, и протестировали активность "цикло" R8, серии биогенных полиаминов (путресцин, спермидин и спермин), C-метилированных аналогов спермина, агматина и его аналогов, а также ацилполиамина аргиотоксина-636 из яда паука.

- Их ингибирующая активность в отношении НАХР мышечного типа,  $\alpha 7$  и  $\alpha 9\alpha 10$  была определена с помощью радиолигандного анализа, электрофизиологии и кальциевого имиджинга. "Цикло"R8 также эффективно ингибировал  $\alpha 7$  и  $\alpha 9\alpha 10$  НАХР (IC<sub>50</sub> = 13 и 62 нМ), как и исходный пептид R8. Биогенные полиамины, а также агматин и его аналоги проявляли низкую активность в отношении НАХР мышечного типа,  $\alpha 7$  и  $\alpha 9\alpha 10$ .
- Активность данных соединений возрастала с увеличением длины цепи.
- Аргиотоксин-636, который содержит полиаминовую последовательность и концевую гуанидиновую группу, показал высокую активность в отношении  $\alpha 9\alpha 10$  НАХР (IC<sub>50</sub>  $\approx$  200 нМ).
- Таким образом, олигоаргинины и аналогичные поликатионные соединения, эффективно ингибирующие  $\alpha 9\alpha 10$  НАХР, могут служить основой для разработки обезболивающих при невропатической боли.





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





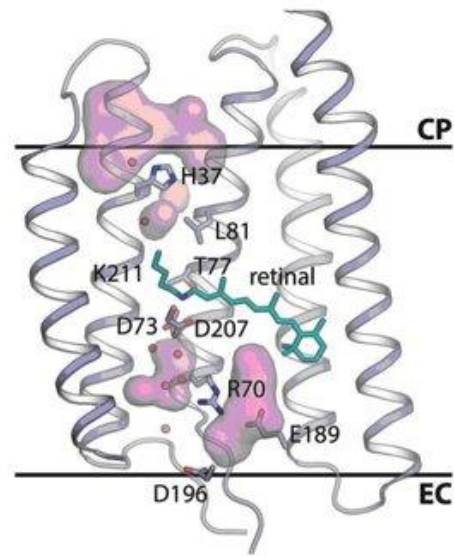
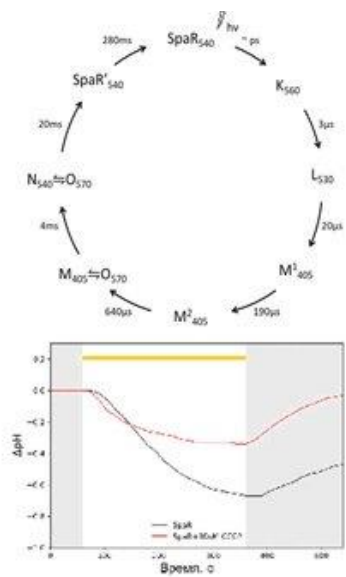
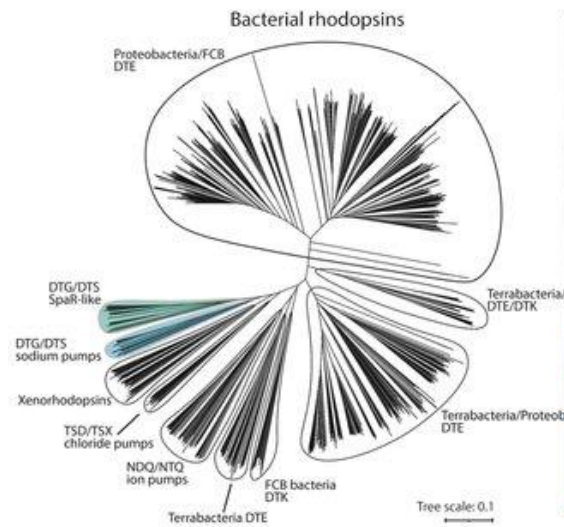
## ОТДЕЛ БИОИНЖЕНЕРИИ (рук. академик М.П. Кирпичников )

ИФ 82,9

Лаборатория инженерии белка  
*Д.А. Долгих*

ИФ 44

Лаборатория биоинженерии нейромодуляторов  
и нейрорецепторов  
*Е.Н. Люкманова*



Микробные родопсины – интегральные мембранные белки, содержащие хромофор ретиналь и осуществляющие светозависимый транспорт ионов через мембрану или другие функции. Интерес к ним объясняется перспективами использования в биомедицинских технологиях с целью светоиндуцируемой регуляции клеточных процессов.

- Нами сконструированы системы экспрессии рекомбинантных ретинальных белков в клетках бактерий, включая «зеркальный» протеородопсин *Sphingomonas paucimobilis*, проявляющий активность при низких значениях pH, ксантородопсин *Salinibacter ruber*, протеородопсин *Exiguobacterium sibiricum*.
- Проведены структурно-функциональные исследования, позволяющие уточнить уникальные детали функционирования этих белков в различных условиях (совместно с МГУ, МФТИ).

## BIOCHEMISTRY (Moscow)

Petrovskaya LE et al. (2023) Features of the mechanism of proton transport in ESR, retinal protein from *Exiguobacterium sibiricum*. **Biochemistry (Mosc)** (IF=2,8, Q<sub>wos</sub>3, SJR=0,649, Q<sub>sjr</sub>2)

## THE PROTEIN JOURNAL

Petrovskaya LE et al. (2023) Expression of Xanthorhodopsin in *Escherichia coli*. **Protein J** (IF=3,0, Q<sub>wos</sub>3, SJR=0,853, Q<sub>sjr</sub>1)

## International Journal of Molecular Sciences

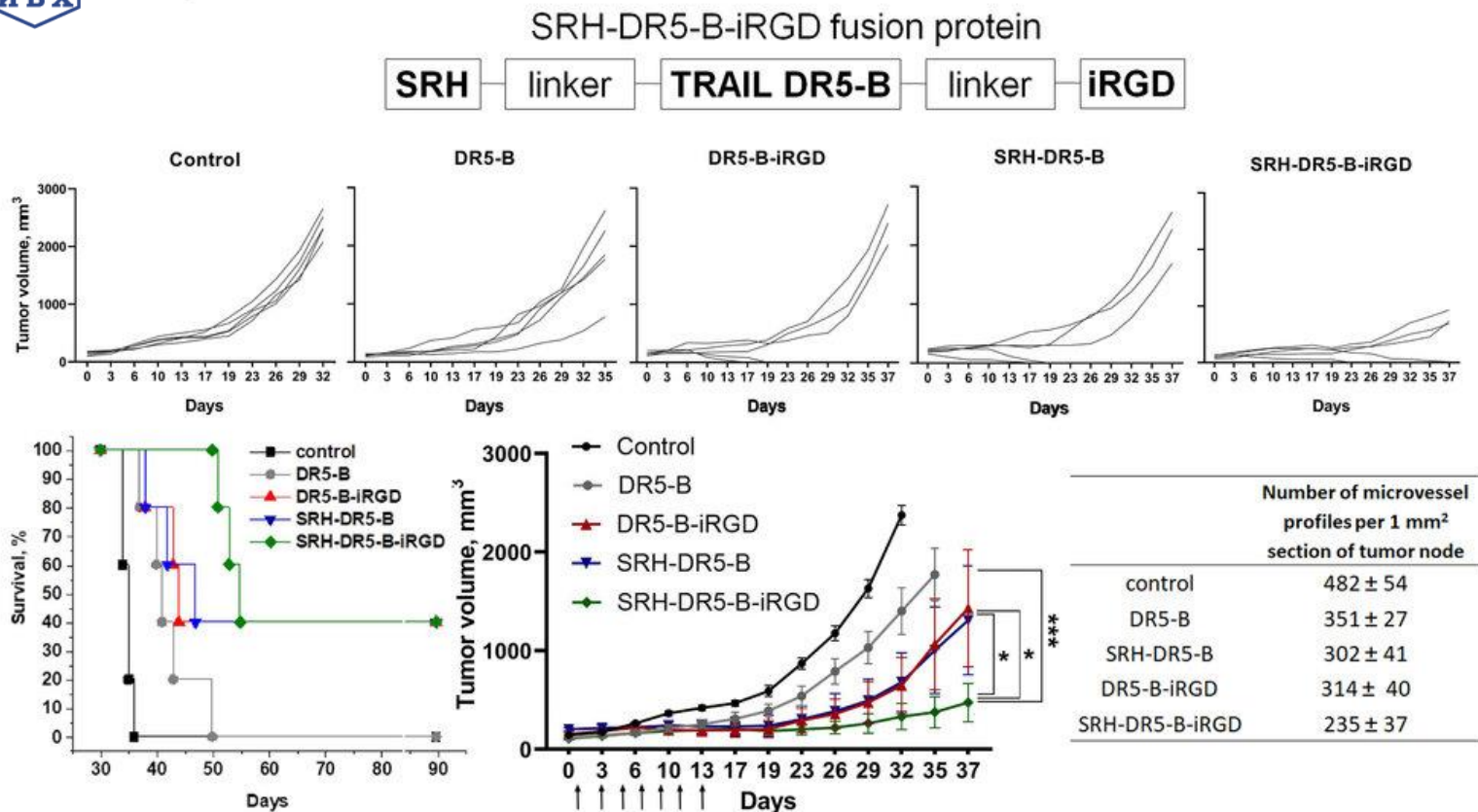
Petrovskaya LE et al. (2023) Oriented insertion of ESR-containing hybrid proteins in proteoliposomes. **Int J Mol Sci** (IF=5,6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,154, Q<sub>sjr</sub>1)

## COMMUNICATIONS CHEMISTRY

Okhrimenko IS et al. (2023) Mirror proteorhodopsins. **Communications Chemistry** (IF=5,9, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,62, Q<sub>sjr</sub>1)



# ДВОЙНОЕ НАЦЕЛИВАНИЕ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ DR5 И VEGFR2 С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИТАРГЕТНОГО ГИБРИДНОГО БЕЛКА ПОДАВЛЯЕТ РОСТ И АНГИОГЕНЕЗ ОПУХОЛИ

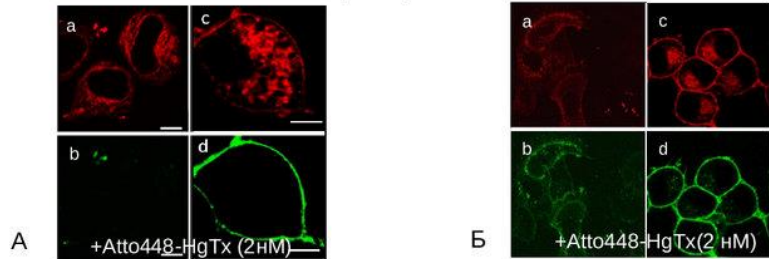


Для двойного воздействия на злокачественные клетки и сосудистое микроокружение опухоли был разработан мультитаргетный гибридный белок SRH-DR5-B-iRGD, содержащий антиангиогенный VEGFR2-специфичный пептид SRH на N-конце и опухолеспецифичный пептид iRGD на C-конце рекомбинантного рецептор-селективного варианта цитокина TRAIL DR5-B, специфичного к рецептору DR5.

- Белок SRH-DR5-B-iRGD индуцировал DR5-опосредованную гибель опухолевых клеток, подавлял рост ксенографтов глиобластомы человека в иммунодефицитных мышах более чем на 80%, удвоил продолжительность жизни животных и ингибировал васкуляризацию опухоли.
- Таким образом, параллельное нацеливание на рецепторный комплекс VEGFR2/NRP-1/интегрин  $\alpha\beta 3$  наряду с активацией рецептора DR5 обусловило выраженный двойной противоопухолевый и антиангиогенный эффект.
- Одновременное воздействие на молекулярные пути цитокина TRAIL и VEGF/VEGFR с помощью мультивалентного гибридного белка SRH-DR5-B-iRGD может послужить основой нового терапевтического подхода для лечения солидных опухолей.
- На молекулу SRH-DR5-B-iRGD получен патент РФ №2801367 от 08.08.2023 и подана международная заявка PCT/RU2023/000214.

# ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ Kv1.1 И Kv1.3 С ПОВЫШЕННОЙ МЕМБРАННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ: СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ

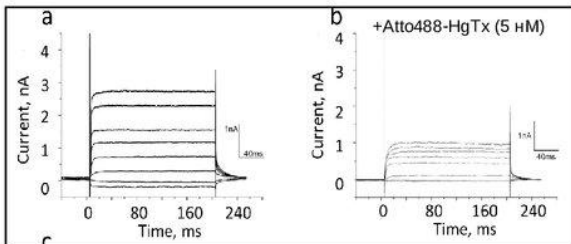
mKate2-Kv1.1wt mKate2-Kv1.1(S369T) mKate2-Kv1.3wt mKate2-ΔNKv1.3



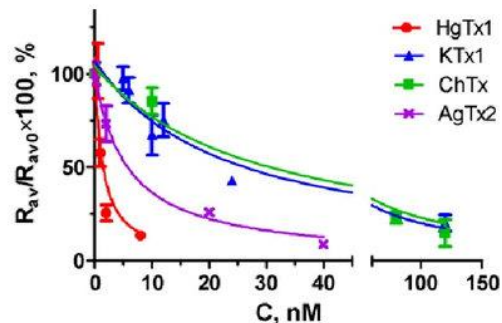
a, c - распределение каналов в клетках

b, d - связывание каналов на мембране клеток с флуоресцентным лигандом Atto488-HgTx

Получены флуоресцентно-меченые мутантные каналы mKate2-Kv1.1(S369T) (A) и mKate2-ΔN-Kv1.3 (B) с повышенным уровнем экспрессии в мембране клеток Neuro2a



Флуоресцентно-меченые мутантные каналы сохраняют электрофизиологическую активность каналов дикого типа



Применение флуоресцентно-меченых каналов и лиганда Atto488-HgTx в составе аналитической системы для измерения констант диссоциации комплексов пептидных токсинов с Kv1 каналами

Потенциал-зависимые калиевые каналы Kv1.1 и Kv1.3 участвуют в патогенезе неврологических, аутоиммунных и онкологических заболеваний и рассматриваются в качестве потенциальных мишеней при их лечении.

- Методами биоинженерии сконструированы генетически кодируемые флуоресцирующие в красной области каналы mKate2-Kv1.1 и mKate2-Kv1.3. Путем введения мутации S369T в канал Kv1.1 и удаления 52-х N-концевых остатков в канале Kv1.3 обеспечена повышенная экспрессия этих каналов в плазматической мембране клеток млекопитающих.
- Биоинженерные конструкции сохраняют характерные для природных каналов функциональную активность и способность к высокоаффинному взаимодействию с пептидными блокаторами из ядов скорпионов.
- Установлено, что хонготоксин 1, меченный флуорофором Atto488 (A-HgTx), блокирует каналы Kv1.1 и Kv1.3, образуя комплексы с константами диссоциации (Kd) 0,7 и 0,48 нМ, соответственно.
- Показано, что комбинация биоинженерных каналов, экспрессированных в клетках млекопитающих, с лигандом A-HgTx является надежной и удобной альтернативой электрофизиологическим и радиолигандным методам скрининга и оценки аффинности пептидных блокаторов каналов Kv1.1 и Kv1.3.
- Установлено, что открытие-заккрытие каналов не влияет на аффинность взаимодействия с ними пептидных блокаторов.



## membranes

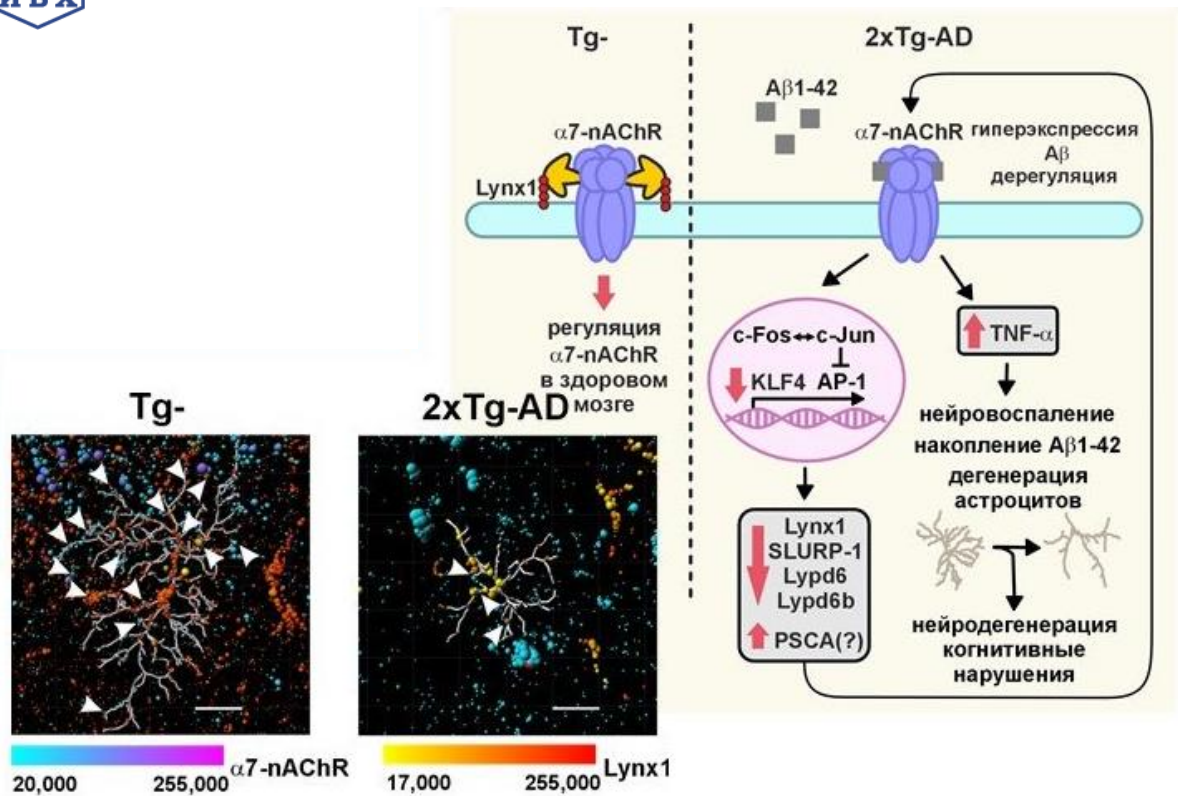
Orlov NA et al. (2023) Interactions of the Kv1.1 Channel with Peptide Pore Blockers: A fluorescent analysis on mammalian cells. *Membranes* (Basel) (IF=4,2,  $Q_{wos}$ 2, SJR=0,489,  $Q_{sjr}$ 2)



## toxins

Orlov NA et al. (2022) Combining mKate2-Kv1.3 Channel and Atto488-Hongotoxin for the Studies of Peptide Pore Blockers on Living Eukaryotic Cells. *Toxins* (Basel) (IF=4.2,  $Q_{wos}$ 1, SJR=0.87,  $Q_{sjr}$ 1)

Лаб. инженерии белка (Д.А. Долгих). Лаб. оптической микроскопии и спектроскопии биомолекул (А.В. Феофанов). Лаб. лиганд-рецепторных взаимодействий (И.Е. Кашеверов). Отдел биоинженерии (М.П. Кирпичников)

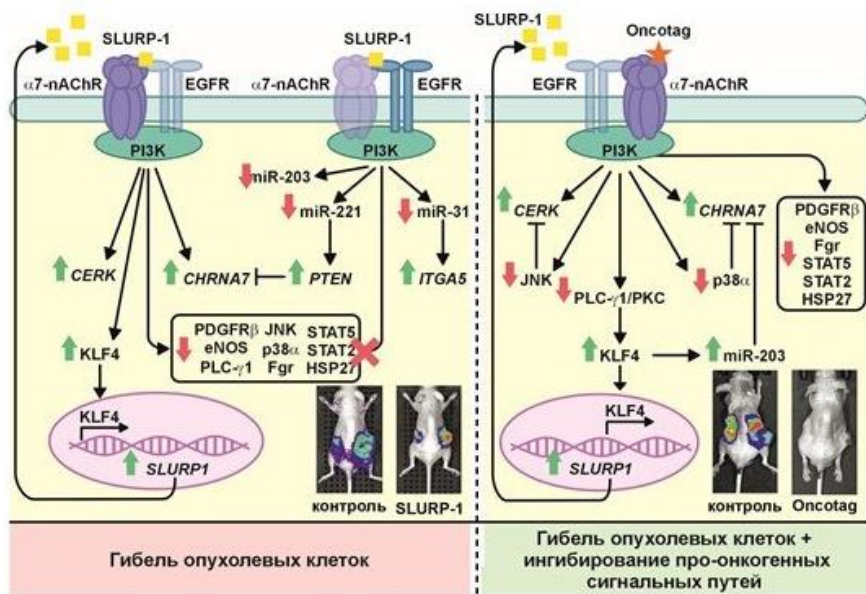
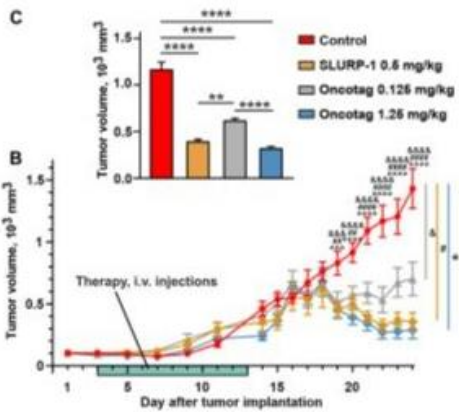


Болезнь Альцгеймера (БА) — широко распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся накоплением олигомерных токсичных форм  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ 1-42) и дисфункцией холинергической системы в различных отделах головного мозга. Однако точные механизмы патогенеза БА и роль никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) в прогрессировании заболевания остаются неясными.

- Мы выявили снижение экспрессии ряда белков  $Ly6/uPAR$ , регулирующих nAChR, в мозжечке мышей 2xTg-AD (модель раннего AD) по сравнению с нетрансгенными мышами как на уровне мРНК, так и на уровне белка.
- Мы показали, что совместная локализация одного из них, нейромодулятора Lynx1, с  $\alpha 7$ -nAChR уменьшалась вблизи астроцитов мозжечка мышей 2xTg-AD, тогда как совместная локализация  $A\beta$ 1-42 с присутствующим этим рецептором увеличивалась.
- В мозжечке мышей 2xTg-AD снижалась экспрессия противовоспалительного транскрипционного фактора KLF4, регулирующего транскрипцию генов  $Ly6/uPAR$ , тогда как экспрессия воспалительного цитокина TNF- $\alpha$  повышалась.
- Основываясь на этих данных, а также на наблюдаемой дегенерации астроцитов в мозжечке мышей 2xTg-AD, мы предполагаем механизм, посредством которого экспрессия белков  $Ly6/uPAR$  при патологии  $A\beta$  приводит к нарушению регуляции холинергической системы и, в частности, функции  $\alpha 7$ -nAChR в мозжечке. Это приводит к усилению нейровоспаления и дегенерации астроцитов мозжечка.



# СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД-МИМЕТИК ONCOTAG ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ



Никотиновый ацетилхолиновый рецептор  $\alpha 7$ -типа ( $\alpha 7$ -nAChR) способствует росту и метастазированию солидных опухолей. Трехпетельный белок SLURP-1 из семейства Ly6/uPAR является специфическим негативным модулятором  $\alpha 7$ -nAChR.

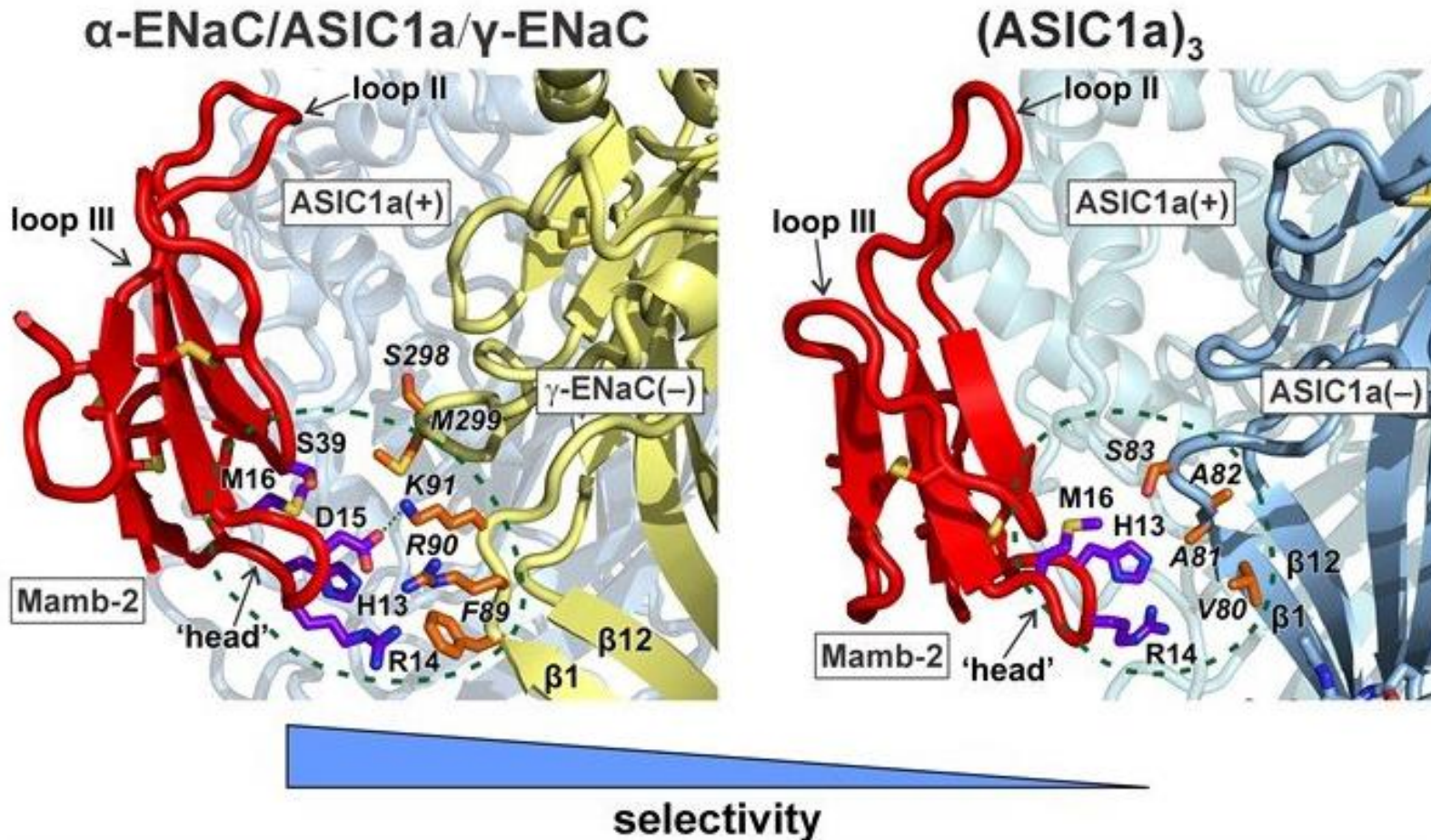
- В настоящей работе мы исследовали механизмы антипролиферативной активности рекомбинантного SLURP-1 в клетках эпидермоидной карциномы A431, а также активность SLURP-1 и синтетического пептида, имитирующего его петлю I (Oncotag) на модели эпидермоидной карциномы на ксенотрансплантате мышей.
- SLURP-1 ингибировал митогенные пути и факторы транскрипции в клетках A431, а его антипролиферативная активность зависела от  $\alpha 7$ -nAChR.
- Внутривенное введение мышам SLURP-1 или Oncotag в течение 10 дней подавляло рост опухоли и метастазирование, а также вызывало устойчивые изменения в экспрессии генов и микроРНК в опухолях.
- И SLURP-1, и Oncotag не продемонстрировали острой токсичности.
- Удивительно, но Oncotag приводил к более длительному подавлению проонкогенной передачи сигналов, снижению экспрессии проонкогенной miR-221 и повышению экспрессии белка KLF4, ответственного за контроль дифференцировки клеток.
- Аффинная очистка выявила взаимодействие SLURP-1 как с  $\alpha 7$ -nAChR, так и с EGFR, а также селективное взаимодействие Oncotag с  $\alpha 7$ -nAChR.

- Таким образом, селективное ингибирование  $\alpha 7$ -nAChR препаратами на основе Oncotag может стать перспективной стратегией терапии рака.



Shlepova OV et al. (2023) Selective targeting of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor by synthetic peptide mimicking loop I of human SLURP-1 provides efficient and prolonged therapy of epidermoid carcinoma *in vivo*. *Front Cell Dev Biol* (IF=5,5, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,418, Q<sub>sjr</sub>1)

Лаб. биоинженерии нейромодуляторов и нейрорецепторов (Е.Н. Люкманова). Лаб. молекулярной иммунологии (С.М. Деев). Лаб. структурной биологии ионных каналов (З.О. Шенкарёв). Отдел биоинженерии (М.П. Кирпичников). Группа химии пептидов (В.Н. Азев). Отдел биологических испытаний (А.Н. Мурашев). Лаб. биологических испытаний (Дьяченко И.А.)



- $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC каналы специфичны для раковых клеток и рассматриваются в качестве терапевтической мишени для противораковой терапии.
- Мамбалгин из яда чёрной мамбы ингибирует канал  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC более эффективно, чем (ASIC1a)<sub>3</sub>.
- В случае (ASIC1a)<sub>3</sub> мамбалгин взаимодействует с интерфейсом ASIC1a(+)/ASIC1a(-), а в случае  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC — с интерфейсом ASIC1a(+)/ $\gamma$ -ENaC(-).
- С помощью молекулярного моделирования, сайт-направленного мутагенеза и электрофизиологии были выявлены молекулярные основы для более избирательного взаимодействия с интерфейсом ASIC1a(+)/ $\gamma$ -ENaC(-) — было показано, что остатки “головы” мамбалгина взаимодействуют с  $\gamma$ -ENaC(-)-субъединицей более эффективно, чем с ASIC1a(-)-субъединицей.

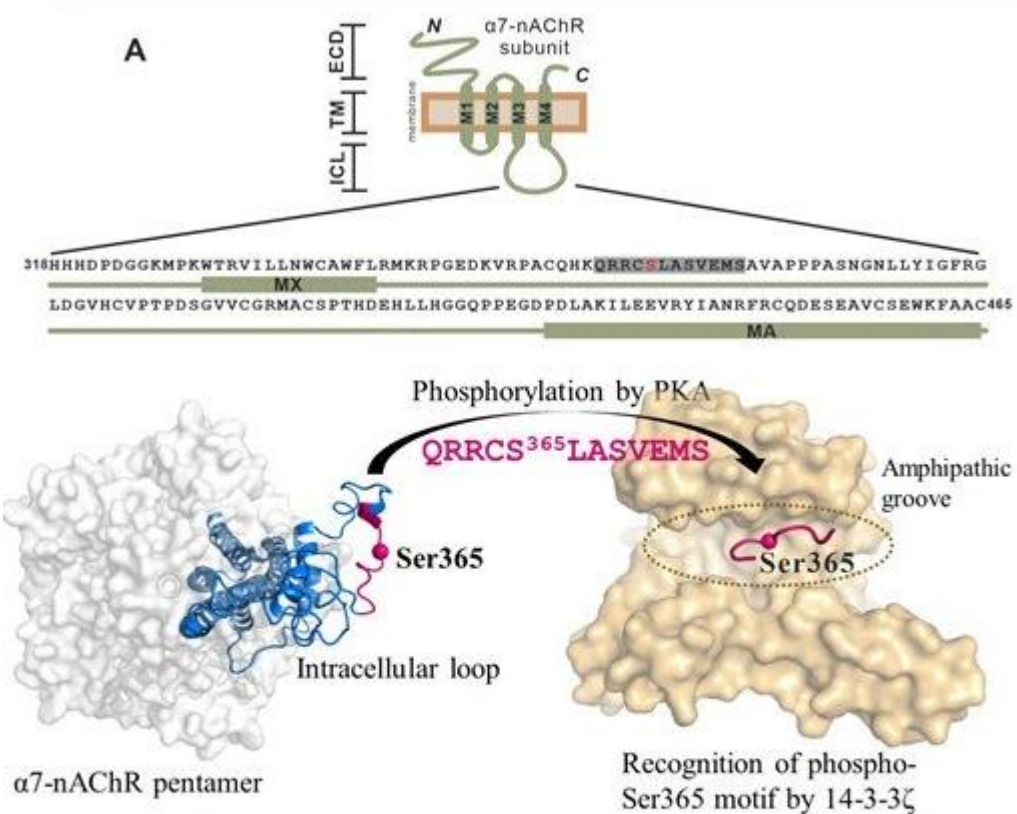


## toxins

Lyukmanova EN et al. (2023) Molecular basis for mambalgins-2 interaction with heterotrimeric  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC channels in cancer cells. *Toxins* (Basel) (IF=4,2,  $Q_{wos}$ -1, SJR=0,87,  $Q_{sjr}$ -1)



# МЕТОДАМИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КРИСТАЛЛОГРАФИИ В ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ПЕТЛЕ $\alpha 7$ -nAChR ЧЕЛОВЕКА ОПРЕДЕЛЕН САЙТ КАНОНИЧЕСКОГО УЗНАВАНИЯ БЕЛКА 14-3-3



Совместно с

- Институтом биохимии им. Баха, РАН,
- МГУ им. М.В. Ломоносова

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы, состоящие из пяти гомологичных субъединиц. Гомопентамерный  $\alpha 7$ -nAChR, экспрессирующийся в головном мозге, участвует в регуляции нейрональной пластичности и памяти и подвергается фосфорилированию протеинкиназой A (PKA).

- Здесь мы извлекли нативный  $\alpha 7$ -nAChR из мозга мыши, подтвердили его сборку с помощью крио-ЭМ и показали, что фосфорилирование с помощью PKA *in vitro* обеспечивает его взаимодействие с распространенным белком человеческого мозга 14-3-3 $\zeta$ .
- Биоинформатический анализ сузил предполагаемый 14-3-3-связывающий сайт вплоть до фрагмента внутриклеточной петли, содержащего Ser365 (Q361RRC SLASVEMS372), который, как известно, фосфорилируется *in vivo*.
- Мы реконструировали пептидный комплекс 14-3-3 $\zeta$ /ICL и определили его структуру методом рентгеновской кристаллографии, что подтвердило зависимое от фосфорилирования Ser365 каноническое узнавание ICL с помощью 14-3-3.
- Предположен общий механизм регуляции nAChR путем фосфорилирования ICL и связывания 14-3-3, который потенциально влияет на активность nAChR, стехиометрию и поверхностную экспрессию.

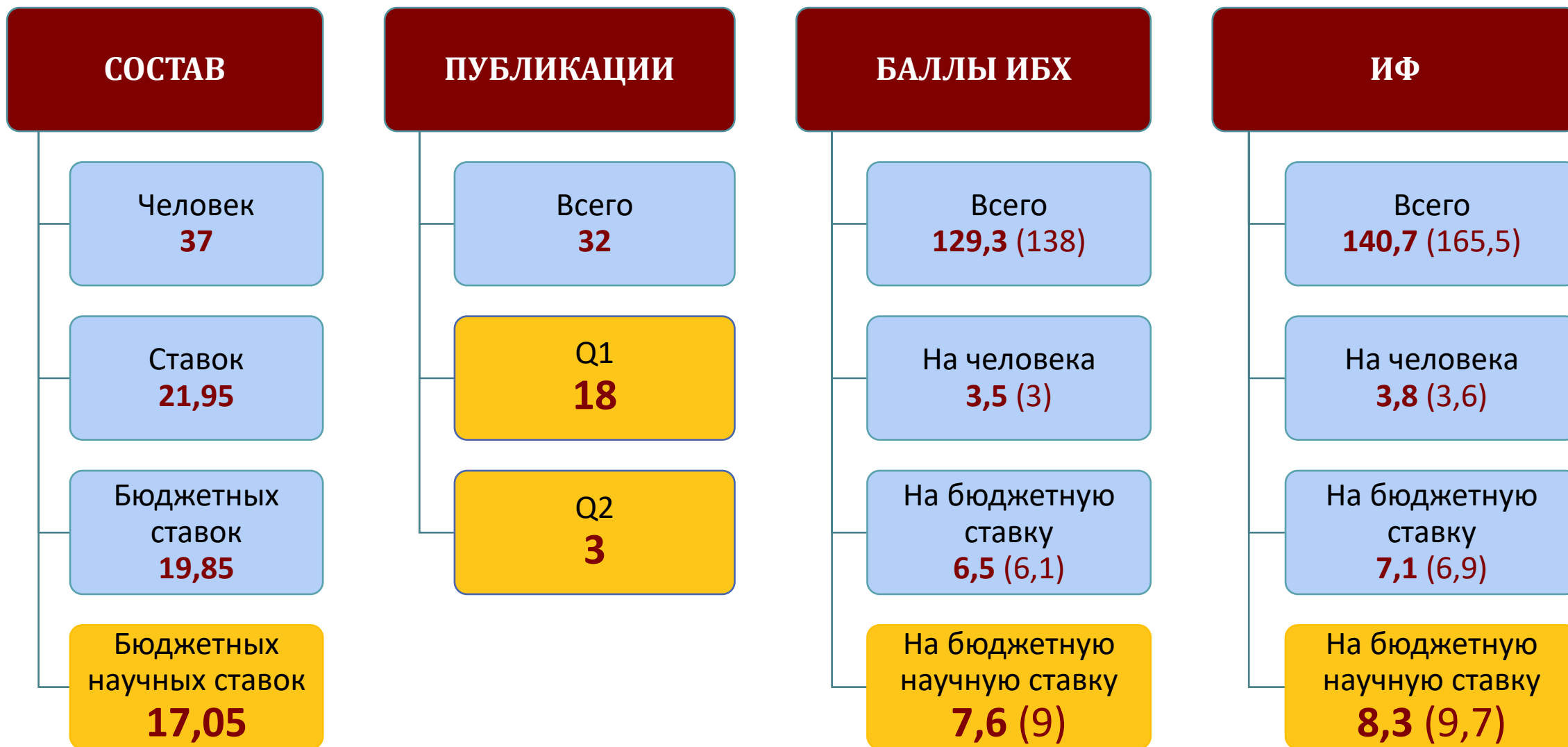


Sluchanko NN et al. (2023) Crystal structure reveals canonical recognition of the phosphorylated cytoplasmic loop of human alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* (IF=3,1,  $Q_{wos}$ 3, SJR=0,791,  $Q_{sjr}$ 1)





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





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

ИФ 109,5

Лаборатория нейрорецепторов и нейрорегуляторов  
*С.А. Козлов*

ИФ 76,2

Лаборатория внесинаптической передачи  
*А.В. Семьянов*

ИФ 28,7

Лаборатория молекулярных инструментов для нейробиологии  
*А.А. Василевский*

ИФ 28,9

Группа клеточной пластичности мозга  
*А.В. Попов*

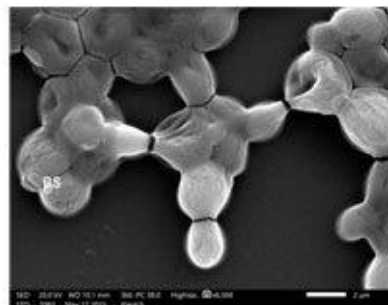
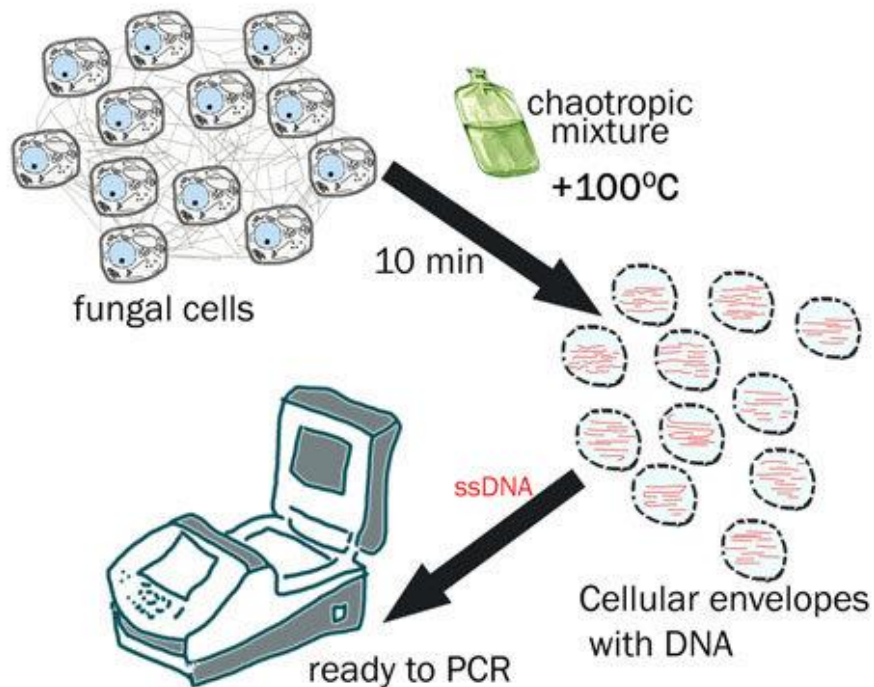
ИФ 38,6

Группа нейрон-глиальной динамики  
*А.Р. Браже*

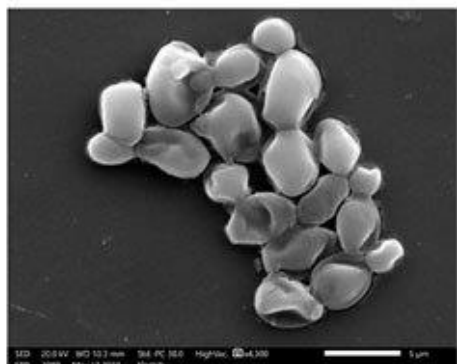
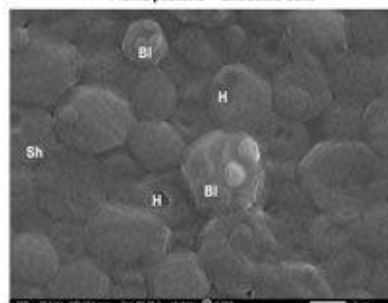
ИФ 24

Группа редокс-нейробиологии  
*Н.А. Браже*

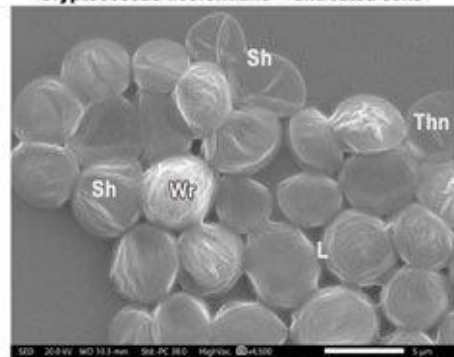
# РАЗРАБОТАНЫ ХАОТРОПНЫЕ СМЕСИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕНОМНОЙ ДНК ИЗ «ПРОБЛЕМНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ» ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПЦР



*Pichia pastoris* - untreated cells



*Cryptococcus neoformans* - untreated cells



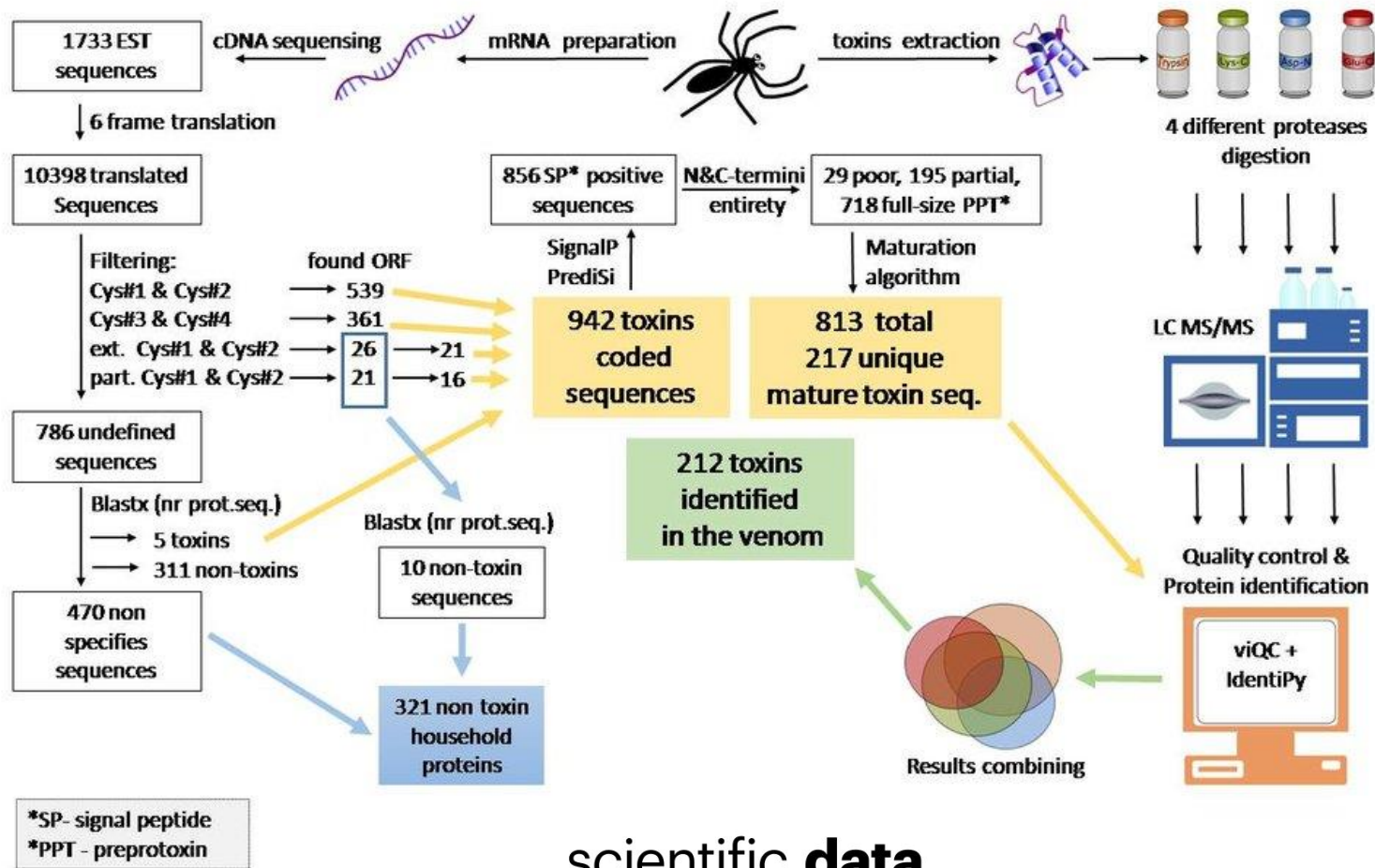
- В лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов усовершенствовали метод получения образцов геномной ДНК из грибов для ПЦР-диагностики.
- Был проведен поиск специальных хаотропных смесей для получения высокоочищенных клеточных оболочек с ДНК за счет высокотемпературной экстракции РНК, белков и низкомолекулярных компонентов из биомассы дрожжей. Наиболее эффективной оказалась хаотропная смесь на основе 7М мочевины, 1% SDS, 100 мМ аммиака и 25 мМ цитрата натрия. Ее использование обеспечивало практически полное удаление РНК и липидов за 10 минут, и одностадийное получение ДНК-содержащих клеточных чехлов, которые можно сразу добавлять в реакционную смесь для ПЦР без дополнительной пробоподготовки.
- Разработанный подход перспективен для ПЦР-диагностики и таксономических исследований любых микроорганизмов с прочной клеточной стенкой.

**Analytica Chimica Acta**  
AN INTERNATIONAL JOURNAL DEDICATED TO ALL BRANCHES OF ANALYTICAL CHEMISTRY

Danilevich VN et al. (2023) Highly purified DNA-containing cell envelopes from fungi for direct use in PCR. *Anal Chim Acta* (IF=6,2,  $Q_{wos}$ =1, SJR=1,042,  $Q_{sjr}$ =1)



# В ЯДЕ СРЕДНЕАЗИАТСКОГО ПАУКА ОБНАРУЖЕНО БОЛЕЕ 200 НОВЫХ ПЕПТИДНЫХ МОЛЕКУЛ, МНОГИЕ ИЗ КОТОРЫХ ИМЕЮТ УНИКАЛЬНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ МОТИВЫ



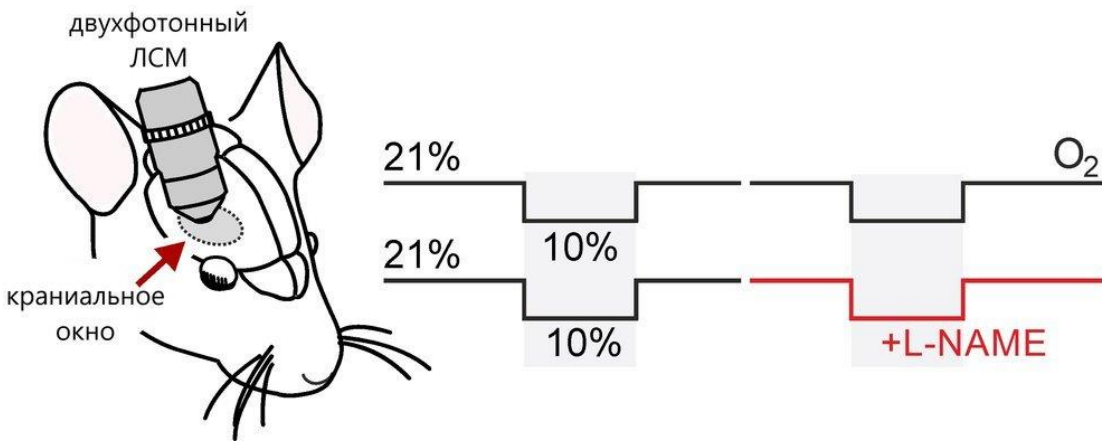
## scientific data

Korolkova Y et al. (2023) Venom-gland transcriptomics and venom proteomics of the *Tibellus oblongus* spider. *Sci Data* (IF=9,8,  $Q_{wos}$ 1, SJR=2,41,  $Q_{sjr}$ 1)

Сотрудники лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов ИБХ РАН в сотрудничестве с коллегами из ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН, используя комбинированный подход транскриптомики и протеомики, провели всесторонний анализ полипептидного состава яда среднеазиатского паука *Tibellus oblongus*.

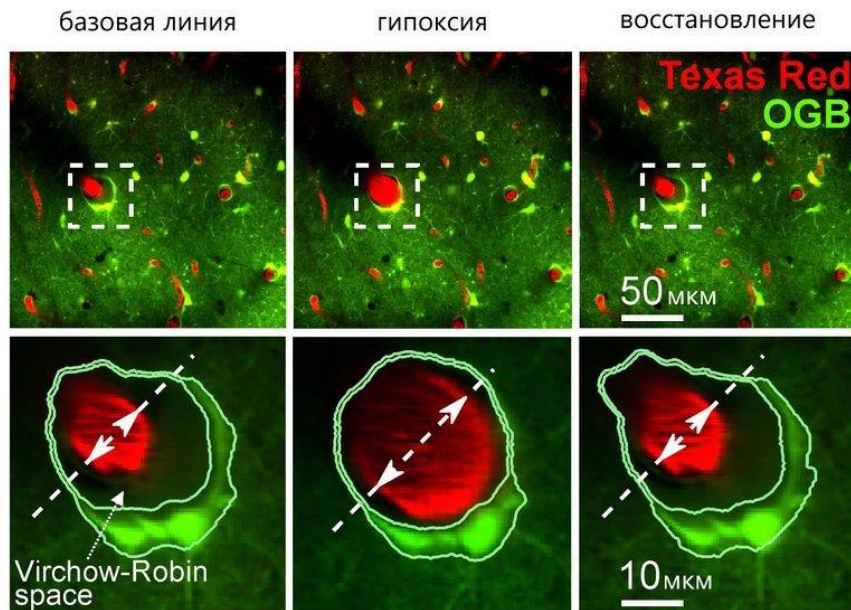
- На основе анализа базы данных EST (Expressed Sequence Tags) была установлена аминокислотная последовательность 345 белков предшественников и 217 зрелых токсинов.
- Методами bottom-up протеомики в образце яда обнаружено 212 природных токсинов, а также подтверждены посттрансляционные модификации.
- Одновременное определение первичной структуры для такого количества токсинов из одного вида паука сделано впервые.
- Анализ первичной структуры показал, что часть молекул имеет характерную для токсинов пауков ICK (inhibitor cystine knot) организацию, однако значительная часть токсинов представляет новые структурные мотивы и не имеет известных гомологов.
- Все детектированные последовательности токсинов внесены в базу нуклеотидных последовательностей и доступны для поиска через базы данных Uniprot и GenBank.

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



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

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



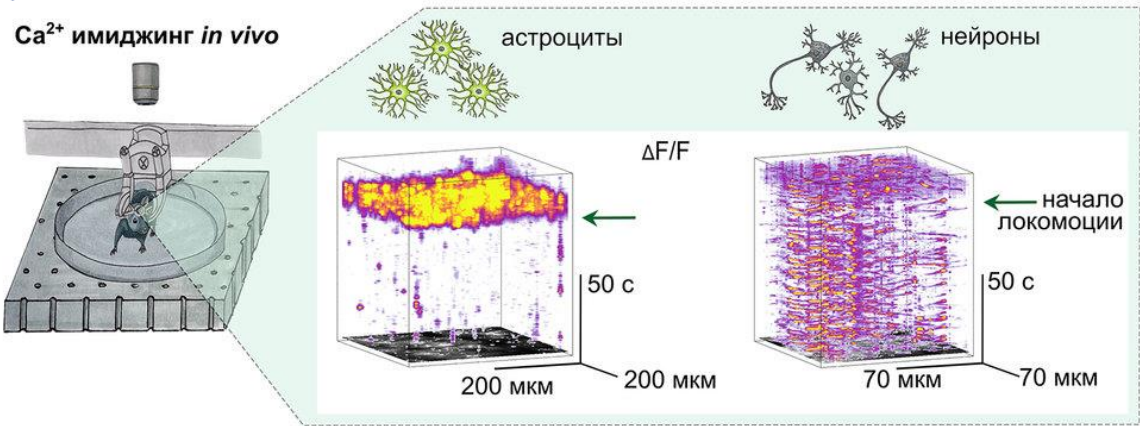
**Cell Reports**

Christie IN et al. (2023) Astrocytes produce nitric oxide via nitrite reduction in mitochondria to regulate cerebral blood flow during brain hypoxia. *Cell Rep* (IF=8,8,  $Q_{wos}$ 1, SJR=4,574,  $Q_{sjr}$ 1)





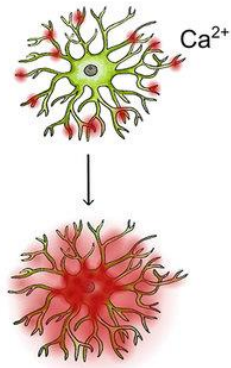
# РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ КАЛЬЦИЕВЫМИ ОТВЕТАМИ НЕЙРОНОВ И АСТРОЦИТОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ НА ЛОКОМОЦИЮ



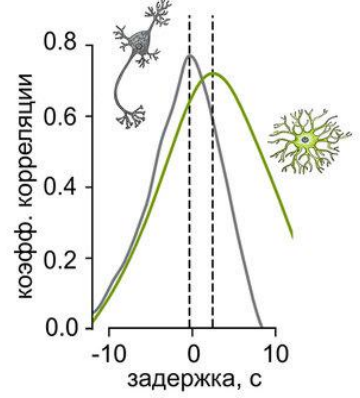
Локомоция вызывает согласованную работу элементов активной среды мозга (brain active milieu).  $Ca^{2+}$  активность (изменение внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ ,  $[Ca^{2+}]_i$ ) в нейронах преимущественно возникает за счет входа ионов  $Ca^{2+}$  в клетку через потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы плазматической мембраны. В астроцитах же  $Ca^{2+}$  активность связана, в основном, с мобилизацией внутриклеточных запасов ионов  $Ca^{2+}$ . Отличающиеся механизмы запуска  $Ca^{2+}$  активности в астроцитах и нейронах создают предпосылки для различий  $Ca^{2+}$  ответов этих клеток на локомоцию.

- Мы проверили эту гипотезу, проведя визуализацию  $Ca^{2+}$  активности в астроцитах и нейронах соматосенсорной коры мышей, передвигающихся по «левитирующей» платформе.
- Мы обнаружили, что астроцитарная сома работает как интегратор  $Ca^{2+}$  активности. Так, при движении мыши  $Ca^{2+}$  активность начиналась в дистальных астроцитарных отростках, а затем распространялась к соме, где происходило увеличение  $Ca^{2+}$  сигнала и возникновение  $[Ca^{2+}]_i$  осцилляций.  $Ca^{2+}$  ответы астроцитов запаздывали на несколько секунд относительно начала локомоции, тогда как в нейронах  $[Ca^{2+}]_i$  повышалась практически одновременно с началом движения.
- Сравнение величин  $Ca^{2+}$  ответов на пары последовательных локомоторных эпизодов выявило, что для астроцитов характерна рефрактерность, проявляющаяся в значительном снижении  $Ca^{2+}$  ответа на второй эпизод локомоции.
- Таким образом,  $Ca^{2+}$  ответы нейронов и астроцитов соматосенсорной коры на локомоцию принципиально различаются. Функционально  $Ca^{2+}$  ответ нейронов отражает обработку сенсорной информации, поступающей в мозг при локомоции. Астроцитарная же  $Ca^{2+}$  динамика, по-видимому, обеспечивает метаболическую и гомеостатическую поддержку активной среды мозга.

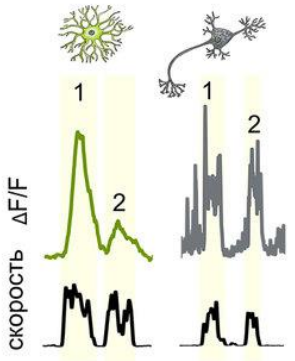
## Интеграция $Ca^{2+}$ в астроцитах



## Задержка ответа астроцитов



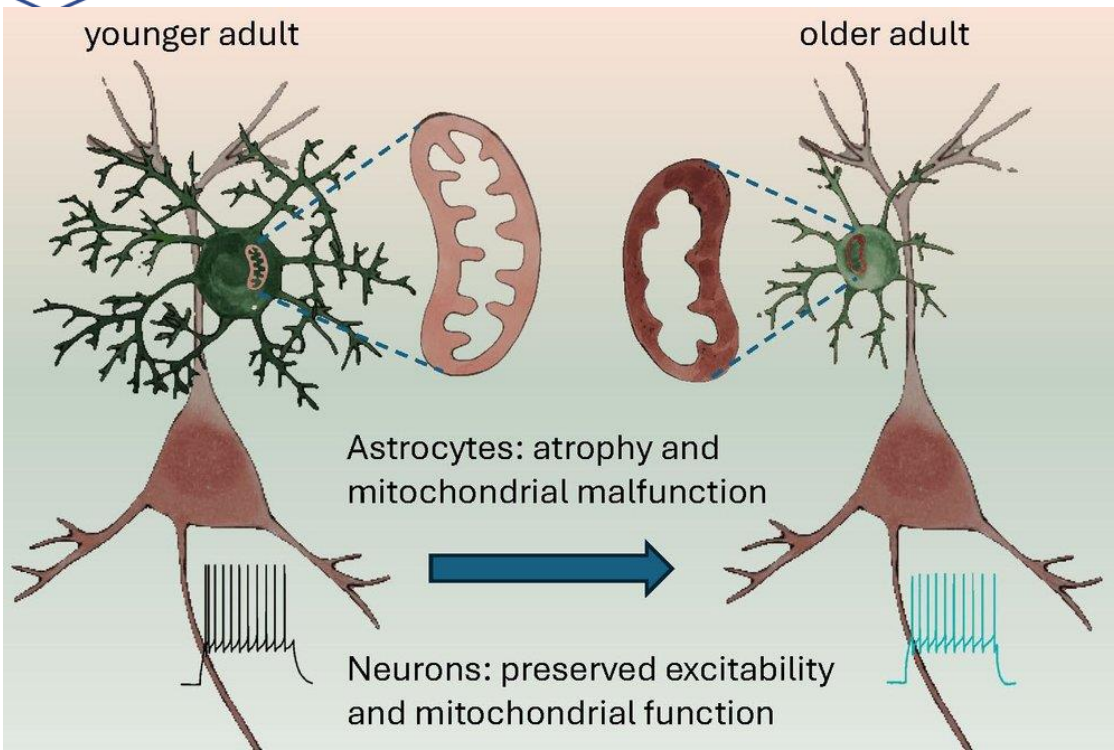
## КПЛ (коэфф. парной локомоции) в астроцитах < в нейронах



Fedotova A et al. (2023) Dissociation between neuronal and astrocytic calcium activity in response to locomotion in mice. *Function* (IF=6,2,  $Q_{wos}0$ ,  $SJR=0$ ,  $Q_{sjr}0$ )



# ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИВОДЯТ К ИЗМЕНЕНИЮ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ И АТРОФИИ АСТРОЦИТОВ



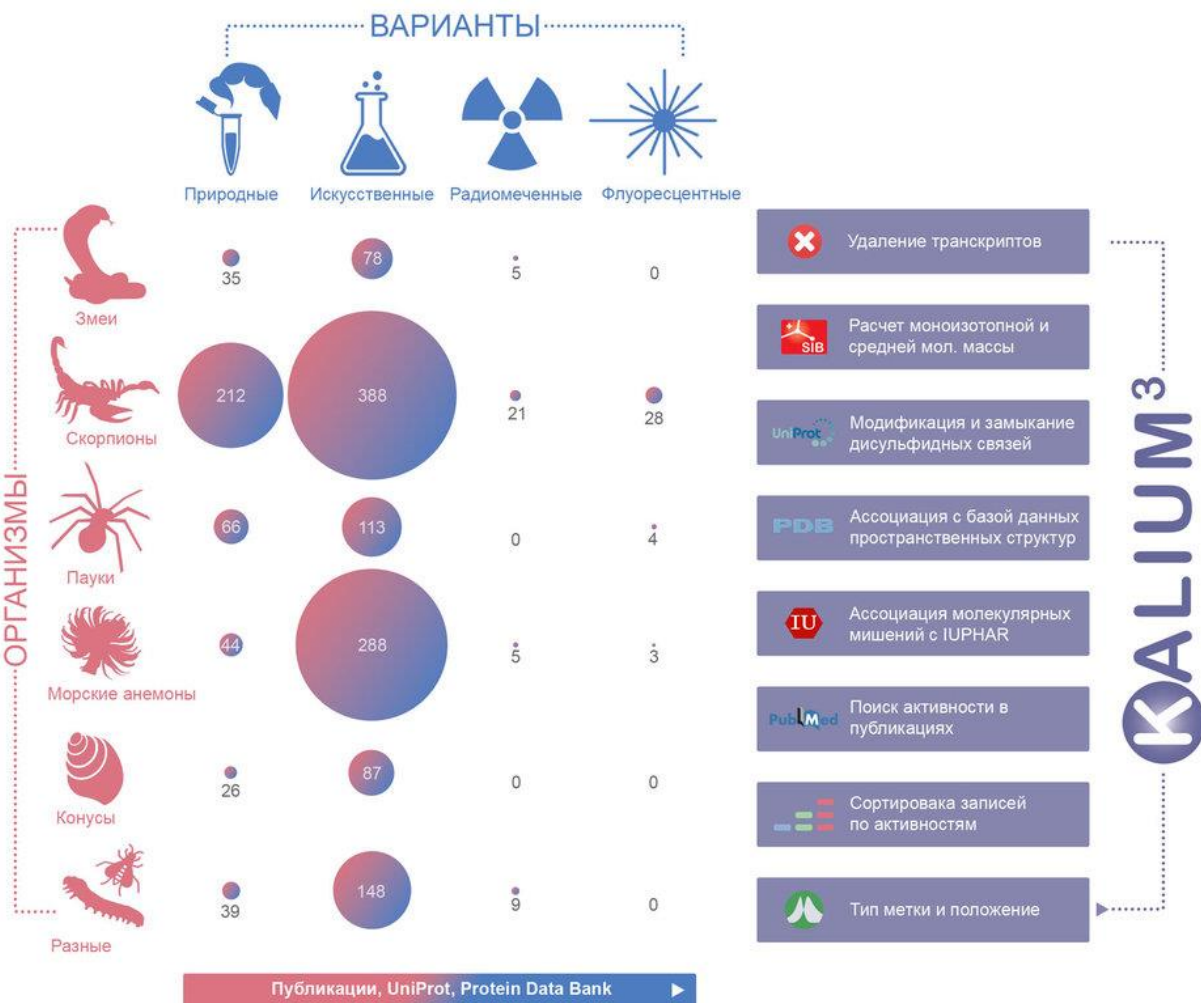
**nature COMMUNICATIONS**

Popov A et al. (2023) Mitochondrial malfunction and atrophy of astrocytes in the aged human cerebral cortex. *Nat Commun* (IF=16.6,  $Q_{wos}1$ , SJR=5.116,  $Q_{sjr}1$ )

- В данном исследовании были изучены сложные клеточные изменения, происходящие с возрастом в головном мозге человека. Исследование проводилось на ткани коры головного мозга человека в возрасте от 22 до 72 лет, и дало уникальную информацию о влиянии старения на астроциты и нейроны человека.
- С возрастом происходит значительное снижение количества восстановленных цитохромов в астроцитах, что говорит об изменениях функций митохондрий. Примечательно, что в нейронах такого явления не наблюдалось, что подчеркивает клеточную специфичность процесса старения. Исследование выявляет изменения в соотношении белков и липидов в астроцитах и нейронах, подчеркивая сложность клеточных изменений, связанных со старением.
- С возрастом также происходит атрофия астроцитов уменьшается количество их веточек, снижается объемная доля листочков, сокращается астроцитарный домен. Эти изменения коррелируют с функциональными изменениями, включающими в себя потерю связи между астроцитами через щелевые контакты и повышение входного сопротивления данных клеток.
- Морфологические изменения коррелируют с увеличением количества глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), и уменьшением эзрина, белка расположенного в астроцитарных листочках. Удивительно, но эти изменения в астроцитах не сопровождались значительными изменениями возбудимости нейронов или спонтанной тормозной постсинаптической передачи сигналов.
- Представленное исследование уникально еще и потому, что результаты получены на клетках мозга человека, а не на животных. Полученные данные открывают путь к более глубокому пониманию процесса старения, учитывая реакции, специфичные для каждого типа клеток в активной среде мозга.

Лаб. внесинаптической передачи (А.В. Семьянов). Лаб. структурной биологии ионных каналов (З.О. Шенкарёв). Лаб. биоинженерии нейромодуляторов и нейрорецепторов (Е.Н. Люкманова).  
 Группа клеточной пластичности мозга (А.В. Попов). Группа нейрон-глиальной динамики (А.Р. Браже).  
 Группа редокс-нейробиологии (Браже Н.А.)

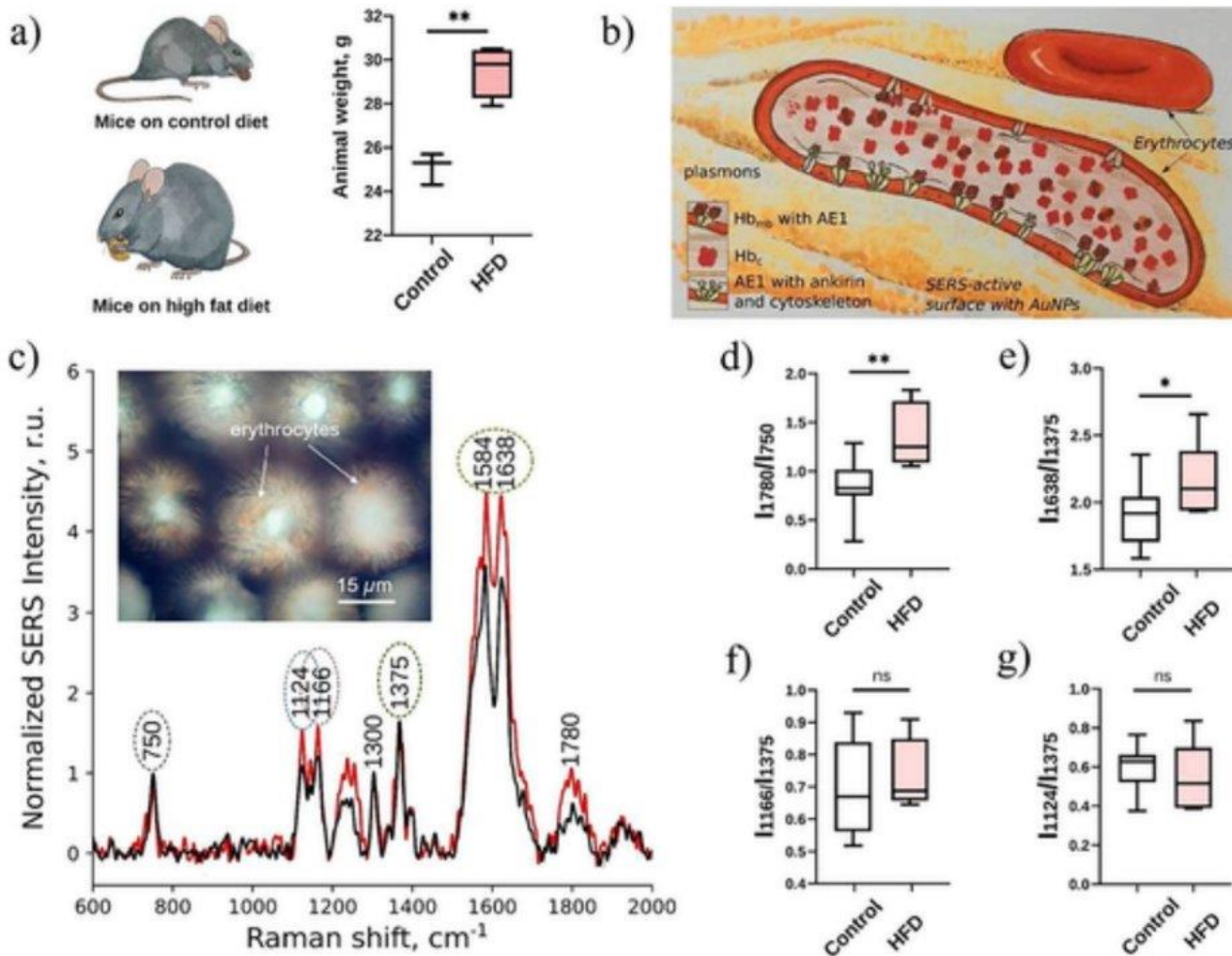
# KALIUM 3.0 — ИСЧЕРПЫВАЮЩАЯ БАЗА ДАННЫХ ПРИРОДНЫХ, ИСКУССТВЕННЫХ И МЕЧЕНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ



- Ранее нами была создана исчерпывающая база данных токсинов скорпионов, действующих на калиевые каналы, получившая название Kalium.
- Затем она была расширена и включила все известные природные лиганды калиевых каналов пептидной природы.
- Теперь мы представляем третью версию Kalium 3.0, в которую добавлены искусственные и меченые полипептиды, включая данные о мутагенезе, получении радиоактивных и флуоресцентно-меченых аналогов.
- Проанализирована информация по более чем 1200 веществам, что в пять раз обогатило содержимое базы данных. Kalium 3.0 доступна по [ссылке](#).

PROTEIN SCIENCE

Krylov NA et al. (2023) Kalium 3.0 is a comprehensive depository of natural, artificial, and labeled polypeptides acting on potassium channels. *Protein Sci* (IF=8,0, Q<sub>wos</sub>1, SJR=4,007, Q<sub>sjr</sub>1)



- При помощи специально разработанных серебряных плазмонных наноструктур было показано, что плазматическая мембрана эритроцитов демонстрирует признаки окислительного стресса у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жира, по сравнению с контролем.
- Предложенный метод позволяет оценивать окисление любых биологических мембран, в том числе и искусственных биологических мембран и липосом, что в дальнейшем может быть использовано при исследовании различных функциональных и патологических состояний организма, при изучении действия на клетки крови, а также при изучении различных воздействий с потенциальным окислительным действием на мембраны других типов клеток.

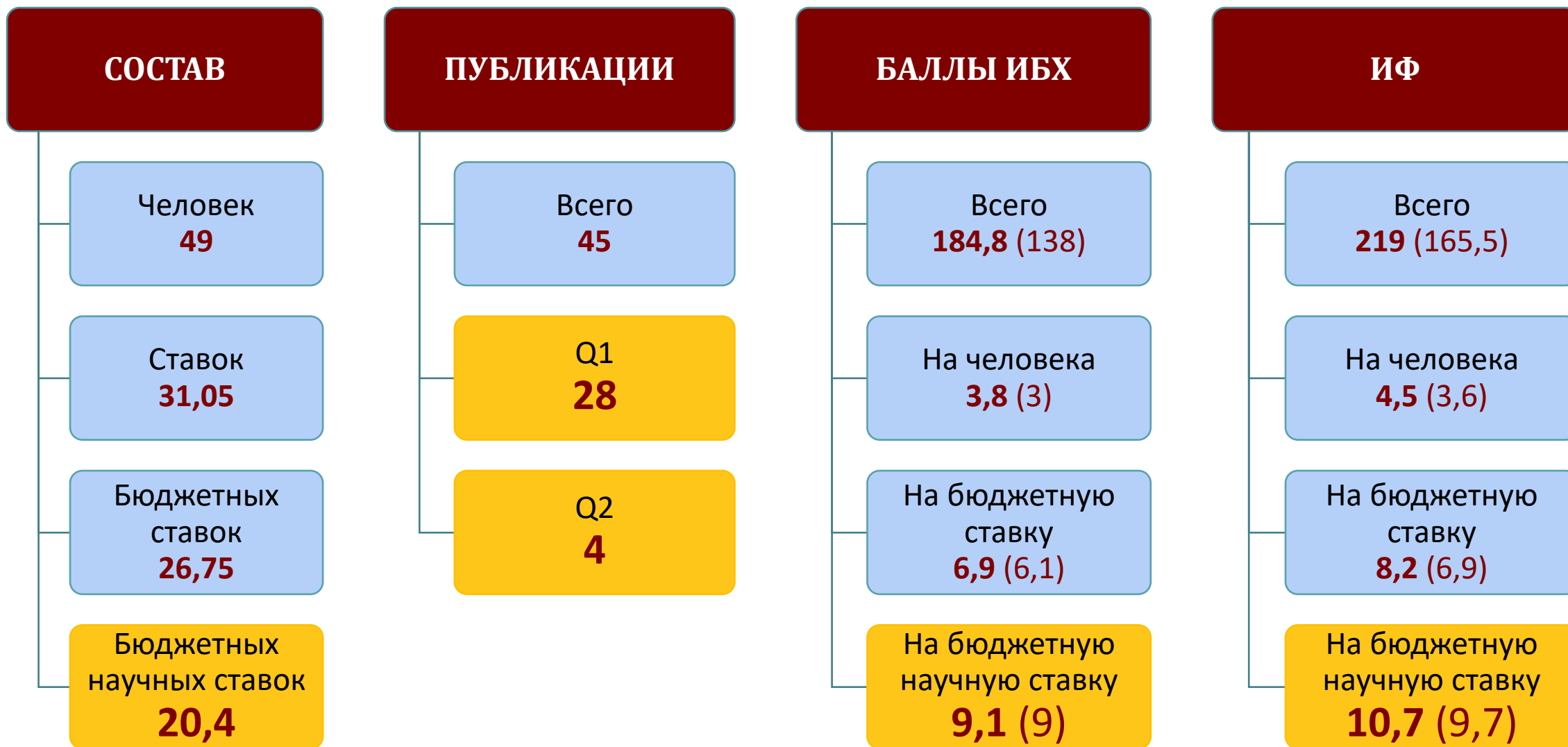
**Applied Surface Science**

Barshutina M et al. (2023) SERS substrates based on rose petal replicas for the oxidative stress detection. *Appl Surf Sci* (IF=6,7, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,187, Q<sub>sjr</sub>1)





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





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

ИФ 47,2

Лаборатория молекулярной диагностики  
*С.К. Завриев*

ИФ 69,3

Лаборатория молекулярной биоинженерии  
*К.А. Мирошников*

ИФ 44,6

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

ИФ 6,6

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

ИФ 15,6

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

ИФ 24

Группа лесной биотехнологии  
*К.А. Шестибратов*

# ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ БАКТЕРИОФАГОВ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ И ИХ ЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОКРОВОВ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ НА ПРИМЕРЕ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* И *CURTOBACTERIUM*

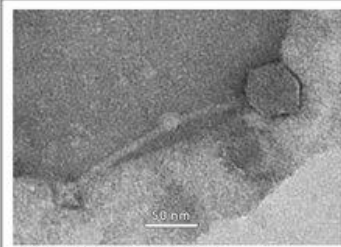


Рис. 1. Вирусная частица индуцированного умеренного фага *Curtobacterium*

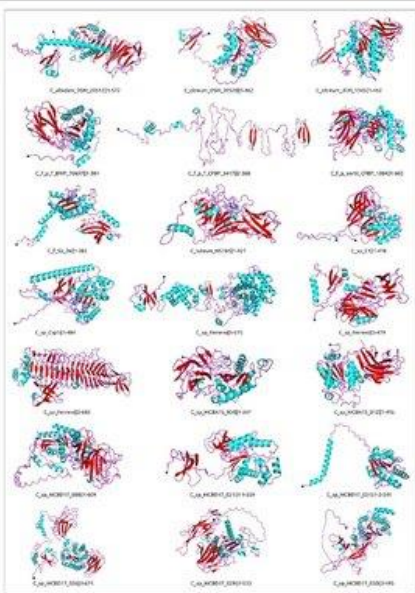


Рис. 2. Структуры ферментов, деградирующих клеточные оболочки, закодированных в геномах профагов *Curtobacterium*

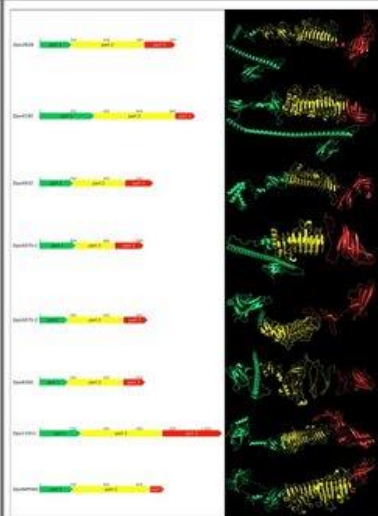


Рис. 4. Структурные модели субъединиц деполимераз фриунавирсов профагового происхождения

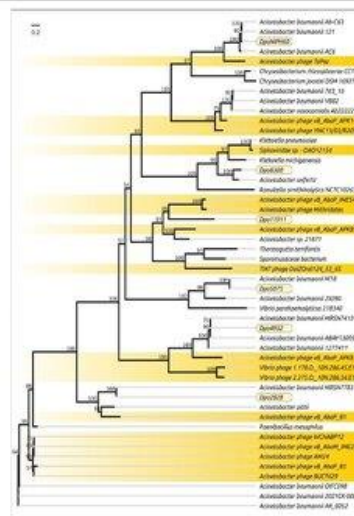


Рис. 5. Филогенетическое дерево деполимераз фриунавирсов профагового происхождения. Timoshina, et al., 2023 Int. J. Mol. Sci. 24, 9100.

Evseev et al., 2023. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 1586.

Kasimova et al., 2023 *International Journal of Biological Macromolecules*, 244, 125403

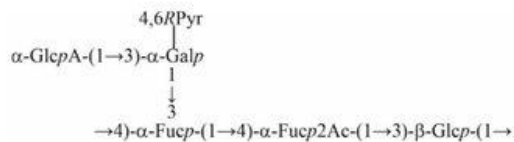


Рис. 3. Впервые показана структура капсульного полисахарида KL108

Рис. 6. Предсказание и обнаружение экзополисахарида *Curtobacterium*

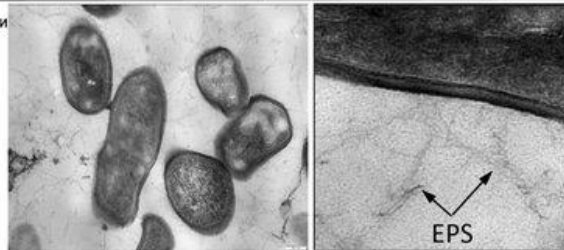


Рис. 1. Выделен фаг *Curtobacterium* MarsGL, ставший представителем новой группы умеренных фагов.

Рис. 2. Была впервые определена структура капсульного полисахарида K108 и обнаружен локус, содержащий гены белков биосинтеза этого полисахарида в геноме клинического изолята *Klebsiella pneumoniae* 1333/P225.

Рис. 3. Охарактеризованы деполимеразы хвостового шипа, кодируемые в геномах шести новых бактериофагов *Acinetobacter baumannii*. Установлен механизм специфического расщепления соответствующих капсульных полисахаридов.

Рис. 4. Впервые проведено детальное исследование структуры экзополисахаридов *Curtobacterium flaccumfaciens*.

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**Biological  
Macromolecules**



International Journal of  
**Molecular Sciences**

1. Kasimova AA et al. (2023) The structure of *Klebsiella pneumoniae* K108 capsular polysaccharide is similar to *Escherichia coli* colanic acid. *Int J Biol Macromol* (IF=8,2,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,187,  $Q_{sjr}1$ )
2. Timoshina OY et al. (2023) FriuNAVirus Phage-Encoded Depolymerases Specific to Different Capsular Types of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,154,  $Q_{sjr}1$ )
3. Evseev P et al. (2023) Prophage-derived regions in *Curtobacterium* genomes: Good things, small packages. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,154,  $Q_{sjr}1$ )

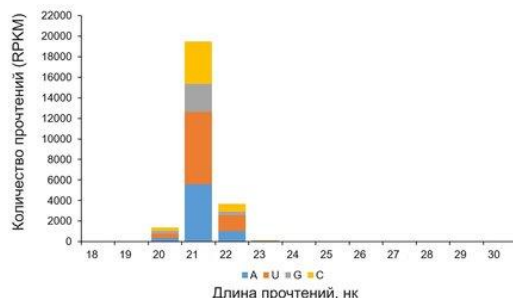
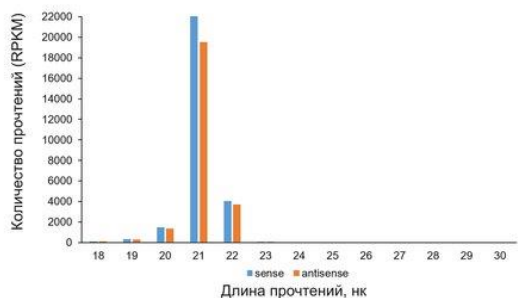


# НЕКАНОНИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РНК ИНТЕРФЕРЕНЦИИ, ИНДУЦИРУЕМЫЙ ЭКЗОГЕННОЙ ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ дцРНК В РАСТЕНИЯХ

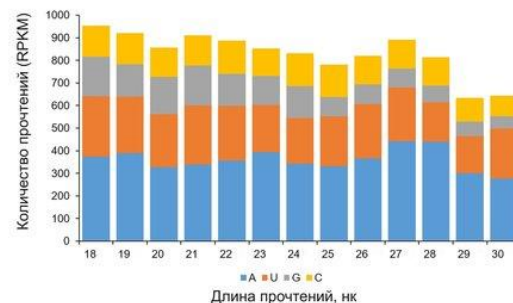
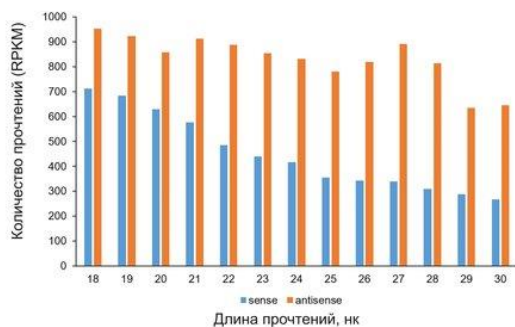
Профили размеров и полярности  
УВК-специфичных малых РНК

Соотношение нуклеотидов в составе 5'-конца  
УВК-специфичных малых РНК

Y вирус картофеля (YBK)



дцРНКувк



Применение экзогенной двуцепочечной РНК (дцРНК) представляет собой новый нетрансгенный подход для защиты растений от вредителей и патогенов. Принято считать, что механизм подавления вирусной РНК, опосредованного дцРНК, аналогичен механизму естественной РНК-интерференции (РНКи). Однако прямых доказательств этого нет.

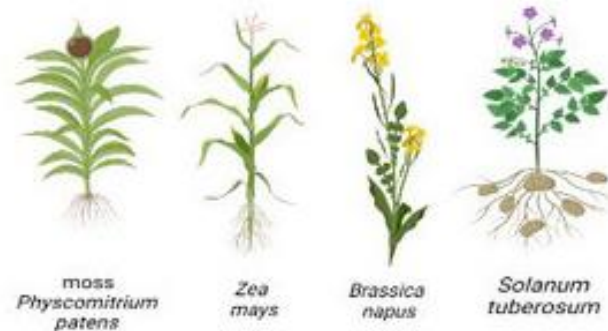
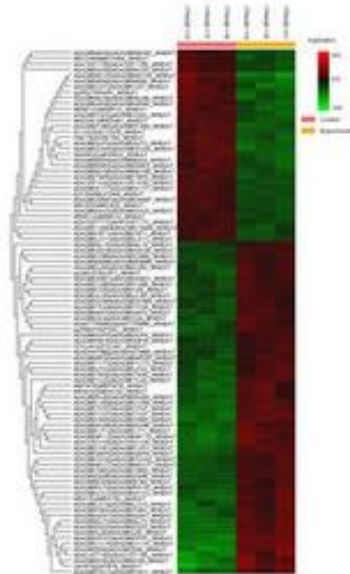
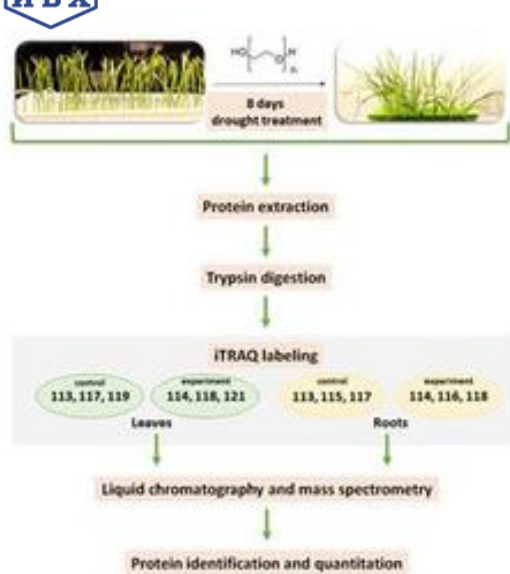
- Мы представляем данные по анализу глубокого секвенирования (NGS) малых РНК (мРНК) как индикаторов РНКи, индуцированных вирусом картофеля Y (PVY).
- В отличие от PVY-индуцированной продукции дискретных видов мРНК длиной 21 и 22 нт, внешнее введение дцРНК PVY приводило к генерации неканонического пула мРНК, которые присутствовали в виде фрагментов длиной ~18-30 нт; что указывает на неизвестный ранее неканонический путь биогенеза мРНК.
- Эти результаты могут иметь важное значение для дальнейших разработок в области защиты растений, опосредованной дцРНК.



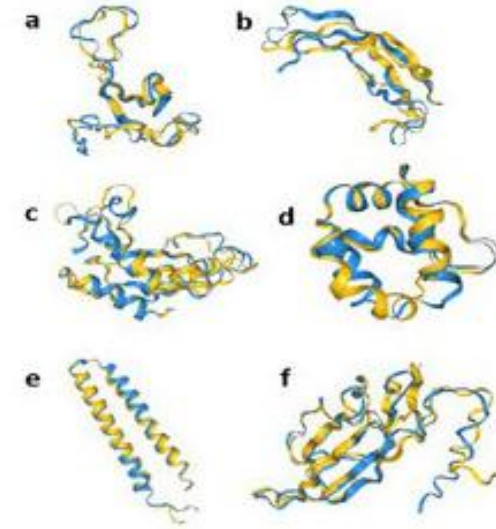
International Journal of  
*Molecular Sciences*

1. Komarova T et al. (2023) Nanoplatforms for the delivery of nucleic acids into plant cells. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=1.154$ ,  $Q_{sjr}1$ )
2. Samarskaya VO et al. (2023) A Non-Canonical Pathway Induced by Externally Applied Virus-Specific dsRNA in Potato Plants. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=1.154$ ,  $Q_{sjr}1$ )
3. Samarskaya VO et al. (2023) The Temporal and Geographical Dynamics of Potato Virus Y Diversity in Russia. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=1.154$ ,  $Q_{sjr}1$ )

4. Spechenkova N et al. (2023) Plant poly(ADP-Ribose) polymerase 1 Is a potential mediator of cross-talk between the cajal body protein coilin and salicylic acid-mediated antiviral defence. *Viruses* (IF=4.7,  $Q_{wos}2$ ,  $SJR=1.29$ ,  $Q_{sjr}1$ )
5. Spechenkova NA et al. (2023) ADP-ribosylation and antiviral resistance in plants. *Viruses* (IF=4.7,  $Q_{wos}2$ ,  $SJR=1.29$ ,  $Q_{sjr}1$ )



Результаты структурного поиска пептидов из известных семейств у растений, заражённых патогенами (a EPFL; b MEG; c CAPE; d nsLTP; e TAX; f TPDL)



Устойчивость растений, в первую очередь, сельскохозяйственных, к стрессовым факторам различной природы – один из наиболее значимых вопросов в биологии растений.

- Исследован протеомный ответ при засухе у пшеницы и рапса и выявили изменения представленности белков, связанных с фотосинтезом, трансляцией, первичным метаболизмом и антиоксидантной защитой.
- Проведен анализ транскриптомов растений разных таксономических групп в ответ на заражение патогенами с целью обнаружить пептиды, регулирующие иммунный ответ.
- У мха *Physcomitrium patens* и сельскохозяйственных растений *Zea mays*, *Brassica napus* и *Solanum tuberosum* мы обнаружили как представителей известных семейств пептидов, так и новые, ранее не аннотированные пептиды, экспрессия генов которых меняется при заражении. Эти результаты планируется использовать в качестве основы для дальнейших функциональных исследований.

**RUSSIAN JOURNAL OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

**frontiers**  
in Plant Science

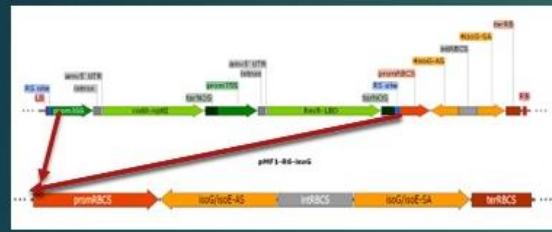
- Sedlov IA et al. (2023) Methods for analysis of interactome of Microproteins encoded by short open reading frames. *Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1,  $Q_{wos}$ 4, SJR=0.213,  $Q_{sjr}$ 4)
- Mamaeva A et al. (2023) RALF peptides modulate immune response in the moss *Physcomitrium patens*. *Front Plant Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1.231,  $Q_{sjr}$ 1)



# СОЗДАНИЕ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ КЛОНОВОГО ПОДВОЯ КОСТОЧКОВЫХ КУЛЬТУР 146-2 К ВИРУСУ ШАРКИ СЛИВЫ ПУТЕМ ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОГО ЗАМАЛЧИВАНИЯ ГЕНА ФАКТОРОВ ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ *eIF(iso)G* И *eIF(iso)E*

- Болезнь Шарка, вызываемая вирусом оспы сливы (PPV), является одним из самых вредоносных, карантинных вирусных заболеваний, поражающих косточковые культуры. Отсутствие естественной резистентности к вирусу у косточковых стало решающим фактором для применения методов генетической трансформации для получения устойчивых форм.
- Гены *eIF(iso)4G* и *eIF(iso)4E* кодируют факторы инициации трансляции, используемые в жизненном цикле PPV. Мы использовали вектор pMF1, содержащий рекомбиназу R и ген *codA-nptII*, что позволяет получать интрагенные растения, не содержащие маркеров.
- Результаты ИФА показали, что подавление гена фактора *eIF(iso)4E* приводило к повышенной резистентности к PPV.
- В работе продемонстрирован (перспективный) подход, при котором создание косточковых культур, устойчивых к вирусу оспы сливы, может быть достигнуто за счет подавления генов факторов инициации трансляции.

Вектора для создания цисгенных растений на основе интерференционного замалчивания генов инициаторных факторов трансляции



В верхней части рисунка изображена Т-ДНК после интеграции в растительный геном, в нижней после удаления последовательности ДНК, фланкированной сайтами рекомбинации (Rs), опосредованного рекомбиназой R (Plant Research International, Wageningen).

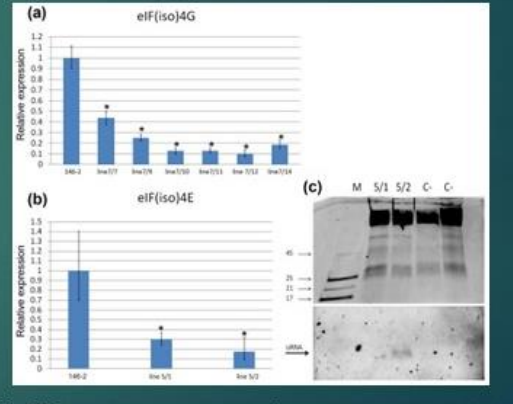


Имуноферментный анализ трансгенных линий: К – контрольные (нетрансгенные) растения, 5/1–5/3– трансгенные по фактору isoE линии (первый год после заражения).

## Трансформация подвоя 146-2 векторами pMF1-R6-4isoG и pMF1-R6-4isoE



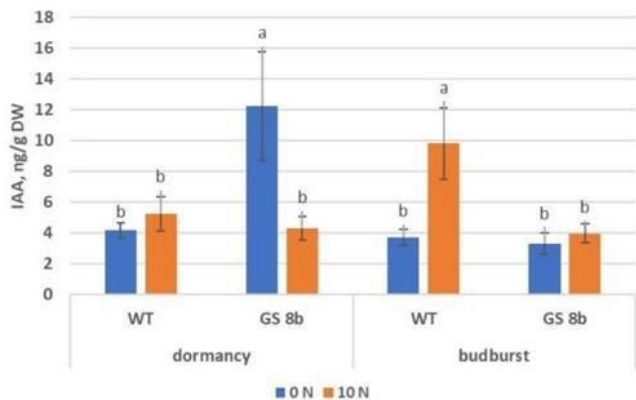
Молекулярно-биологический анализ отобранных линий клонowego подвоя '146-2', полученных в результате трансформации векторами pMF1-R6-4isoE (5);



Реал-тайм ПЦР анализ экспрессии генов факторов инициации трансляции в трансгенных линиях подвоя '146-2', полученных в результате трансформации векторами pMF1-R6-4isoG (А) и pMF1-R6-4isoE (Б). Детекция siRNA в трансгенных линиях Нозерн блоттингом (С)

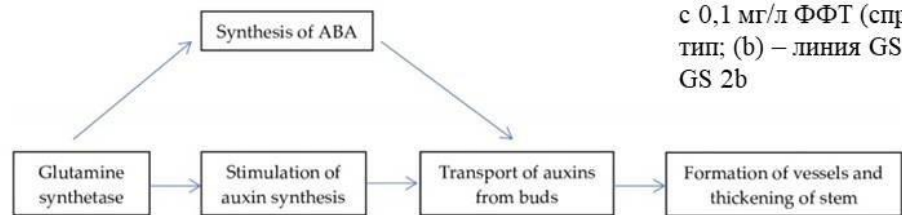


# ВЫЯВЛЕНА И ОХАРАКТЕРИЗОВАНА УНИКАЛЬНАЯ ЛИНИЯ БЕРЕЗЫ С ГЕНОМ GS, ОНА МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА В КАЧЕСТВЕ РОДИТЕЛЬСКОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОПРОДУКТИВНЫХ ФОРМ БЕРЕЗЫ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ПЛАНТАЦИОННОГО ЛЕСОРАЗВЕДЕНИЯ



Содержание ИУК в почках растений березы. Разные буквы указывают на статистически значимые различия при  $p < 0,05$

Укоренение березы на среде без фосфинотрицина (ФФТ) (слева) и с 0,1 мг/л ФФТ (справа). (а) дикий тип; (b) – линия GS 8 b; (c) линия GS 2b



Предполагаемое взаимодействие GS и АБК в регуляции роста побегов березы.

- Трансгенные растения березы (*Betula pubescens*) с геном глутаминсинтетазы сосны GS1 оценивали по уровням гормонов во время укоренения *in vitro* и распускания почек в условиях открытого грунта. В побегах трансгенных линий содержание индолуксусной кислоты (ИУК) было в 1,5–3 раза выше, чем у дикого типа.
- В корнях растений березы фосфинотрицин (ФФТ) оказывал противоположный эффект. ФФТ снижал содержание свободных аминокислот в листьях нетрансгенной березы, но повышал их содержание у растений со сверхэкспрессией GS.
- Трехлетний горшечный эксперимент с разной обеспеченностью N показал, что продуктивность трансгенной линии березы была достоверно выше, чем в контроле в условиях дефицита, но не избытка N.
- Доступность азота не повлияла на распускание почек весной четвертого года; однако распускание почек у трансгенных растений было задержано по сравнению с контролем.
- Содержание ИУК и абсцисовой кислоты (АБК) в почках растений березы в период покоя и распускания почек зависело как от доступности, так и от трансгенного статуса.
- Эти результаты позволяют лучше понять взаимодействие фитогормонов и питательных веществ в древесных растениях.

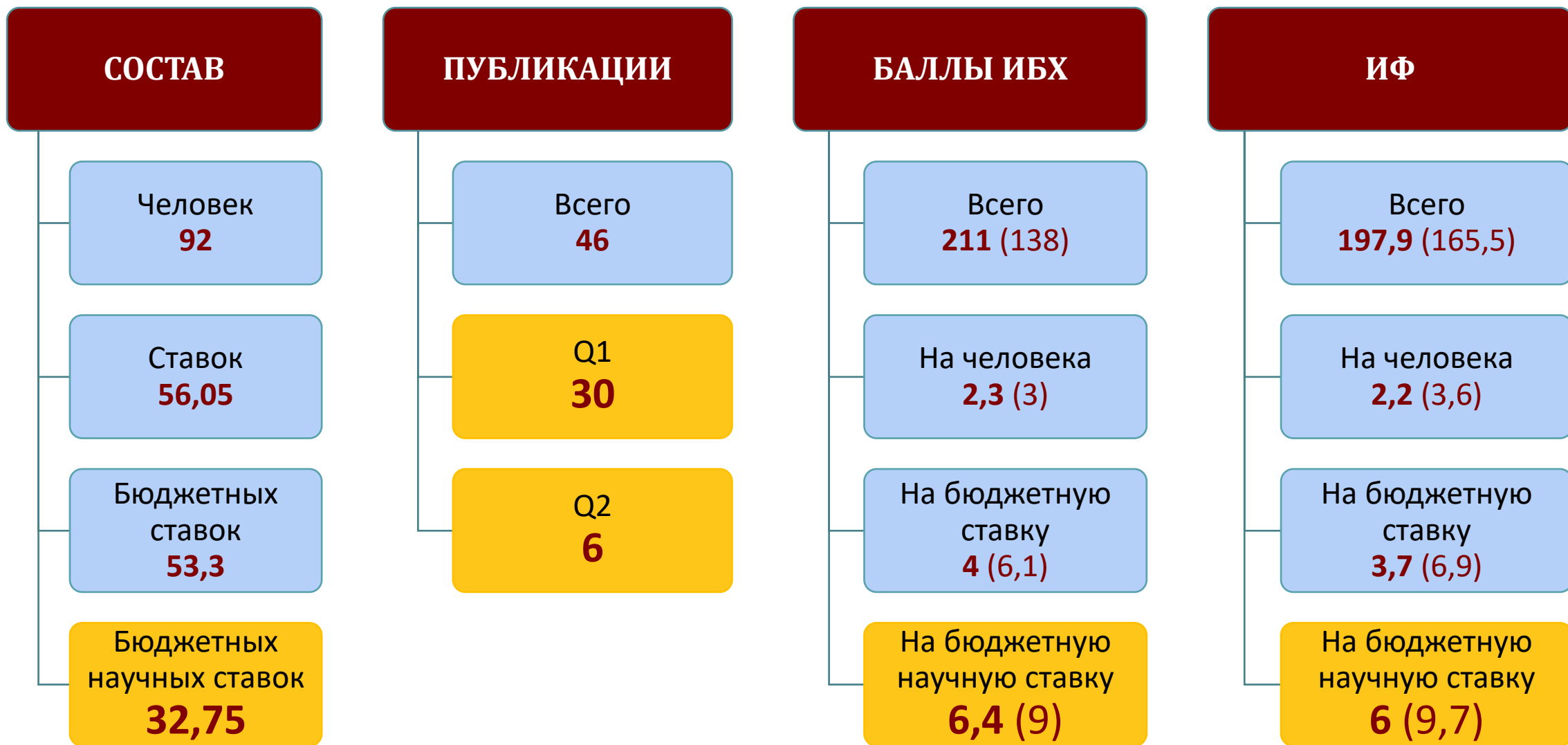


## biomolecules

Lebedev VG et al. (2023) Hormonal status of transgenic birch with a pine glutamine synthetase gene during rooting *in vitro* and budburst outdoors. *Biomolecules* (IF=5,5,  $Q_{wos}1$ , SJR=1,074,  $Q_{sjr}1$ )



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





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

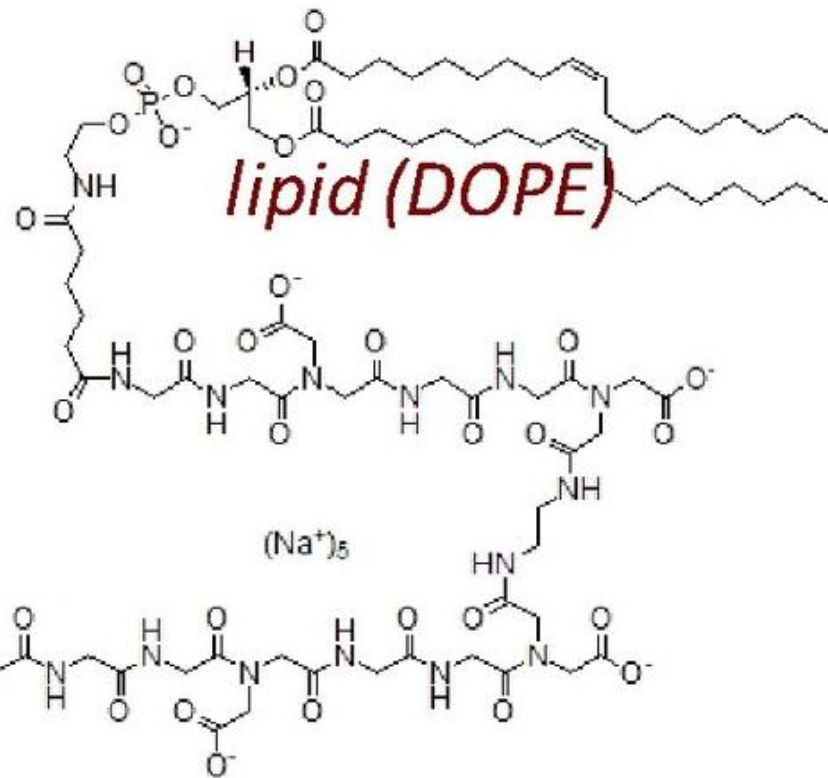
ИФ 72,9

- Лаборатория углеводов  
*Н.В. Бовин*

ИФ 68,6

- Лаборатория химии липидов  
*Е.Л. Водовозова*





Ключевая стадия рекрутирования лейкоцитов в ответ на воспаление - прикрепление к эндотелиальным клеткам (ЭК). Галектин-9 клеток иммунной системы опосредует клеточную адгезию посредством связывания N-домена с лактозаминами ЭК. Однако лактозаминов на ЭК мало, в то время как гликанов группы крови H больше и они имеют на порядок большее сродство к С-домену галектина-9.

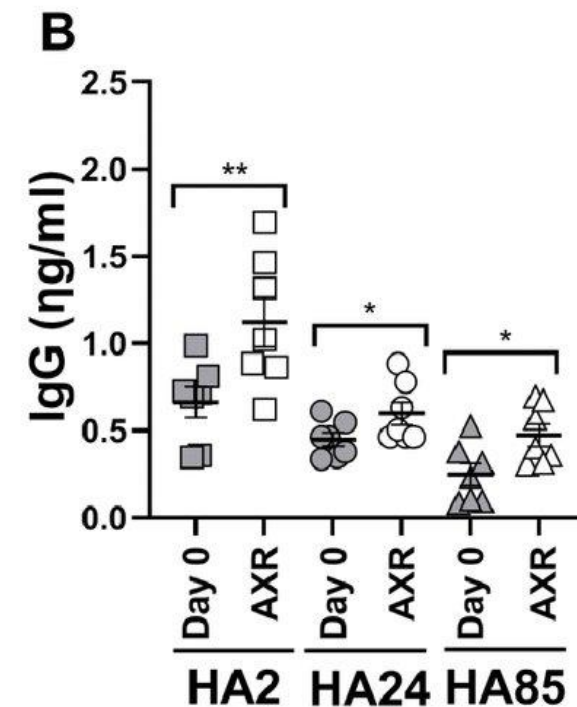
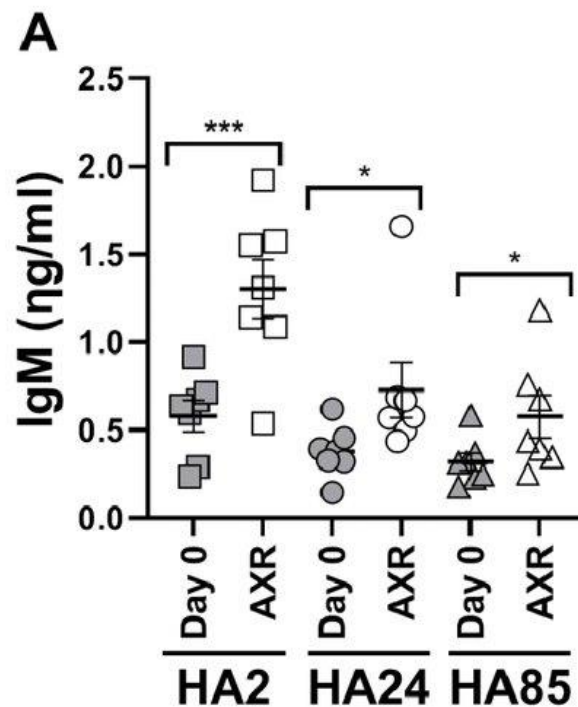
- Мы исследовали, возникает ли адгезия, опосредованная N-гликаном и галектином-9, между клетками Jurkat (лимфоцитарного происхождения, имеющими gal-9) и клетками EA.hy 926 (эндотелиального происхождения, имеющими гликан группы крови H).
- Действительно, клетки Jurkat прикреплялись к клеткам EA.hy 926 (в статике и динамике), а дефукозилирование последних отменяло адгезию.
- Восстановление исходного уровня N-гликана путем встраивания его липидного конструкта возобновляло адгезию.



## biomolecules

Rapoport EM et al. (2023) Galectin-9 as a Potential Modulator of Lymphocyte Adhesion to Endothelium via Binding to Blood Group H Glycan. *Biomolecules* (IF=5,5,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,074,  $Q_{sjr}$ 1)

- Анти-гликановые антитела против т.н.  $\alpha$ Gal-эпитопа, то есть антигена Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc, являются первой причиной отторжения ксено-органов у человека. Трансгенная свинья, у которой нет этого эпитопа, не решила проблему ксенотрансплантации – по-видимому, существуют другие антитела с аналогичным эффектом. Поэтому с помощью нашего гликанового эррея мы анализировали углеводный профиль антител у бабуинов до и после пересадки органов от трансгенной свиньи, и обнаружили высокую реактивность к дисахаридному фрагменту гиалуроновой кислоты (HA) – GlcAb1-3GlcNAc (HA2) после трансплантации, и существенно меньшую – по отношению к самой HA. Интересно, что дисахарид HA2 является нормальным метаболитом при распаде HA. Таким образом, ксенотрансплантация вызывает появление антител против HA и ее метаболита, что предполагает развитие метода улучшения результатов ксенотрансплантации путем элиминирования анти-HA2 антител.
- Антитело-зависимое усиление (ADE) бактериальных инфекций происходит, когда блокирующие или ингибирующие антитела способствуют инфекции. У людей, ADE-эффект обнаружился для антител, вызывающих отторжение при ксенотрансплантации, то есть антител к Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc ( $\alpha$ Gal-эпитопу, см. текст выше). Интракорпоральная блокировка этих антител с помощью гликополимера у мышей увеличивала выживаемость при заражении грам-отрицательными бактериями. Кроме того, блокировка этих антител в сыворотке крови человека *in vitro* увеличивала ее бактерицидный потенциал по отношению к *E. coli* O86:B7, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.
- Эти результаты говорят о возможности предотвращать инфекционные заболевания путем удаления антител против  $\alpha$ Gal-эпитопа.



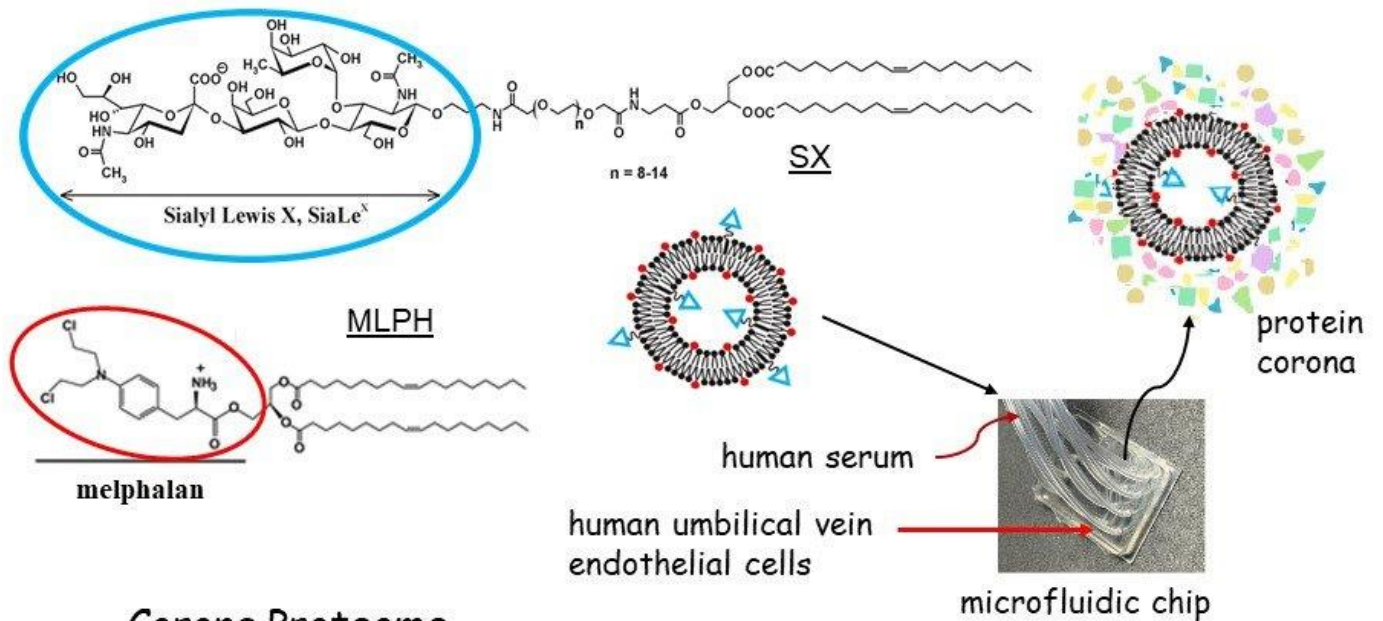
**frontiers**  
in Immunology

Olivera-Ardid S et al. (2023) Removal of natural anti- $\alpha$ Gal antibodies elicits protective immunity against Gram-negative bacterial infections.

*Front Immunol* (IF=7,3,  $Q_{wos}$ 1, SJR=2,022,  $Q_{sjr}$ 1)



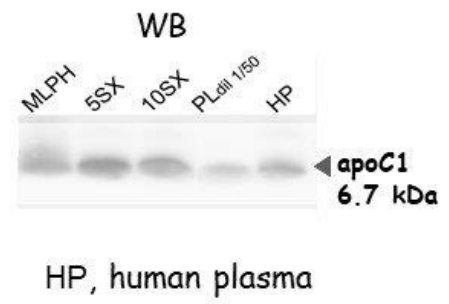
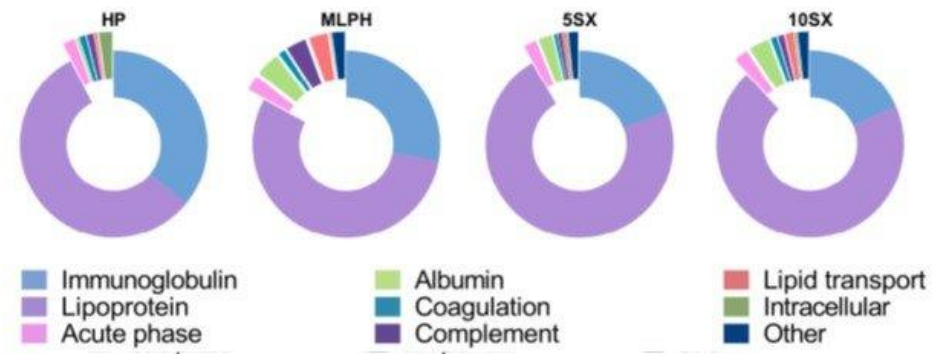
# БЕЛКОВАЯ КОРОНА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛИПОСОМ, НЕСУЩИХ ЛИГАНД СЕЛЕКТИНОВ SIALYL LEWIS X, ОСЛАБЛЯЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С АКТИВИРОВАННЫМИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ В УСЛОВИЯХ БИМОДЕЛИРОВАНИЯ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА



Показано, что противоопухолевые липосомы, оснащенные тетрасахаридным лигандом селектинов SiaLex, сохраняют способность к нацеливанию на активированные эндотелиоциты человека в динамических условиях микропотока при биомоделировании в микрофлюидном устройстве.

- Однако в потоке сыворотки крови уровень поглощения липосом клетками понижается.
- С помощью протеомного анализа и иммуноблоттинга липосом-белковых комплексов установлена корреляция между содержанием SiaLex в липосомах и некоторыми аполипопротеинами в белковой короне липосом, в том числе апо-С1 (одного из самых положительно заряженных белков кровотока) - вероятного неспецифического конкурента селектинов.

## Corona Proteome

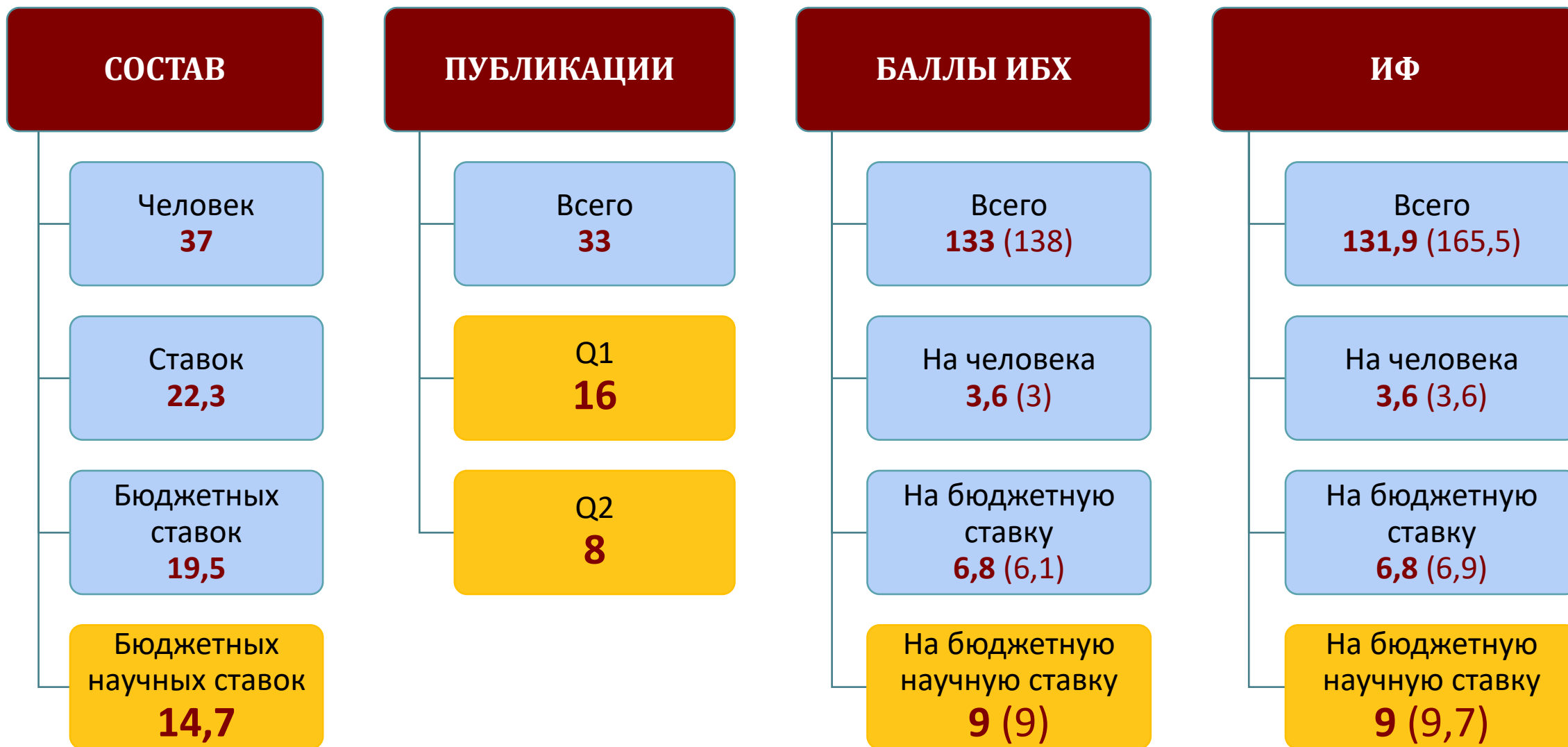


Onishchenko NR et al. (2023) Protein Corona Attenuates the Targeting of Antitumor Sialyl Lewis X-Decorated Liposomes to Vascular Endothelial Cells under Flow Conditions. *Pharmaceutics* (IF=5,4, Q<sub>wos</sub>=1, SJR=0,795, Q<sub>sjr</sub>=1)





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





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

ИФ 37,1

Лаборатория химии метаболических путей  
*И.В. Ямпольский*

ИФ 37,4

Лаборатория молекулярных основ стрессоустойчивости растений  
*Т.Ю. Митюшкина*

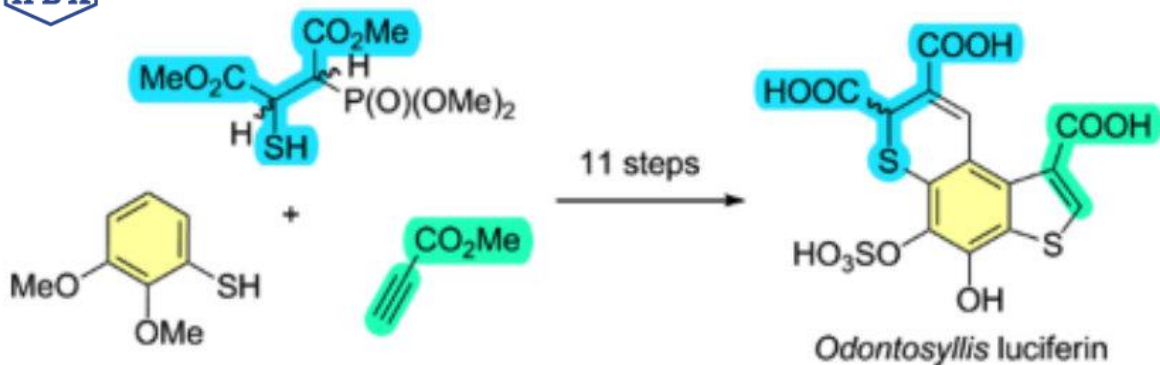
ИФ 9,5

Группа синтетической биологии

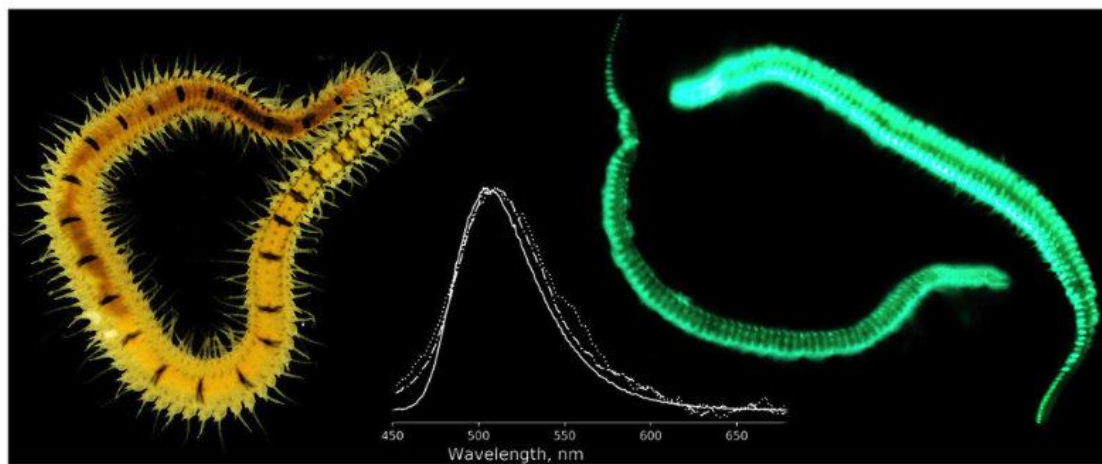
ИФ 3,1

Лаборатория биотехнологии растений  
*Н.С. Захарченко*

# ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКОГО ТИЕНО[3,2-F]ТИОХРОМЕНТРИКАРБОКСИЛАТА, ЛЮЦИФЕРИНА ИЗ МОРСКИХ ПОЛИХЕТ *ODONTOSYLLIS UNDECIMDONTA*



- Впервые нами разработан полный синтез рацемического люциферина *Odontosyllis undecimdonga* – тиено[3,2-f]тиохроментрикарбоксилата, содержащего трициклический скелет с тремя атомами серы в разных электронных состояниях. Ключевое превращение основано на тандемной конденсации бифункционального тиолофосфоната, полученного при конденсации диметилацетилен-дикарбоксилата с бензотиофен-6,7-хиноном.
- Представленный конвергентный подход позволяет за 11 стадий провести синтез целевого соединения с неописанным ранее конденсированным гетероциклическим ядром. Полученные данные позволили подтвердить химическую структуру люциферина *Odontosyllis undecimdonga* полученную методом 2D-ЯМР-спектроскопии.



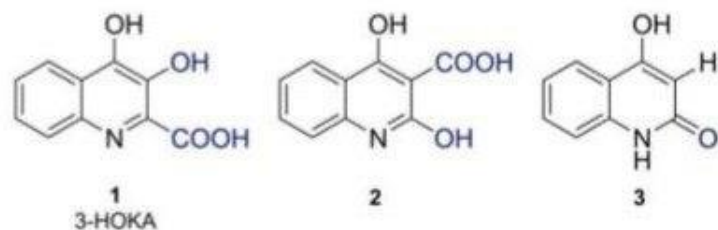
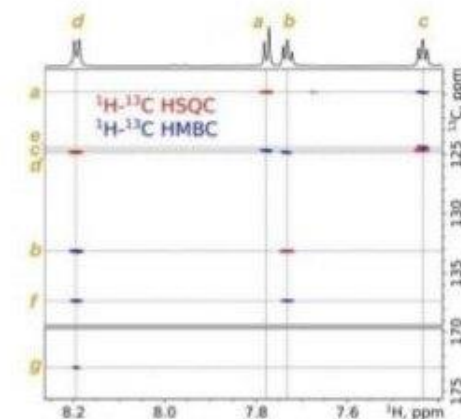
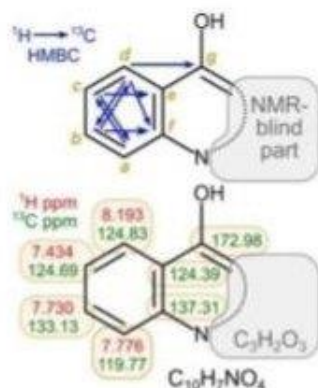
**OL** | Organic Letters

Bolt YV et al. (2023) Total synthesis of racemic thieno[3,2-f]thiochromene tricarboxylate, a luciferin from marine polychaeta *Odontosyllis undecimdonga*. **Org Lett** (IF=5.2,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1.564,  $Q_{sjr}$ 1)

Отдел биомолекулярной химии (И.В. Ямпольский). Лаб. антибиотикорезистентности (С.С. Терехов)  
 Лаб. биомолекулярной ЯМР-спектроскопии (Э.В. Бочаров). Лаб. химии метаболических путей (И.В. Ямпольский)  
 Лаб. биоинформационных методов комбинаторной химии и биологии (Д.Е. Андреев). Группа химии гетероциклических соединений (М.С. Баранов). Группа масс-спектрометрии (Р.Х. Зиганшин)



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ ОКСИЛЮЦИФЕРИНА У ГРИБНОГО КОМАРА РОДА *KEROPLATUS* (DIPTERA:KEROPLATIDAE)



- Сотрудниками ИБХ РАН совместно с коллегами из Коннектикутского Колледжа (США) было проведено определение структуры оксилюциферина у грибных комаров рода *Keroplatus*.
- Создана методика выделения оксилюциферина, позволившая минимизировать совыделение другого флуоресцентного вещества *Keroplatus* – рибофлавина.
- Показано, что оксилюциферин представляет собой 3-гидроксикинуреновую кислоту.
- В данном исследовании впервые были проведены тесты перекрестной реактивности “холодных” (содержащих активную люциферазу и люциферин) и “горячих” (содержащих люциферин, но не активную люциферазу) экстрактов *Keroplatus* и *Orfelia*.
- Результаты исследований указывает на наличие сходства между биолуминесцентными системами у представителей родов *Orfelia* и *Keroplatus*, однако механизмы излучения света у изученных представителей грибных комаров не идентичны.

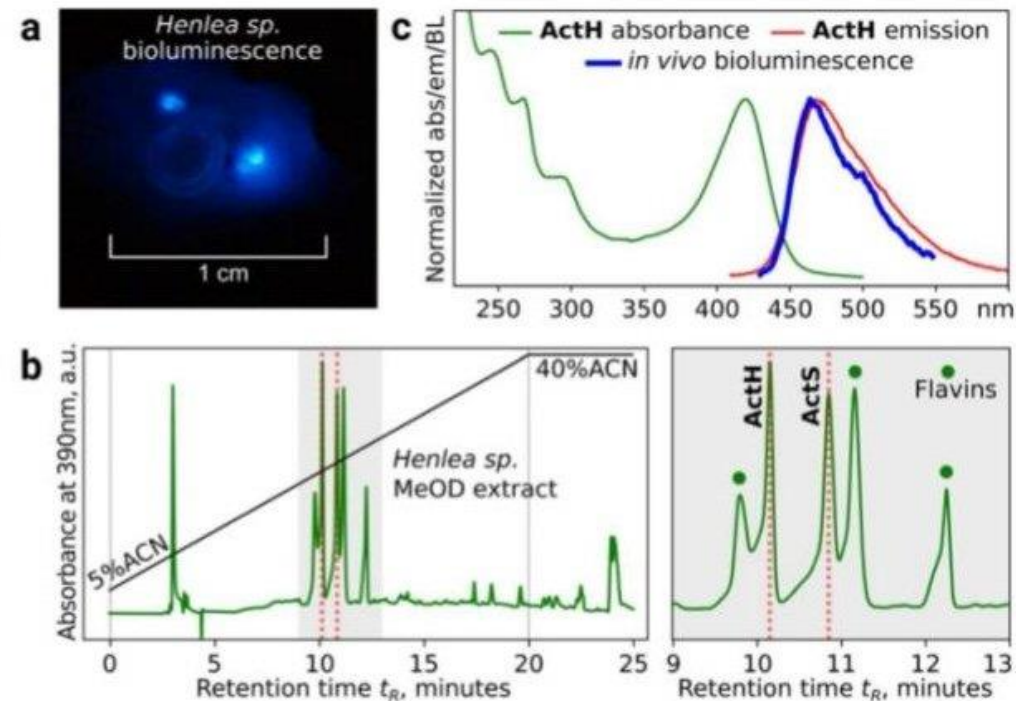
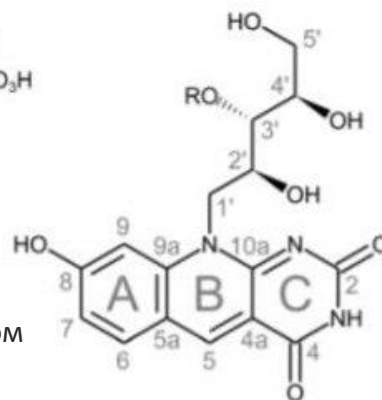


Kotlobay AA et al. (2023) Structure elucidation of *Keroplatus* (Diptera:Keroplattidae) fungus gnat oxyluciferin. *Biochem Biophys Res Commun* (IF=3,1,  $Q_{wos}$ 3, SJR=0,791,  $Q_{sjr}$ 1)

Отдел биомолекулярной химии (И.В. Ямпольский). Лаб. биомолекулярной ЯМР-спектроскопии (Э.В. Бочаров). Лаб. химии метаболических путей (И.В. Ямпольский). Лаборатория биоинформационных методов комбинаторной химии и биологии (Д.Е. Андреев). Группа масс-спектрометрии (Р.Х. Зиганшин)

# ДЕАЗАФЛАВИН ВЫСТУПАЕТ КОФАКТОРОМ, УСИЛИВАЮЩИМ БИОЛЮМИНЕСЦЕНЦИЮ ДОЖДЕВЫХ ЧЕРВЕЙ *HENLEA*

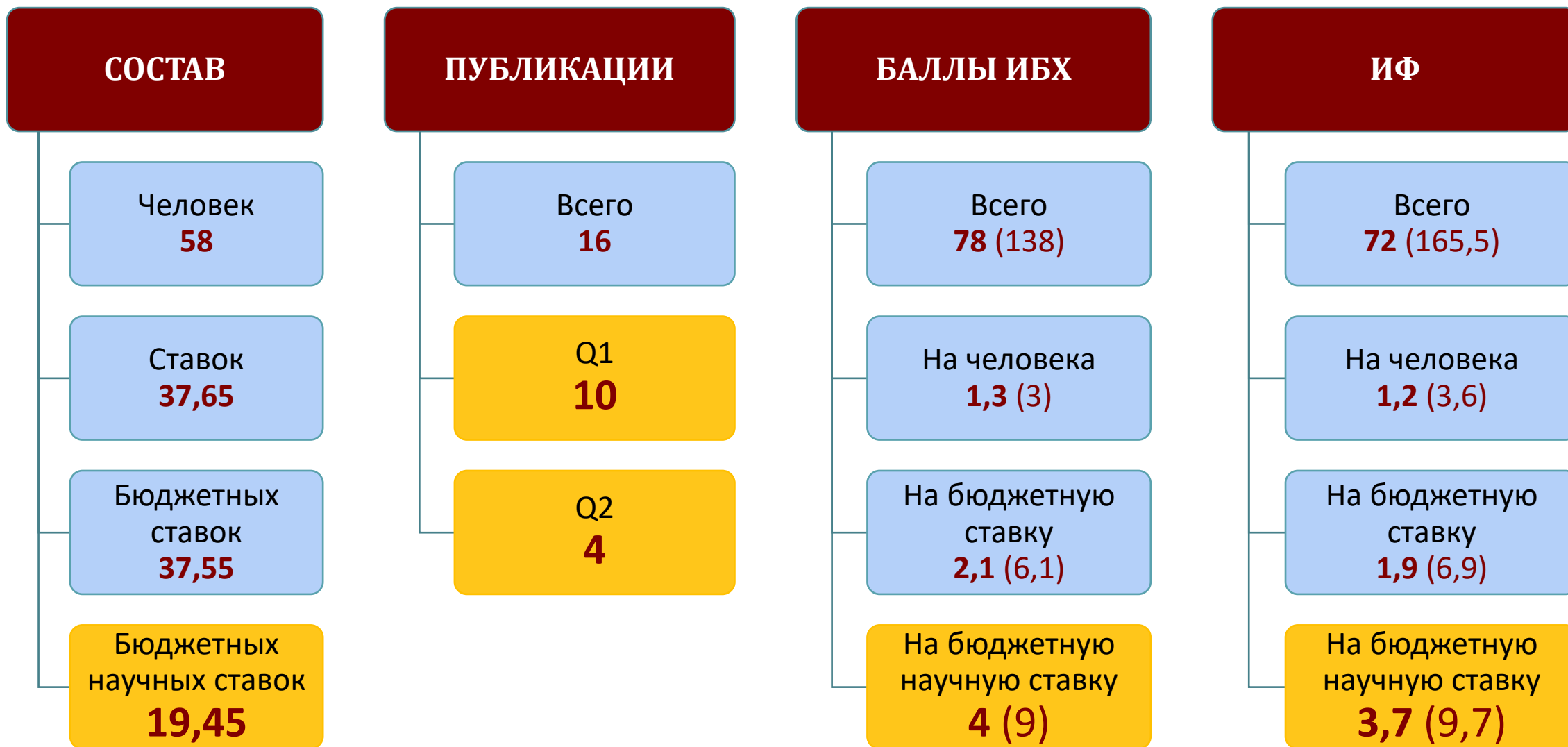
- Сотрудниками ИБХ РАН в коллаборации с коллегами из Института биофизики СО РАН (Красноярск) проведено исследование влияния на биолюминесценцию сибирских дождевых червей *Henlea* sp. двух низкомолекулярных активаторов – ActH и ActS.
- Выявлено, что максимум флуоресценции активаторов совпадает со спектром биолюминесценции, достигающим пика при 464 нм.
- Структуры ActH и ActS были исследованы с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (Orbitrap HRMS) с глубоким фрагментированием и методом ядерного магнитного резонанса 1D/2D с криопробами.
- Оказалось, что ActH представляет собой аналог рибофлавина, аналогичный кофактору F0 архей – 7,8-диметил-8-гидрокси-5-дезарибофлавин.
- ActS был определен как новое соединение, представляющее собой производное ActH, сульфатированное по гидроксигруппе 3'-рибита.ла.
- Была разработана и реализована новая стратегия синтеза ActH.
- Синтетический ActH был идентичен естественному и активировал биолюминесценцию *Henlea* sp.
- Мы предполагаем, что ActH и новый сульфатированный дезарибофлавин – ActS – либо излучают свет при биолюминесценции *Henlea* sp., либо принимают донор(ы) гидрида при окислении люциферина.



1. Petushkov VN et al. (2022) Deazaflavin cofactor boosts earthworms *Henlea* bioluminescence. *Org Biomol Chem* (IF=3.2,  $Q_{wos}1$ , SJR=0.779,  $Q_{sjr}1$ )



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







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

ИФ 63,3

Лаборатория молекулярной биофизики  
*В.А. Олейников*

ИФ 33,1

Лаборатория полимеров для биологии  
*А.Н. Генералова*

ИФ 32

Лаборатория биомедицинских материалов  
*Е.А. Марквичева*

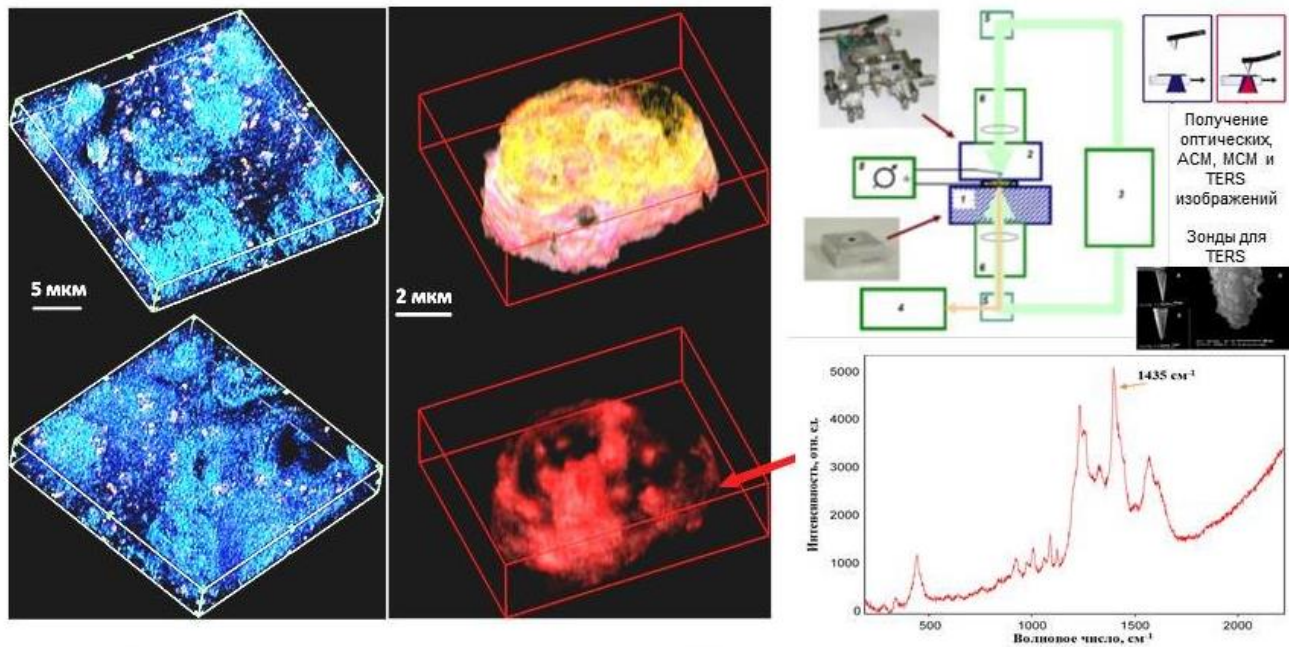
ИФ 28,6

Лаборатория иммунохимии  
*А.Ф. Бровко*

ИФ 4,8

Группа молекулярной экологии  
*О.Е. Трубецкая*

# ВИЗУАЛИЗАЦИЯ 3-D УЛЬТРАСТРУКТУРНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ КОРРЕЛЯТИВНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ОПТИКО-ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ (ОЗНТ)



- Разработан новый подход к трехмерному ультраструктурному анализу распределений магнитных наночастиц (МНЧ) и противоопухолевого препарата доксорубицина в опухолевых тканях, основанный на использовании коррелятивной ОЗНТ. 3-D реконструкция распределений МНЧ и особенностей наноструктуры исследуемых тканей позволила выполнить количественную оценку параметров трехмерных распределений Si-Fe МНЧ введенных внутривенно и интратуморально в образцы опухолевых тканей меланомы мыши B16/F1.
- Коррелятивный анализ ультраструктуры клеток (3D-ACM)\* и наномасштабного распределения введенного доксорубицина (3D-TERS)\*\* - рамановская спектроскопия с усилением на острие) в исследуемых клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 позволил выявить особенности проникновения и накопления препаратов в клетках.
- Разработанная технология с использованием принципов сканирующей ОЗНТ применима для исследования особенностей распределений различных флуоресцентных, плазмонных или магнитных нанопрепаратов в клетках и тканях.

## Наномасштабное картирование внутриклеточного 3D распределения магнитных наночастиц и доксорубицина, загруженного с использованием наноносителей в клетки линии НСТ.

Слева: магнитные Si-Fe наночастицы в клетках показаны оранжевым. Изображения до (сверху) и после (снизу) гипотермии. Справа: 3D-ACM изображение клетки (верхняя панель) и спектральное 3D-TERS-картирование доксорубицина в полосе 1435 см<sup>-1</sup> (нижняя панель).

### DOKLADY BIOLOGICAL SCIENCES

Agapova OI et al. (2023) Correlative fluorescent scanning probe nanotomography used to study the intracellular distribution of doxorubicin in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells.

*Dokl Biol Sci* (IF=0,  $Q_{wos}$ 0, SJR=0,216,  $Q_{sjr}$ 3)

### TECHNICAL PHYSICS LETTERS

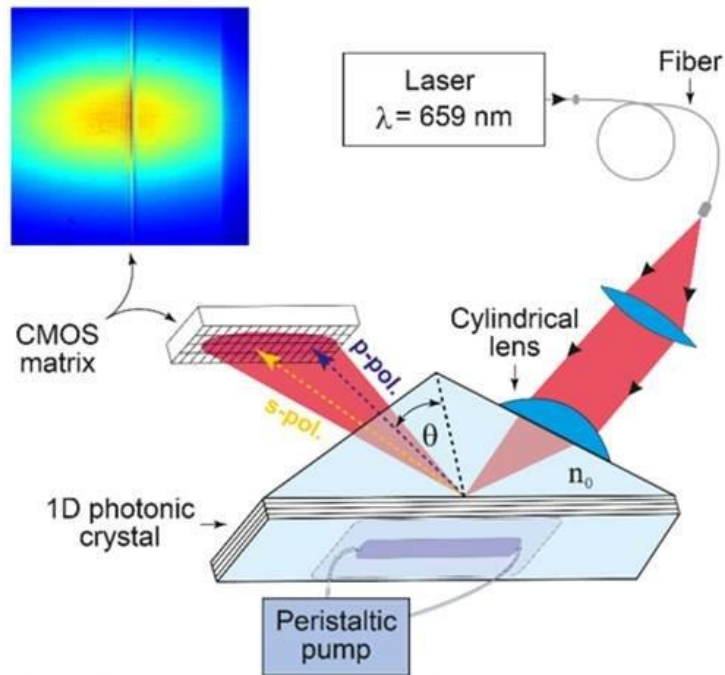
Mochalov KE et al. (2020) High-Performance, Reproducible Tip-Enhanced Raman Scattering Probes. *Tech Phys Lett+* (IF=0,6,  $Q_{wos}$ 4, SJR=0,256,  $Q_{sjr}$ 3)

### DOKLADY BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS

Agapova OI et al. (2022) Investigation of the distribution of magnetic nanoparticles in tumor tissues by the method of scanning magnetic force nanotomography.

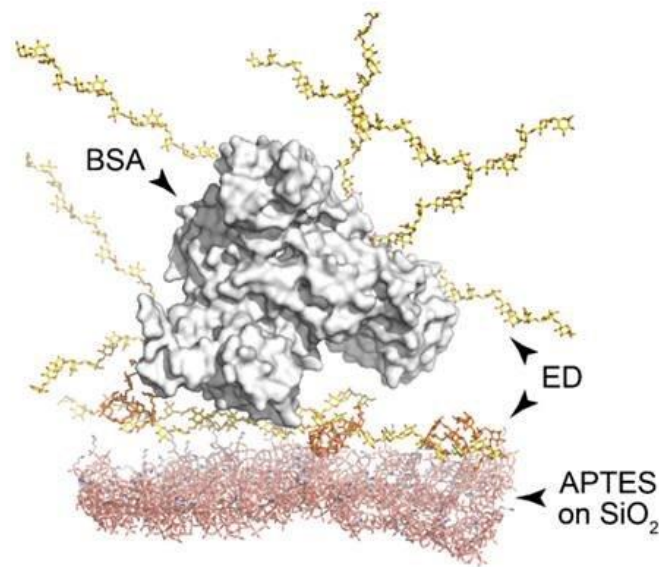
*Dokl Biochem Biophys* (IF=0,8,  $Q_{wos}$ 4, SJR=0,197,  $Q_{sjr}$ 3)

# ЭФФЕКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ ФОТОННЫХ КРИСТАЛЛОВ ДЛЯ ОПТИЧЕСКИХ БЕЗМАРКЕРНЫХ БИОСЕНСОРОВ



## Схема биосенсора на основе фотонного кристалла

Луч лазера фокусируется цилиндрической линзой таким образом, что угол возбуждения одной s-поляризованной поверхностной моды фотонного кристалла (1D ФК) и угол полного внутреннего отражения (p-поляризация) содержатся в угле сходимости луча. Отраженный угловой профиль (цветная вставка) регистрируется комплементарной CMOS матрицей



## Схема сорбции биомолекул на поверхности фотонного кристалла

Силианированная поверхность оксида кремния - APTES (внизу, красная);  
 слой декстрана с поверхностными эпокси группами - ED (желтый);  
 молекула БСА - BSA (белая).

- Совместно с Центром технологий и микрофабрикации ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России и НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора разработаны функциональные покрытия для фотонных кристаллов (ФК) - чувствительной поверхности оптических безмаркерных биосенсоров на основе производных декстрана.
- Осаждение и сорбцию биомолекул, а также факт биомолекулярных взаимодействий выявляют путем анализа изменения параметров распространения оптических мод на чувствительной поверхности биосенсора.
- Метод позволяет измерять молекулярные и клеточные аффинные взаимодействия в реальном времени путем независимой регистрации значений угла полного внутреннего отражения и угла возбуждения поверхностной волны на поверхности фотонного кристалла.
- Сорбционная способность разработанных покрытий – трехмерных полимерных матриц - продемонстрированы с использованием бычьего сывороточного альбумина (БСА) в качестве модельного белка, и низкомолекулярных биомолекул, таких как олигонуклеотиды, которая сопоставлена с сорбционной способностью контрольного чипа с планарной поверхностью.
- Использование разработанных покрытий для модификации чувствительного слоя позволило повысить чувствительность биосенсора, и изучать процесс связывания биомолекул в режиме реального времени.

## Biopolymers

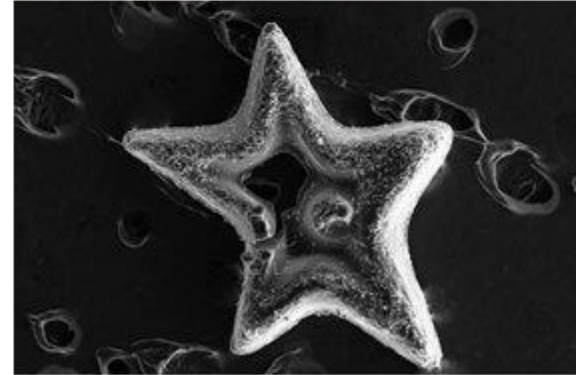
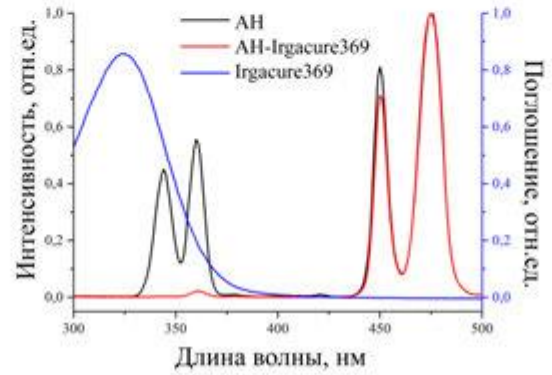
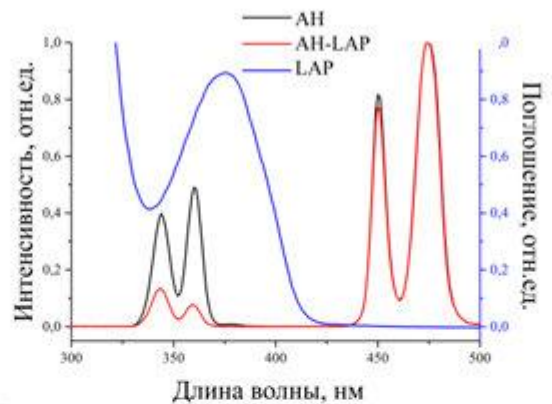
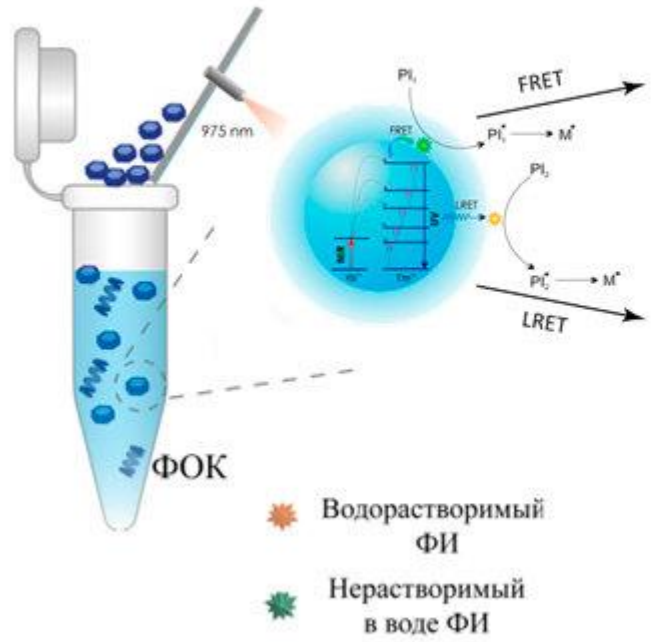
Sizova S et al. (2022) The elaboration of effective coatings for photonic crystal chips in optical biosensors. *Polymers (Basel)* (IF=5,0,  $Q_{wos}$ =1, SJR=0,72,  $Q_{sjr}$ =1)

## Biopolymers

Shakurov R et al. (2023) Dendrimer-based coatings on a photonic crystal surface for ultra-sensitive small molecule detection. *Polymers (Basel)* (IF=5,0,  $Q_{wos}$ =1, SJR=0,72,  $Q_{sjr}$ =1)



# СИСТЕМА НАНОФОТОИНИЦИИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СВЕТА БЛИЖНЕГО ИК-ДИАПАЗОНА СПЕКТРА

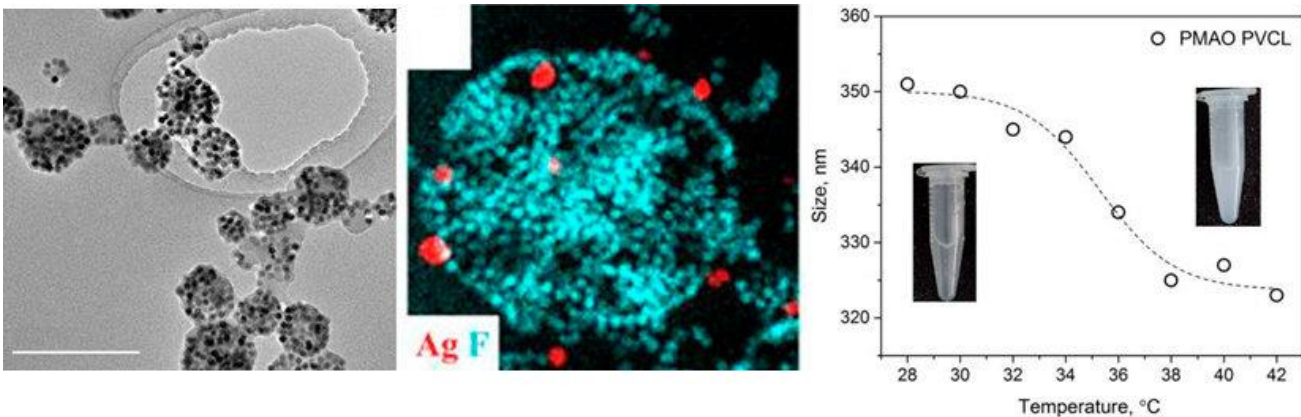


- Совместно с коллегами из ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН была продемонстрирована эффективная стратегия полимеризации фотоотверждаемых композиций с использованием наноициатора, активируемого светом из ближнего ИК-диапазона, на основе апконвертирующих наночастиц (UCNP). UCNPs, преобразующие БИК-излучение в УФ- и видимое, использовали для исследования механизма переноса энергии в паре донор-акцептор с коммерчески доступными фотоинициаторами (LAP и Irgacure 369).
- Было определено влияние механизма передачи энергии на пространственное разрешение получаемых структур, продемонстрировано фотоотверждение как диакрилата полиэтиленгликоля, так и эндогенных биополимеров (желатина и гиалуроновой кислоты).

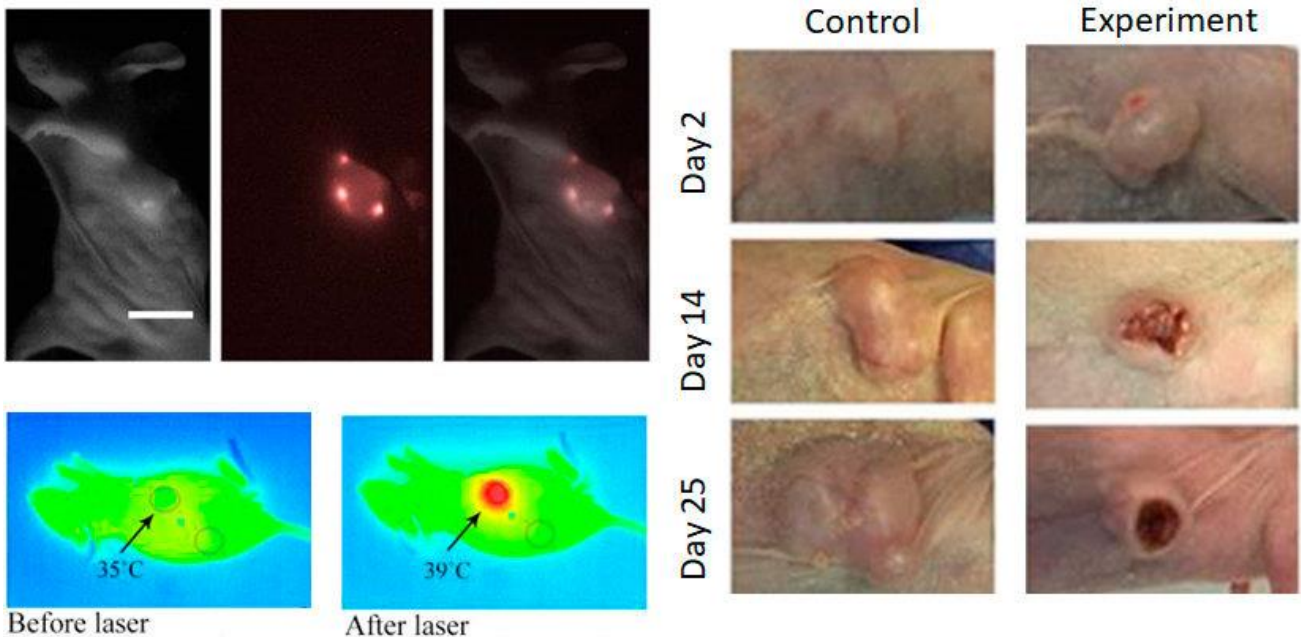
materialstoday  
ADVANCES

Demina PA et al. (2023) Role of energy transfer in a nanoinitiator complex for upconversion-driven polymerization. *Materials Today Advances* (IF=10,0, Q<sub>wos</sub>1, SJR=2,04, Q<sub>sjr</sub>1)

# АПКОНВЕРТИРУЮЩИЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ, ХИМИО- И ФОТОТЕРМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



- Совместно с коллегами из ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН и НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина были разработаны наноконструкции на основе агрегатов полимерных мицелл с апконвертирующими наночастицами (UCNP), наполненные доксорубицином, покрытые термочувствительным полимером (поли-N-винилкапролактамом) и наночастицами серебра.
- Продемонстрировано контролируемое высвобождение лекарственного препарата в ответ на нагрев, а также 5-кратная в сравнении с контролем регрессия ксенотрансплантата рака молочной железы человека SK-BR-3 в результате перитуморального введения и последующего однократного воздействия ИК-излучением.

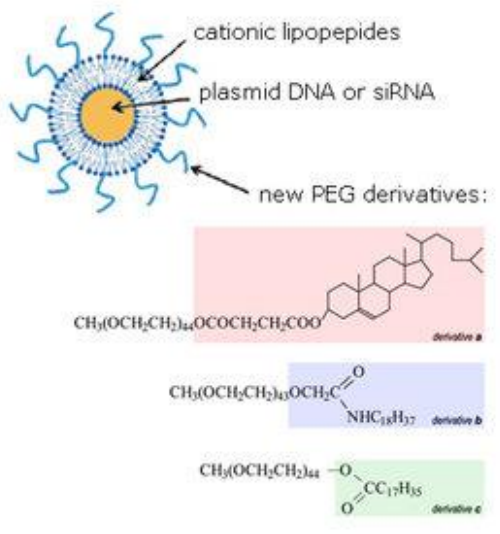


International Journal of  
**Molecular Sciences**

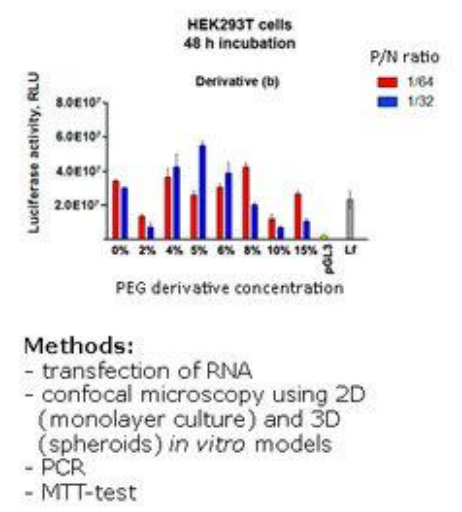
Demina PA et al. (2023) Upconversion nanoparticles intercalated in large polymer micelles for tumor imaging and chemo/photothermal therapy. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,154,  $Q_{sjr}$ 1)

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСФЕКЦИИ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЗАВИСЯТ ОТ ПРОИЗВОДНОГО ПЭГ В КАТИОННЫХ ЛИПОПЛЕКСАХ: ОЦЕНКА В 3D МОДЕЛИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

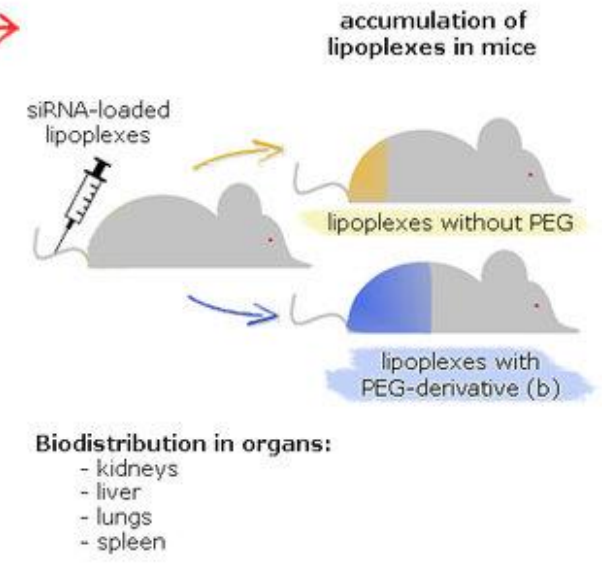
## 1. Preparation of PEGylated cationic liposomes



## 2. *In vitro* selection of lipoplexes with the optimal PEG derivative



## 3. *In vivo* study of lipoplexes



**Journal of Biomedical Materials Research**  
PART B APPLIED BIOMATERIALS

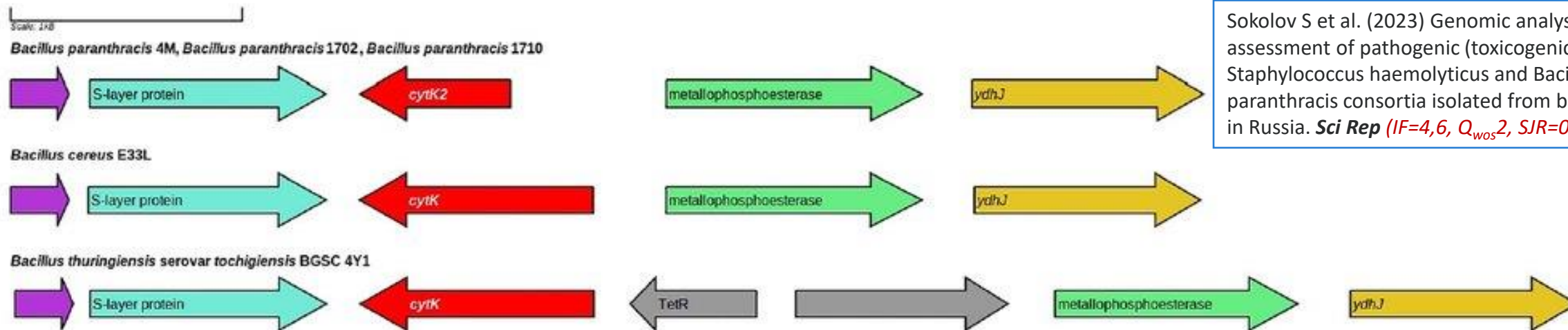
Gileva AM et al. (2023) Transfection efficacy and drug release depends upon the PEG derivative in cationic lipoplexes: Evaluation in 3D *in vitro* model and *in vivo*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* (IF=3,4,  $Q_{wos}$ 3,  $SJR=0,554$ ,  $Q_{sjr}$ 2)

- В лаборатории биомедицинских материалов совместно с коллегами из других институтов была изучена эффективность трансфекции и высвобождения лекарств из катионных липосом и липоплексов в зависимости от типа ПЭГ-производного в 2D и 3D моделях *in vitro*, а также в модели на мышах *in vivo*. В наночастицы на основе OrnOrnGlu(C16H33)2 липопептидов были загружены ДНК плазмидой (pGL3) или siRNA (50-UTR фрагмент вируса гепатита С), а эффективность трансфекции с использованием таких наносистем была изучена с помощью люциферазного теста или ПЦР, соответственно.
- Липоплексы с ДНК плазмидой, содержащие ПЭГ-производное b (6 mol % ПЭГ), были выбраны в качестве оптимальных наночастиц для экспериментов *in vivo*. Изучение биораспределения показало, что ПЭГ-липopleксы элиминировались из потока крови значительно медленнее, чем немодифицированные наночастицы.
- Таким образом, использование липоплексов с оптимальным ПЭГ-производным b позволило улучшить эффективность трансфекции и обеспечить пролонгированное высвобождение лекарства, а разработанный подход является перспективным для создания новых препаратов на основе siRNA.



## SCIENTIFIC REPORTS

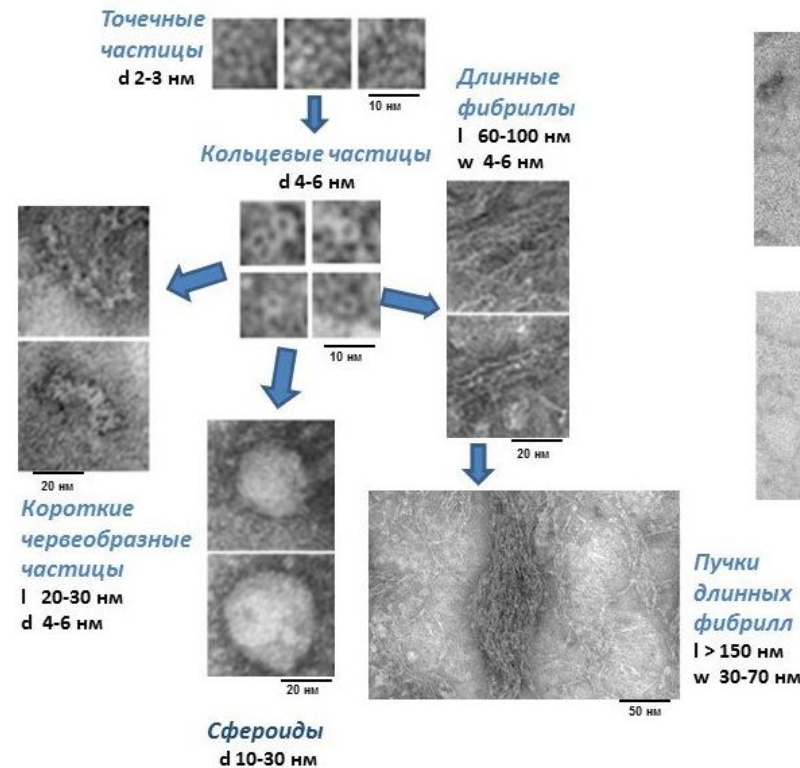
Sokolov S et al. (2023) Genomic analysis and assessment of pathogenic (toxicogenic) potential of *Staphylococcus haemolyticus* and *Bacillus paranthracis* consortia isolated from bovine mastitis in Russia. *Sci Rep* (IF=4,6,  $Q_{wos}2$ , SJR=0,973,  $Q_{sjr}1$ )



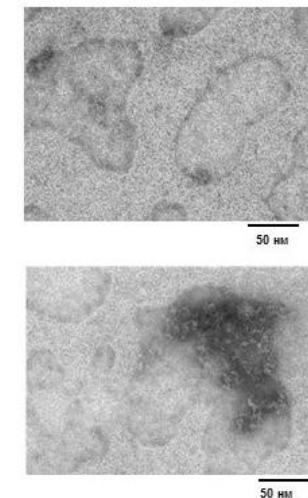
- Три устойчивых микробных консорциума, каждый состоящий из штаммов *B. paranthracis* и *S. haemolyticus*, были выделены из молока больных маститом коров в трех географически удаленных регионах России. Состав консорциумов стабильно сохранялся при многократных пересевах на культуральные среды.
- Технологией мегасеквенирования отобранных образцов с последующим анализом генов, способных участвовать в как процессах патогенеза, так и в преодолении иммунного ответа макроорганизма, показано:
  - стабильность может обеспечивается структурой биопленки сообщества;
  - вирулентность консорциума зависит от штаммов *B. paranthracis*;
  - выявлен ряд мутаций, не исключено, что мутация в гене *cytK* у бацилл влияет на способность консорциума вызывать мастит у коров.

- Выявление внешних морфологических различий между гуминовыми кислотами (ГК) различного генезиса может стать поворотным моментом в понимании их экологических свойств и структурной организации.
- В настоящей работе впервые использован инновационный подход, заключающийся в первоначальном разделении препарата почвенной ГК на стабильные электрофоретические фракции, различающиеся по ряду физико-химических параметров и химическому составу, с последующим морфологическим анализом образцов методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с негативным контрастированием препаратов водным раствором уранилацетата.
- ПЭМ впервые выявила два типа (пути) формирования наночастиц ГК, основанные на:
  - I – агрегации базовых блоков – точечных частиц ( $d$  2-3 нм) в мелкие кольцевые частицы ( $d$  4-6 нм), которые в свою очередь являются строительными блоками более крупных морфологических структур (сфероидов, червеобразных частиц, длинных фибрилл и их пучков);
  - II – ассоциации длинных (C10-C30) амфифильных линейных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в каплевидные везикулярные образования.
- Данное исследование дает представление о структурной организации почвенных наночастиц гуминовых кислот в виде супрамолекулярных (надмолекулярных) ассоциатов низкомолекулярных компонентов.

## I Наночастицы ГК, образованные агрегацией точечных частиц ( $d$ 2-3 нм)



## II Наночастицы ГК, образованные C10-C30 жирными кислотами

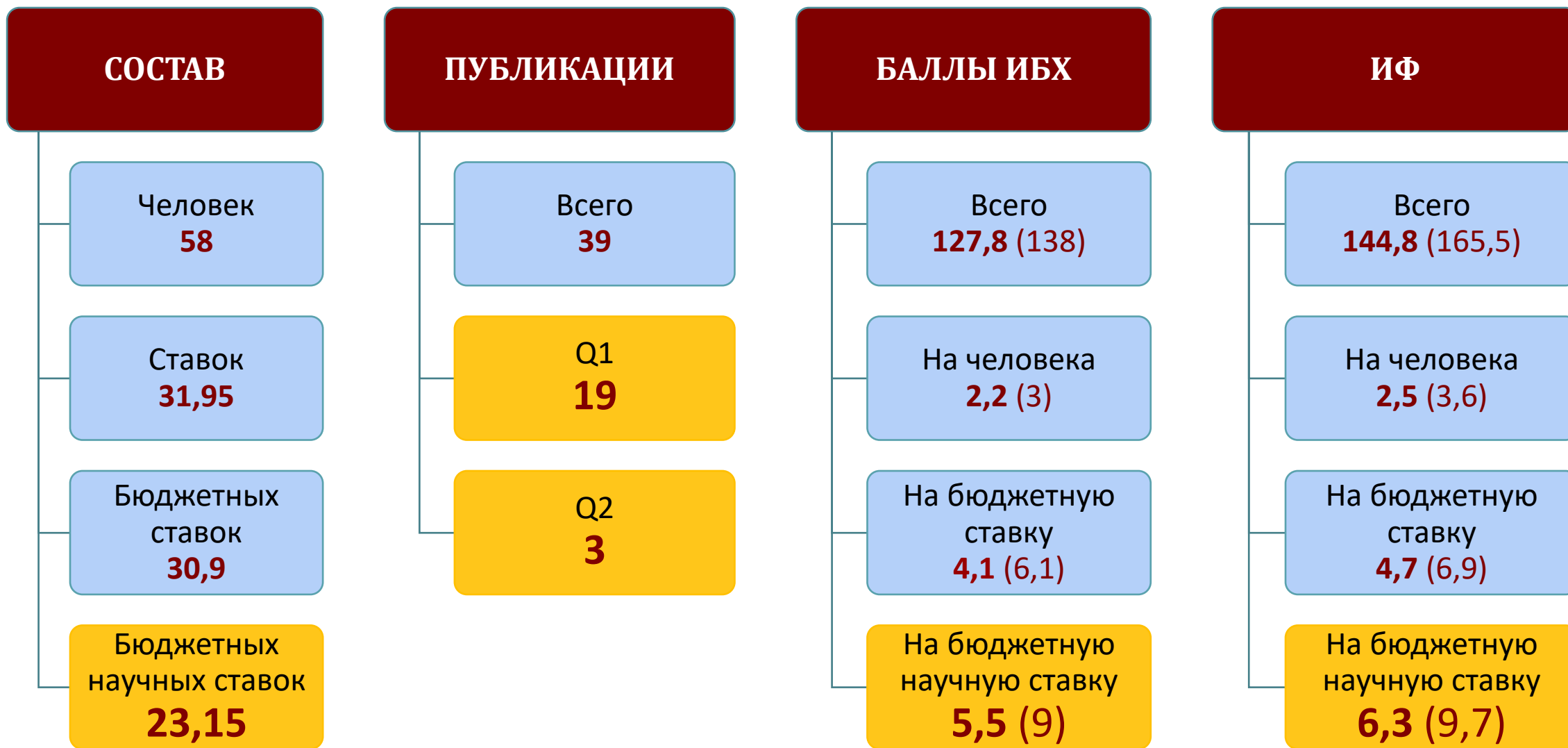


**Каплевидные везикулярные образования**  
 $l$  70-150 нм  
 $w$  30-80 нм

$d$  - диаметр  
 $l$  - длина  
 $w$  - ширина



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







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

ИФ 152,7

- Лаборатория методов иммуносеквенирования  
*Д.М. Чудаков*

ИФ 118

- Лаборатория сравнительной и функциональной геномики  
*Ю.Б. Лебедев*

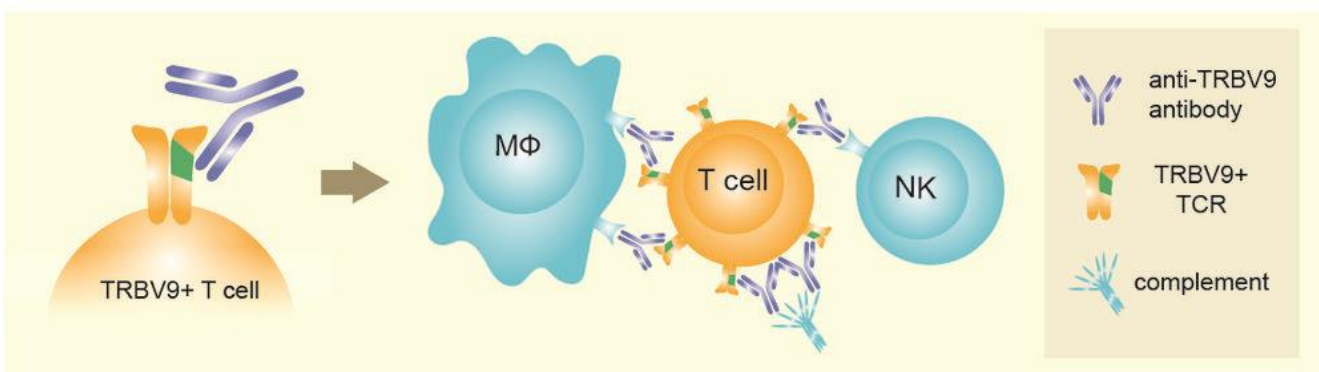
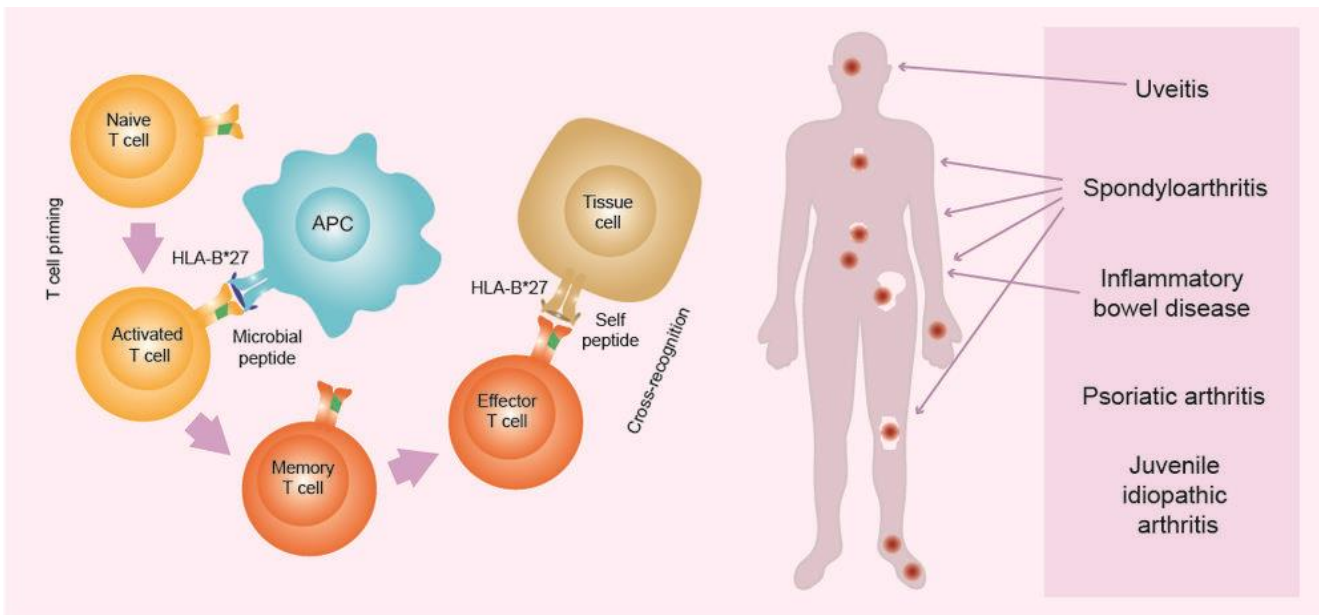
ИФ 102,6

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

ИФ 16,1

- Группа алгоритмов иммуносеквенирования  
*М.А. Шугай*

# НАПРАВЛЕННАЯ ДЕПЛЕЦИЯ TRBV9+ Т-КЛЕТОК КАК ИММУНОТЕРАПИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА



В предыдущих работах мы идентифицировали TRBV9-содержащий мотив Т-клеточных рецепторов, ассоциированный с патогенезом анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и острого увеита, а также HLA-B\*27-презентированные бактериальные и селф-эпитопы.

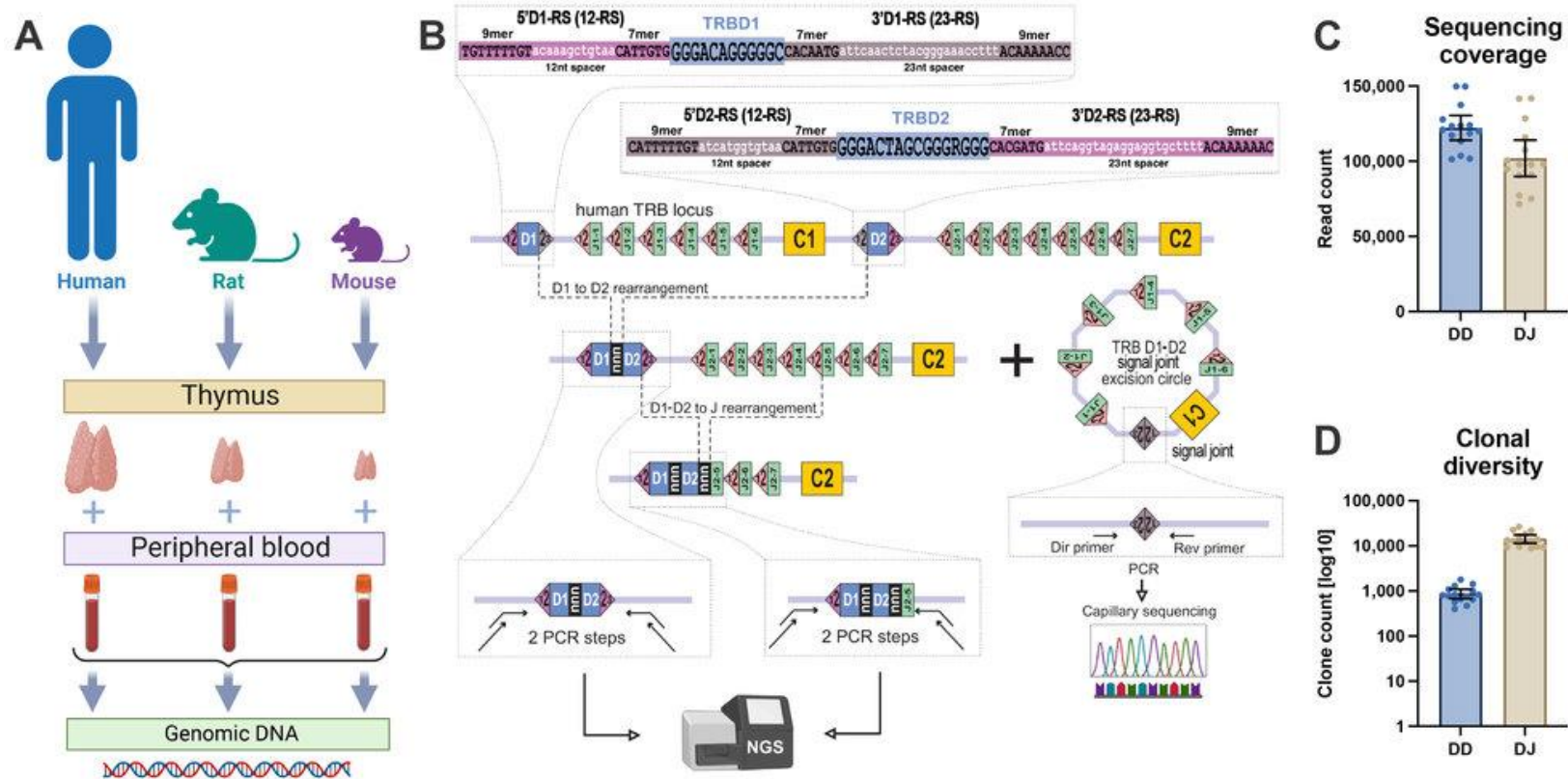
- Здесь мы описываем доклинические испытания цитотоксических антител против TRBV9 на моделях приматов. Мы также описываем первую в мире анти-TRBV9 терапию анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Пациент достиг ремиссии в течение 3 месяцев и прекратил терапию анти-ФНО после 5 лет непрерывного применения. Полная ремиссия сохраняется в течение 4 лет, при этом ежегодно вводятся три дозы анти-TRBV9. Мы также наблюдаем значительное улучшение показателей индекса подвижности (BASMI).
- Описанный случай представляет собой первую в истории терапию аутоиммунного заболевания путем избирательной деплеции TRBV-подгруппы Т-лимфоцитов.
- Терапия анти-TRBV9 потенциально может быть применима при других спондилоартропатиях, ассоциированных HLA-B\*27.
- В целом, такое таргетированное устранение основной причины заболевания без системной иммуносупрессии может представлять собой новое поколение безопасных и эффективных методов лечения аутоиммунных заболеваний.

**nature medicine**

Britanova OV et al. (2023) Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med* (IF=82,9,  $Q_{wos}1$ , SJR=24,687,  $Q_{sjr}1$ )

# НОВЫЙ ТИП БИМОДАЛЬНОЙ TRBD1-TRBD2 ПЕРЕГРУППИРОВКИ И ЕЕ ВКЛАД В КОМБИНАТОРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПРОДУКТОВ V(D)J РЕКОМБИНАЦИИ

- Открыт новый тип структуры бета цепей Т-клеточных рецепторов (TRB), образуемый при рекомбинации D1-to-D2.
- Мы обнаружили бимодальное распределение соединений DD в составе зрелых генов TRB, указывающее на наличие двух активных сайтов рекомбинации, использование которых приводит к длинным или коротким перегруппировкам D-D области TRB локуса.
- Длинные TRB D-D перестройки реализуются в слиянии D1-D2 сегментов, которые войдут в состав зрелого TRB гена.
- Короткие приводят к элиминации D1-D2 участка из хромосомы. Оба типа D-D перестроек увеличивают комбинаторное разнообразие зрелых TRB генов.
- За короткими перегруппировками DD может следовать прямая рекомбинация V-to-J2.
- Длинные реаранжировки D-D могут далее рекомбинировать с генами J2 и V, образуя частичную реаранжировку D1-D2-J2, а затем полную реаранжировку V-D1-D2-J2.
- Мы показали, что зрелые TRB гены со структурой V-D1-D2-J2 присутствуют и экспрессируются в тысячах клонов Т-клеток памяти человека.
- Такие клоны обладают антигенной специфичностью и активно участвуют в развитии иммунного ответа.



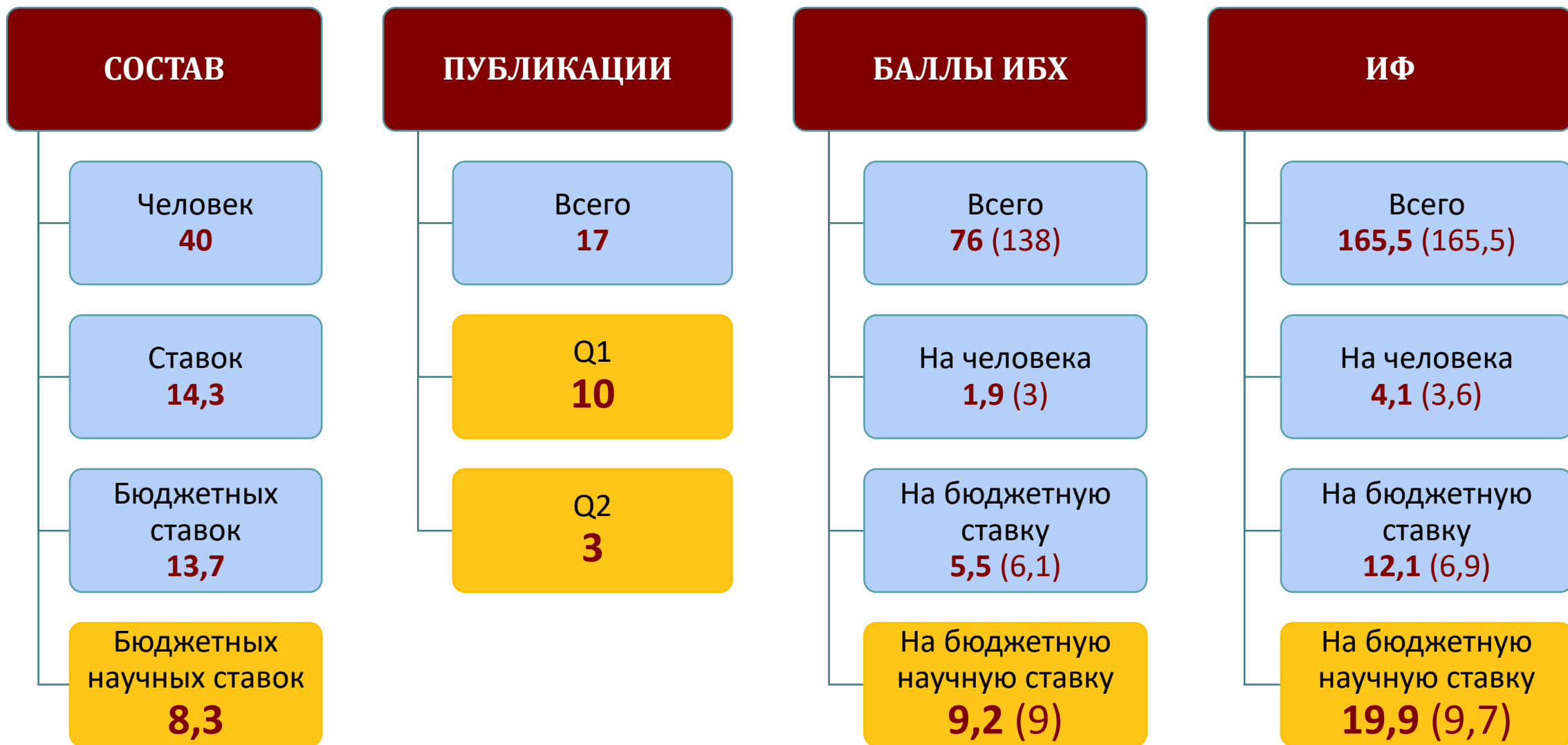
frontiers  
in Immunology

Smirnova AO et al. (2023) Novel bimodal TRBD1-TRBD2 rearrangements with dual or absent D-region contribute to TRB V-(D)-J combinatorial diversity. *Front Immunol* (IF=7,3,  $Q_{wos}$ 1, SJR=2,022,  $Q_{sjr}$ 1)





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





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

ИФ 84,3

Лаборатория молекулярной онкологии  
*О.А. Донцова*

ИФ 73,9

Лаборатория молекулярного дизайна и синтеза  
*В.А. Коршун*

ИФ 16,6

Лаборатория молекулярной вирусологии  
*Ю.П. Рубцов*

ИФ 34,7

Лаборатория мембранных и биоэнергетических систем  
*М.И. Шахпаронов*

ИФ 71,6

Лаборатория биоинформационных методов комбинаторной химии  
*Д.Е. Андреев*

ИФ 67,2

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

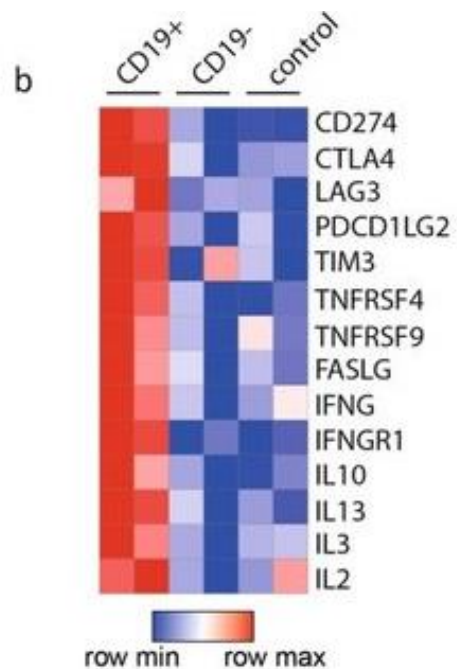
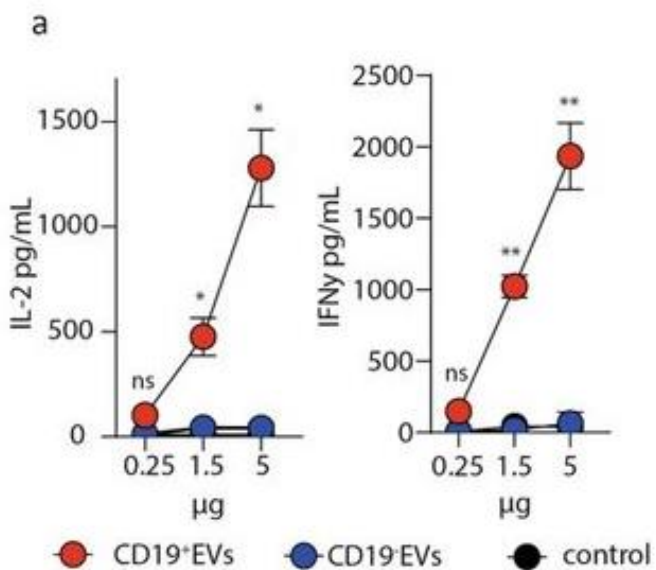
ИФ 0

Группа технологии редактирования геномов  
*О.С. Мушарова*

ИФ 25,6

Группа химии природных соединений  
*А.А. Михайлов*

# CAR-ТРОПНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ НЕСУТ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИГЕНЫ И МОДУЛИРУЮТ ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ CAR-T-КЛЕТОК



Внеклеточные везикулы опухолевого происхождения (EV) вносят активный вклад в метастазирование и иммуносупрессию в микроокружении опухоли. По крайней мере, некоторые из EV несут поверхностные молекулы опухоли, такие как опухолеассоциированные антигены (ТАА) и/или ингибиторы контрольных точек, и потенциально могут взаимодействовать с Т-клетками или CAR-T-клетками. При контакте с Т-клетками EV могут изменить их фенотип и функции, запуская передачу сигналов через TCR или CAR.

- Мы предполагаем, что EV, обладающие ТАА на поверхности, вероятно, будут взаимодействовать с Т-клетками CAR, которые могут распознавать и связывать соответствующие ТАА. Это взаимодействие между EV и CAR Т-клетками может изменить результат иммунотерапии рака на основе CAR Т, поскольку оно должно влиять на CAR Т-клетки. Кроме того, EV могут служить адьювантами и антигенными компонентами противоопухолевых вакцин.
- Были получены EV из линии клеток-предшественников лейкоза В-клеток (pre-B ALL) Nalm-6 и продемонстрировано, что распознавание и связывание CD19+ EV с Т-клетками CD19-CAR сильно зависит от присутствия антигена CD19. CD19+EV индуцируют секрецию провоспалительных цитокинов (IL-2 и IFN-γ) и усиливают транскрипцию генов, связанных с активацией (IFNG, IFNGR1, FASLG, IL2) в Т-клетках CD19-CAR.
- Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF4 и TNFRSF9) и маркеры истощения Т-клеток (CTLA4, LAG3, TIM3 и PDCD1LG2) также активировались в Т-клетках CD19-CAR после инкубации с CD19+EV.
- Длительное культивирование CD19+ или PD-L1+EV с CD19-CAR Т-клетками приводило к усилению терминальной дифференцировки и функциональному истощению в соответствии с повышенной экспрессией PD-1, TIGIT, CD57.
- Таким образом, наши результаты показывают, что хроническое воздействие CD19+EV на CD19-CAR Т-клетки опосредует активацию и системное истощение антигенспецифическим образом, и этот негативный эффект сопровождается нарушением цитотоксической активности *in vitro*.

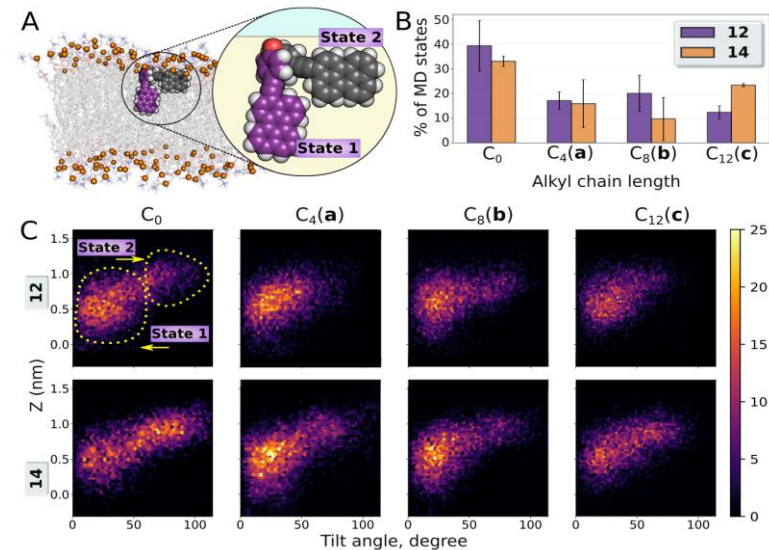
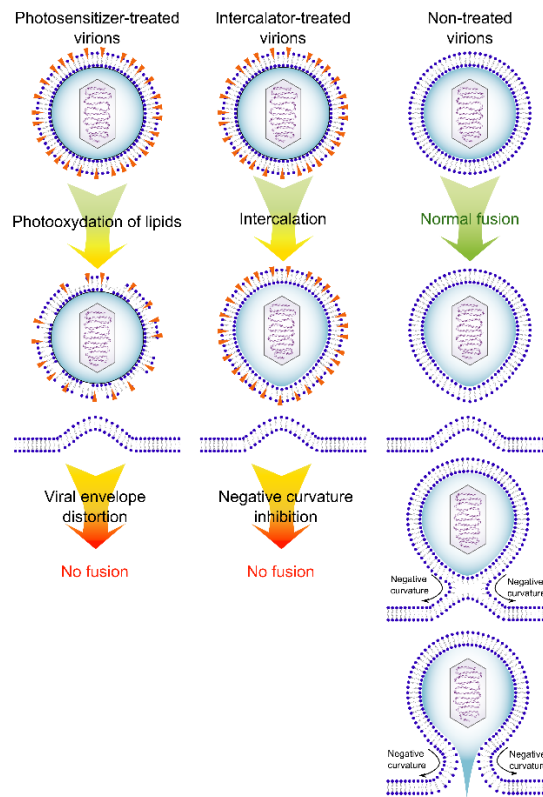
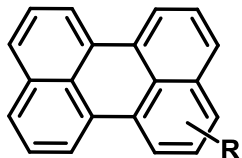
## SCIENTIFIC REPORTS

Ukrainskaya VM et al. (2023) CAR-tropic extracellular vesicles carry tumor-associated antigens and modulate CAR T cell functionality. *Sci Rep* (IF=4,6,  $Q_{wos}2$ , SJR=0,973,  $Q_{sjr}1$ )





Получена серия амфипатических соединений на основе перилена



Исследовано поведение полученных соединений в модельных мембранах методами молекулярной динамики

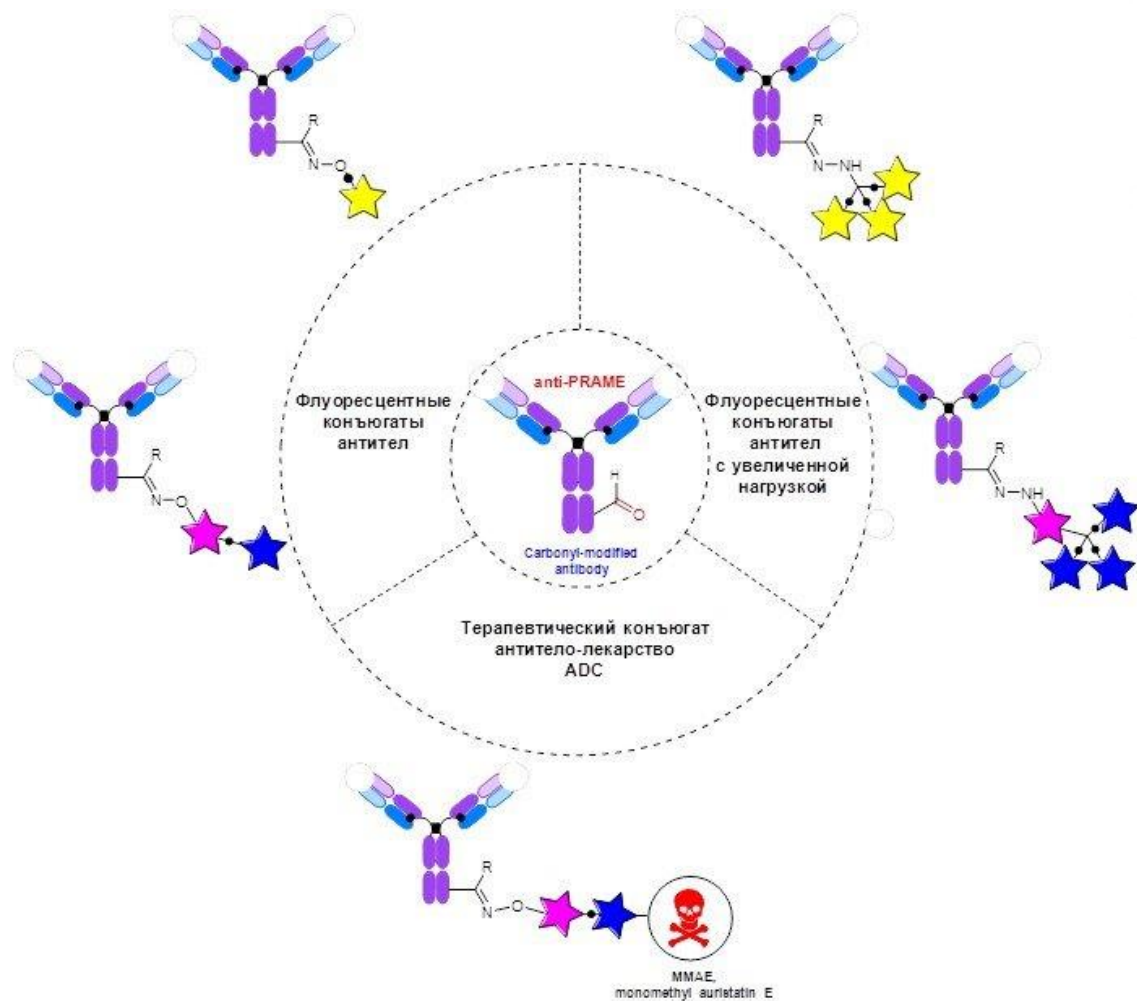


Показана высокая активность против оболочечных вирусов и доказан фотосенсибилизационный механизм



1. Mariewskaya KA et al. (2023) Near-infrared dyes: Towards broad-spectrum antivirals. *Int J Mol Sci* (IF=5,6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,154, Q<sub>sjr</sub>1)
2. Chistov AA et al. (2023) 5-(Perylene-3-ylethynyl)uracil as an antiviral scaffold: Potent suppression of enveloped virus reproduction by 3-methyl derivatives *in vitro*. *Antiviral Res* (IF=7,6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,701, Q<sub>sjr</sub>1)
3. Mikhnovets IE et al. (2023) Alkyl derivatives of perylene photosensitizing antivirals: Towards understanding the influence of lipophilicity. *Int J Mol Sci* (IF=5,6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,154, Q<sub>sjr</sub>1)
4. Mariewskaya KA et al. (2023) Membrane-targeting peryleneethynylphenols inactivate medically important coronaviruses via the singlet oxygen photogeneration mechanism. *Molecules* (IF=4,6, Q<sub>wos</sub>2, SJR=0,704, Q<sub>sjr</sub>1)
5. Straková P et al. (2023) Antiviral activity of singlet oxygen-photogenerating perylene compounds against SARS-CoV-2: Interaction with the viral envelope and photodynamic virion inactivation. *Virus Res* (IF=5,0, Q<sub>wos</sub>2, SJR=1,034, Q<sub>sjr</sub>2)

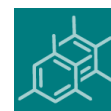
# САЙТ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ АНТИТЕЛ С ПОМОЩЬЮ ОКСИМНОГО ЛИГИРОВАНИЯ: ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ИММУНОКОНЪЮГАТЫ



- ✓ Проведен систематический обзор литературы и обобщение методов получения карбонилсодержащих антител, их особенностей, достоинств и недостатков.
- ✓ Предложена методика синтеза сайт-специфических конъюгатов антитело-краситель с высокой степенью мечения без потери аффинности.
- ✓ Получен первый пример конъюгата антитело-лекарство, нацеленного на PRAME, с активностью против PRAME-экспрессирующей раковой клеточной линии *in vitro*



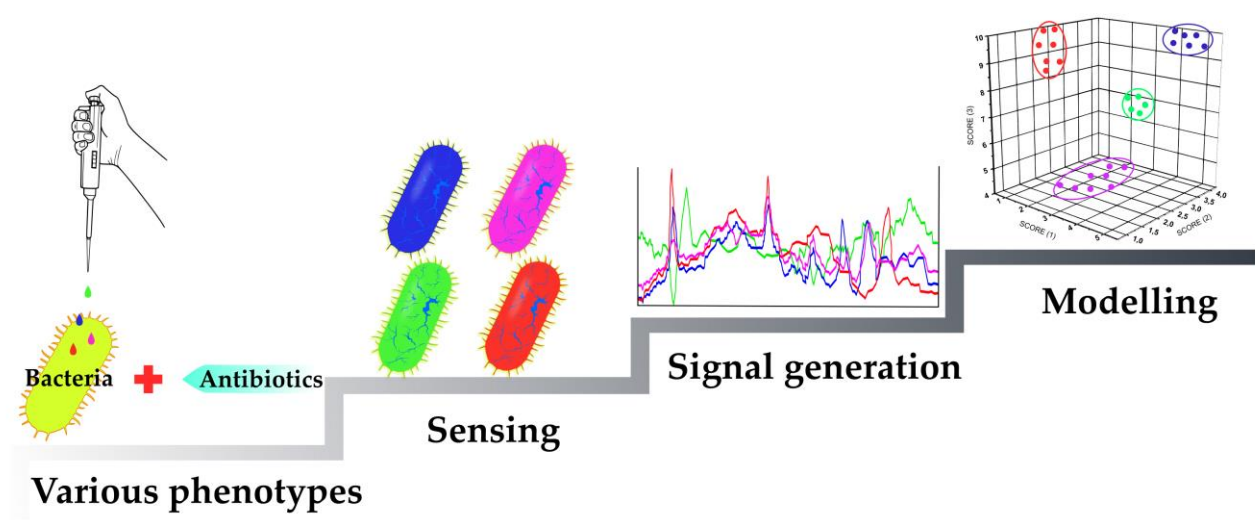
International Journal of  
**Molecular Sciences**



**molecules**

1. Sapozhnikova KA et al. (2023) Aminoxy click modification of a periodate-oxidized immunoglobulin G: A General approach to antibody–drug conjugates with dye-mediated expeditious stoichiometry control. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,154,  $Q_{sjr}$ 1)
2. Sapozhnikova KA et al. (2023) Branched linkers for site-specific fluorescent labeling of antibodies. *Molecules* (IF=4,6,  $Q_{wos}$ 2, SJR=0,704,  $Q_{sjr}$ 1)
3. Gulyak EL et al. (2023) Introduction of carbonyl groups into antibodies. *Molecules* (IF=4,6,  $Q_{wos}$ 2, SJR=0,704,  $Q_{sjr}$ 1)

# СИСТЕМАТИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ПОИСКУ И ИЗУЧЕНИЮ МЕХАНИЗМА ПРИРОДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

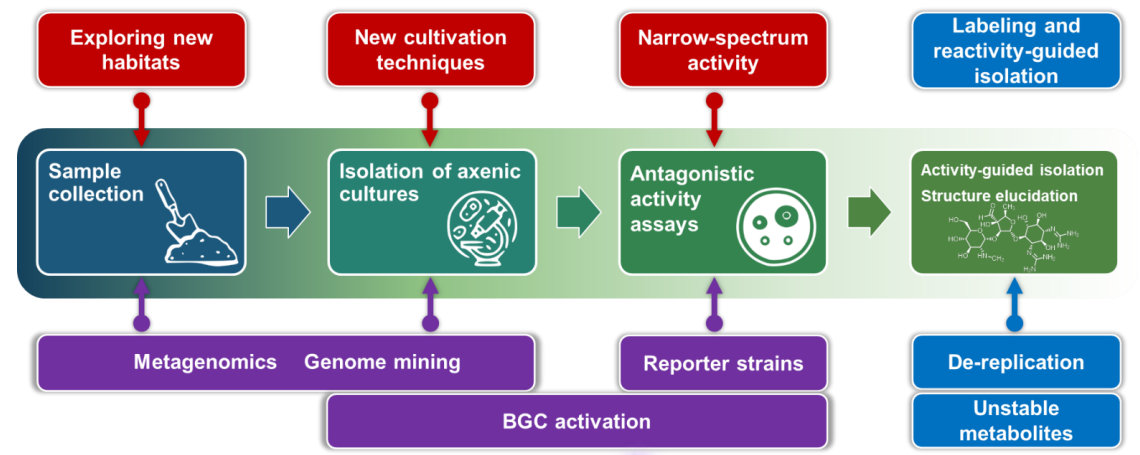


Исследованы перспективы фенотипического исследования механизмов действия антимикробных препаратов

**antibiotics**

**life**

1. Baranova AA et al. (2023) Sensing of antibiotic–bacteria interactions. *Antibiotics (Basel)* (IF=4,8,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=0,792$ ,  $Q_{sjr}1$ )
2. Baranova AA et al. (2023) Modern trends in natural antibiotic discovery. *Life (Basel)* (IF=3,2,  $Q_{wos}2$ ,  $SJR=0,634$ ,  $Q_{sjr}2$ )



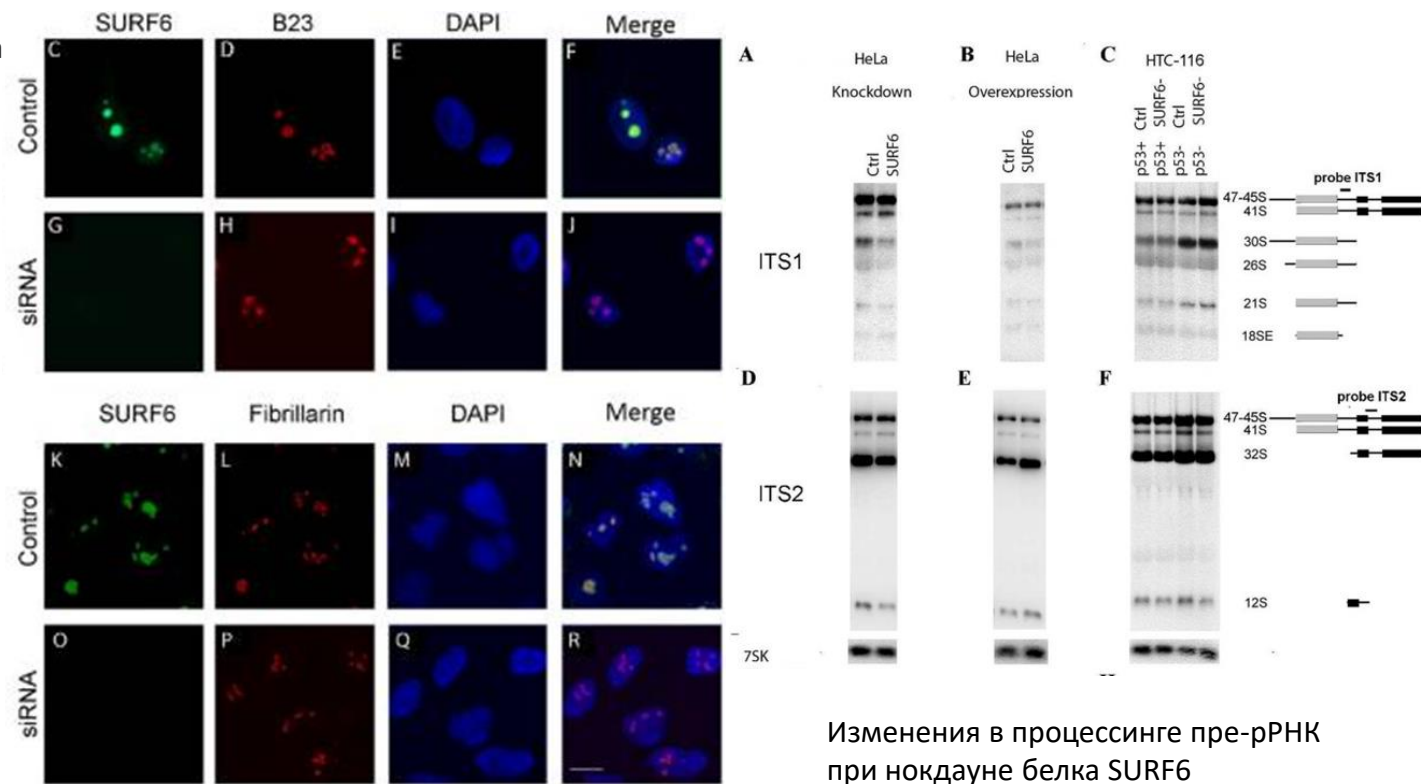
Обобщены современные подходы к поиску новых антибиотиков



# ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ЯДРЫШКОВЫЙ БЕЛОК SURF6/RRP14 УЧАСТВУЕТ В РАННИХ ЭТАПАХ ПРОЦЕССИНГА пре-рРНК

Биогенез рибосом требует строго контролируемой транскрипции и процессинга пре-рРНК, которая включает рибосомальные РНК, образующие ядро больших и малых рибосомальных субъединиц. Ранние этапы процессинга пре-рРНК и сборки рибосомальных субъединиц требуют большого набора белков, которые осуществляют сворачивание и нуклеолитическое расщепление пре-рРНК в ядрышках. Было показано, что гомологи ядрышкового белка человека SURF6 из дрожжей и мыши, Rrp14 и Surf6, соответственно, участвуют в ранних стадиях процессинга пре-рРНК.

- Нокадаун и сверхэкспрессия SURF6 человека были использованы для выяснения роли SURF6 на ранних этапах процессинга пре-рРНК в клеточных линиях человека HeLa и HTC116.
- Анализируя содержание предшественников рРНК в клетках со сниженным уровнем или сверхэкспрессией SURF6, мы продемонстрировали, что SURF6 человека участвует в созревании рРНК как из малых, так и из больших рибосомальных субъединиц.
- Изменения уровня SURF6, вызванные нокадауном или сверхэкспрессией белка, не приводят к гибели клеток HeLa в отличие от мышиных эмбриональных фибробластов, но существенно изменяют распределение клеток по фазам клеточного цикла.
- Нокадаун SURF6 как в раковых клетках человека HCT116 с нормальным уровнем p53, так и с дефицитом p53 приводит к удлинению фазы G0/G1 и укорочению фазы G2/M.
- Этот удивительный результат предполагает независимость p53 от эффектов SURF6 на клеточный цикл и возможные множественные функции SURF6.



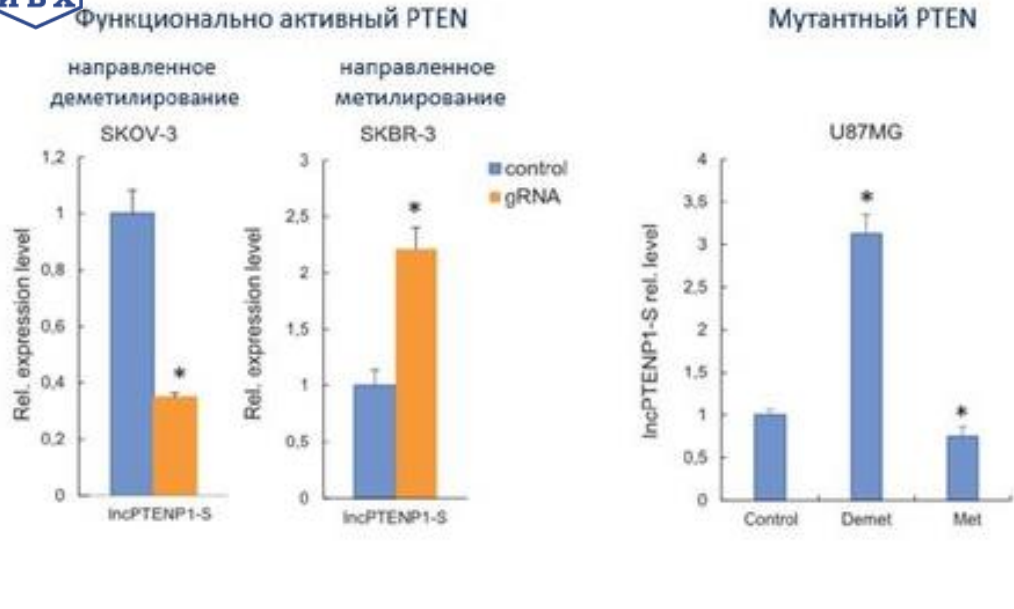
Изменения в процессинге пре-рРНК при нокадауне белка SURF6

Окрашивание контрольных клеток HeLa и клеток с нокадауном SURF6 антителами к этому белку, маркерам ядрышка фибрилларину и нуклеофозмину

**PLOS ONE**

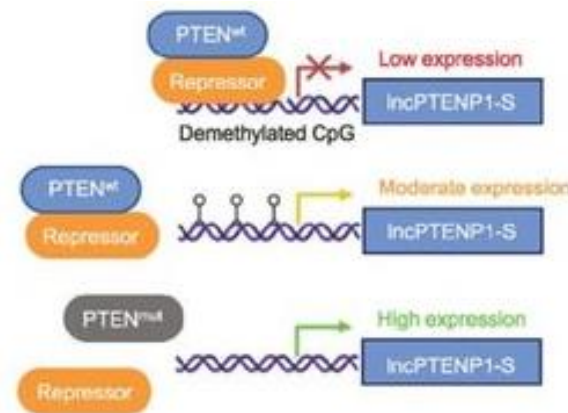
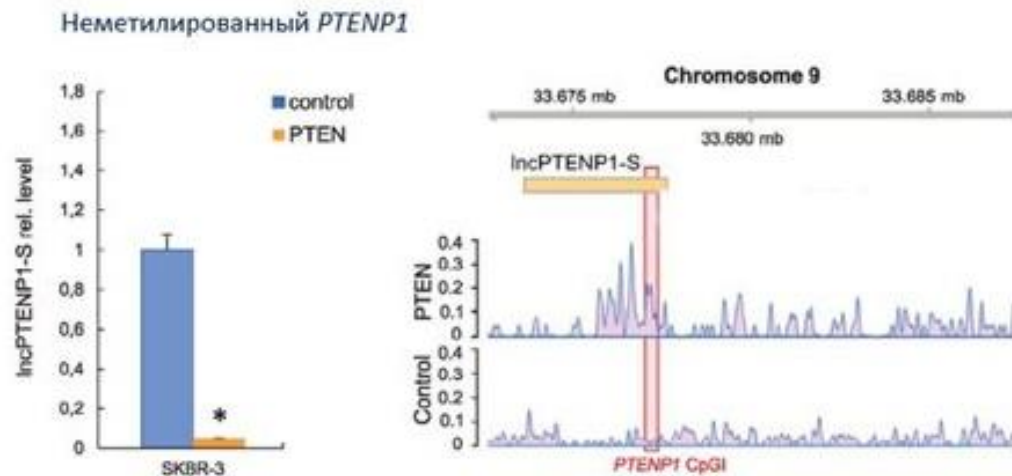
Moraleva A et al. (2023) Human nucleolar protein SURF6/RRP14 participates in early steps of pre-rRNA processing. *PLoS One* (IF=3.7,  $Q_{wos}$ =2, SJR=0.885,  $Q_{sjr}$ =1)

# PTEN РЕГУЛИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ СВОЕГО ПСЕВДОГЕНА ПО МЕХАНИЗМУ, ЗАВИСИМОМУ ОТ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК



Дисфункция опухолевого супрессора PTEN задействована в патогенезе многих онкологических заболеваний. Помимо гена *PTEN*, человек и некоторые приматы обладают процессированным псевдогеном PTEN (*PTENP1*), который транскрибируется с образованием длинной некодирующей РНК lncPTENP1-S. Данный транскрипт выполняет онкосупрессорные функции при многих видах рака. Регуляция и функции PTEN и PTENP1 тесно взаимосвязаны, однако точный молекулярный механизм влияния этих двух генов друг на друга остается неясным.

- Мы обнаружили, что метилирование ДНК увеличивает экспрессию lncPTENP1-S в присутствии белка PTEN дикого типа, но снижает экспрессию lncPTENP1-S, если функциональный белок PTEN отсутствует.
- Дальнейшие эксперименты показали, что белок PTEN связывается с областью промотора псевдогена PTENP1 и ингибирует экспрессию lncPTENP1-S, если псевдоген не метилирован.
- Таким образом, был продемонстрирован механизм регуляции транскрипции lncPTENP1-S, основанный на метилировании CpG-островка псевдогена PTENP1 и активности белка PTEN.



## BIOCHIMIE

Kovalenko TF et al. (2023) PTEN regulates expression of its pseudogene in glioblastoma cells in DNA methylation-dependent manner. *Biochimie* (IF=3.9,  $Q_{wos}2$ ,  $SJR=0.895$ ,  $Q_{sjr}1$ )

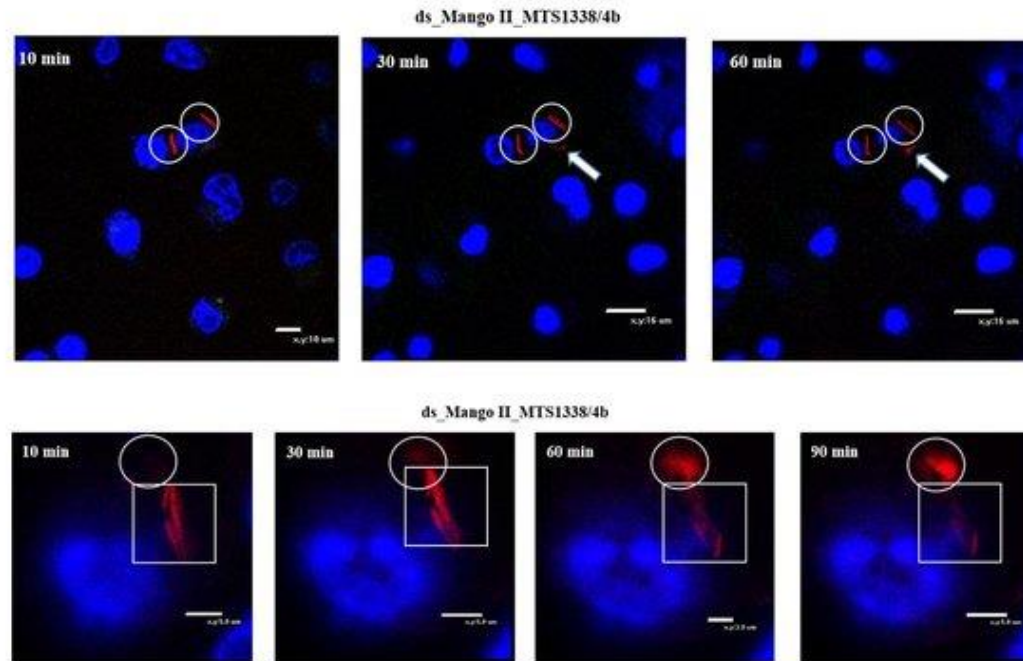
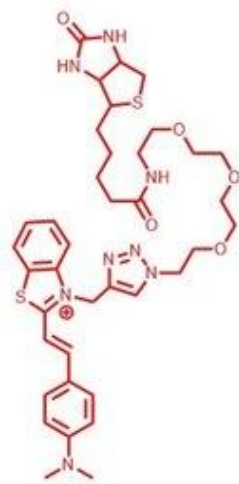
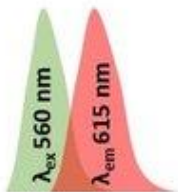
# ПЛАТФОРМА НА ОСНОВЕ АПТАМЕРА МАНГО ПОЗВОЛЯЕТ ОТСЛЕЖИВАТЬ МАЛУЮ НЕКОДИРУЮЩУЮ РНК МИКОБАКТЕРИЙ В ИНФИЦИРОВАННЫХ МАКРОФАГАХ

расширенная панель красителей  
укороченная метка

мнкРНК + ds\_Mango II



флуорогенный краситель



## Nucleic Acids Research

Bychenko OS et al. (2023) Red light-emitting short Mango-based system enables tracking a mycobacterial small noncoding RNA in infected macrophages. *Nucleic Acids Res* (IF=14,9,  $Q_{wos}1$ , SJR=8,234,  $Q_{sjr}1$ )

Прогресс в исследованиях метаболизма, транспорта и функций РНК во многом зависит от систем молекулярной визуализации, в том числе включающих флуорогенный краситель и активирующую флуоресценцию метку на основе аптамера. Аптамеры семейства Манго, содержащие РНК G-квадруплекс и стабилизированные дуплексным/шпилечным каркасом, активируют флуоресценцию зеленого красителя TO1-биотин и выглядят перспективными для отслеживания внутриклеточных РНК.

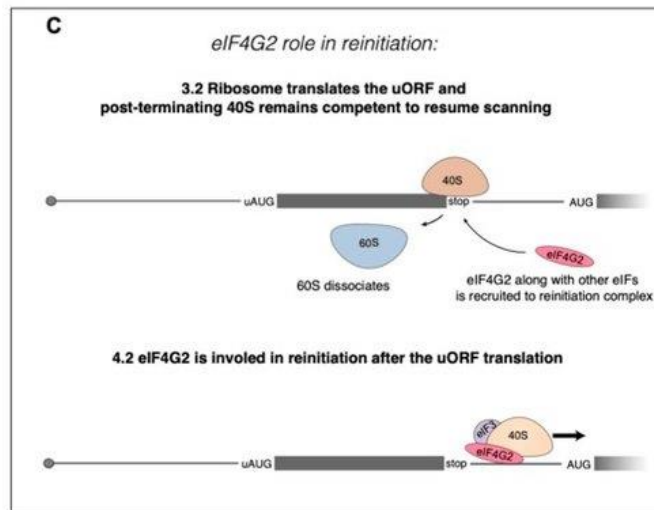
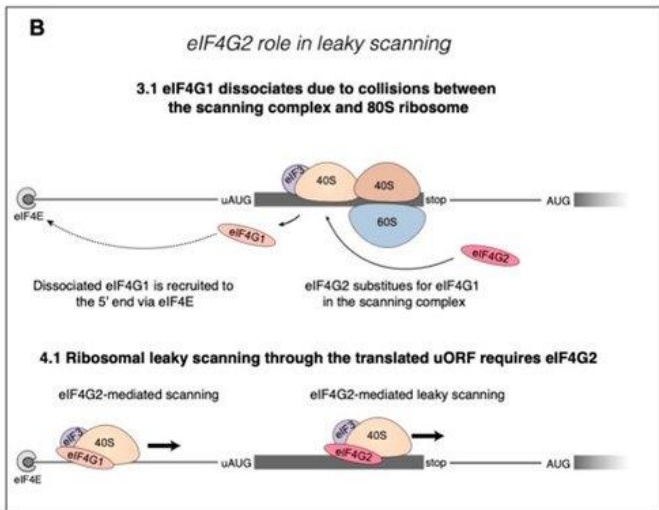
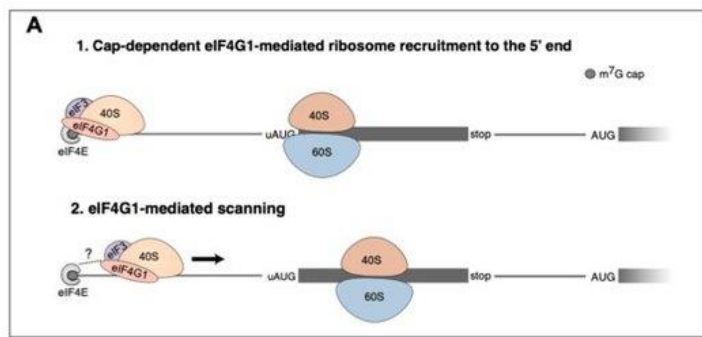
- Мы разработали новую платформу на основе аптамера Манго для визуализации РНК в живых клетках. Ее ключевыми преимуществами являются возможность регулирования флуоресцентных свойств и применимость для визуализации небольших молекул РНК, требующих минимального размера метки. Первое преимущество обусловлено расширенной палитрой флуорогенных красителей, а второе - укороченным дуплексным каркасом.
- Пригодность разработанной платформы продемонстрирована на примере мечения малой некодирующей РНК *Mycobacterium tuberculosis*. Система позволила визуализировать РНК в бактериях и инфицированных бактериями макрофагах.

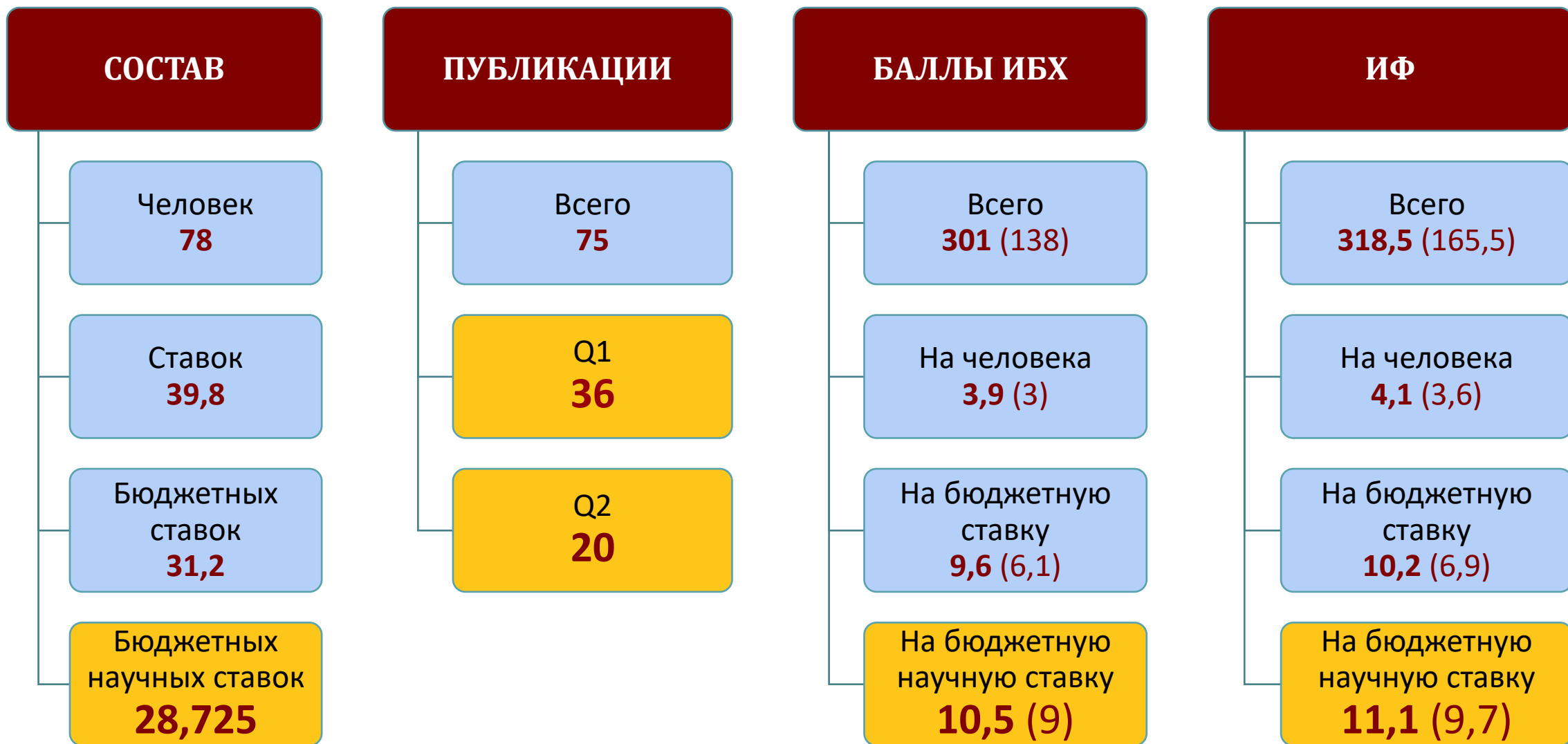


Открытые рамки считывания upstream ORF являются особенностью эукариотических мРНК. Они регулируют трансляцию ORF различными способами: (1) отфильтровывают сканирующие рибосомы или (2) позволяют инициировать нижестоящую трансляцию посредством сканирования или повторной инициации. Установлено, что фактор элонгации eIF4G2 участвует в сохранении трансляцию ORF, однако не существует доказательств об участии eIF4G2 в сканировании или повторной инициации трансляции.

- Мы исследовали уникальную мРНК человека, которая кодирует два высококонсервативных белка (POLGARF с неизвестной функцией и POLG, каталитическую субъединицу митохондриальной ДНК-полимеразы) в перекрывающихся рамках считывания ниже регуляторной upstream ORF. Показано, что upstream ORF обеспечивает трансляцию мРНК как POLGARF, так и POLG, зависящую от eIF4G2. Механически eIF4G2 усиливает как утечку сканирования, так и повторную инициацию, и, по-видимому, рибосомы могут приобретать eIF4G2 на ранних стадиях повторной инициации. Это подчеркивает роль eIF4G2 как многофункционального защитника сканирования, который заменяет eIF4G1 и облегчает движение рибосом, но не прикрепление рибосом к мРНК.

- На рисунке представлена предполагаемая роль eIF4G2 в кэп-зависимой трансляции мРНК с помощью uORF. **(А)** Начальные этапы инициации трансляции происходят в соответствии с общепринятым механизмом Козака. **(В)** Роль eIF4G2 в утечке сканирования связана с частичной потерей eIF4G1, вызванной столкновениями сканирующего комплекса и рибосомы 80S внутри uORF. Благодаря взаимодействию с eIF4E eIF4G1 возвращается к m7G-кэпу, и роль геликазы затем берет на себя комплекс eIF4G2-eIF4A, тем самым обеспечивая утечку сканирования. **(С)** eIF4G2 также может способствовать повторной инициации на той же мРНК. eIF4G2 помогает посттерминирующей 80S рибосоме возобновить сканирование и, таким образом, способствует повторной инициации.







## ОТДЕЛ МЕТАБОЛИЗМА И РЕДОКС-БИОЛОГИИ (рук. член-корр. РАН В.В. Белоусов)

ИФ 64,2

Лаборатория молекулярных технологий  
*В.В. Белоусов*

ИФ 32,1

Группа редокс-биологии  
*О.В. Подгорный*

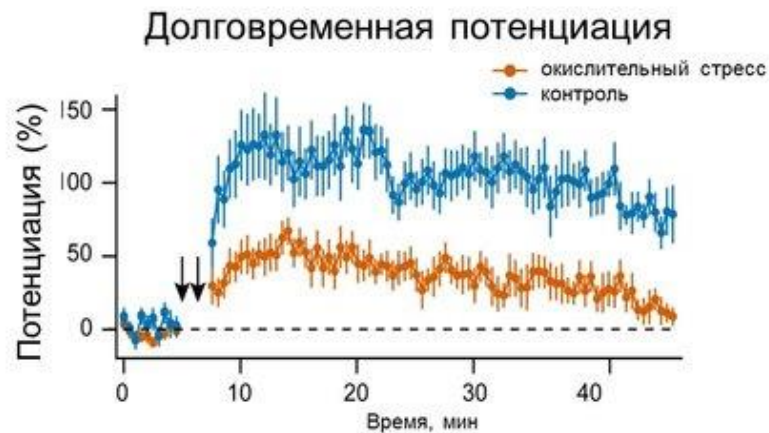
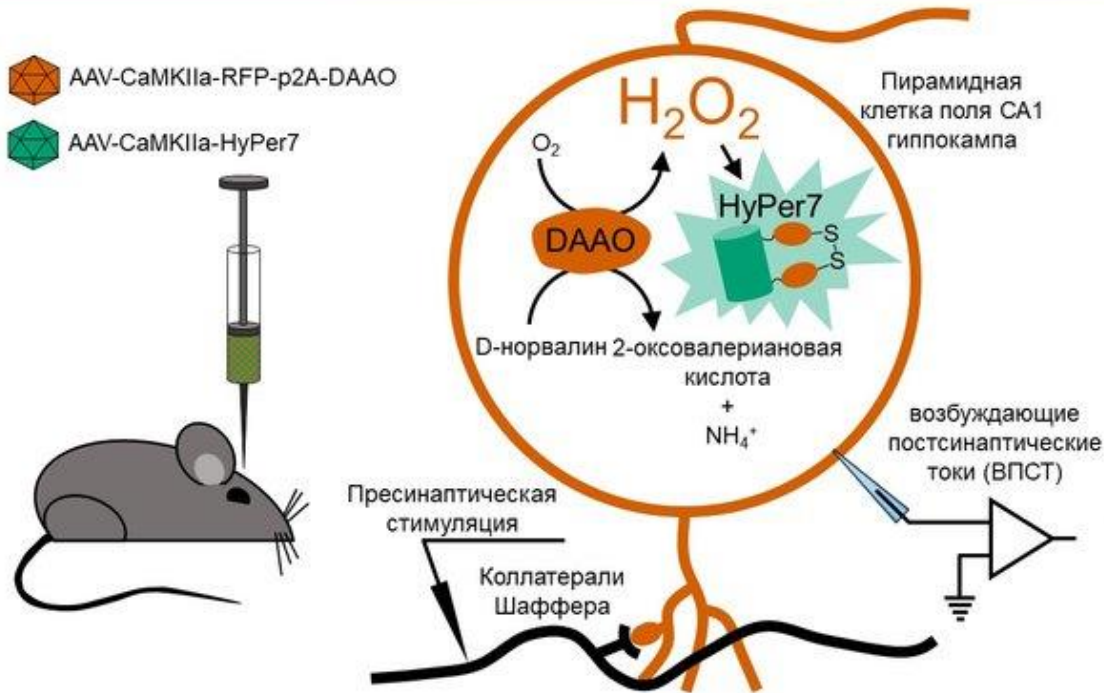
ИФ 22,3

Группа метаболических основ патологии  
*Д.С. Билан*



# ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКОЕ СИМУЛИРОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА «СТИРАЕТ» ПАМЯТЬ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Как окислительный стресс в нейронах влияет на синаптическую пластичность?



**Заключение:** Хемогенетически индуцированный окислительный стресс в нейронах не влияет на базальный уровень синаптической передачи, но снижает долговременную потенцию в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа.

**REDOX  
BIOLOGY**

Kalinichenko AL et al. (2023) Chemogenetic emulation of intraneuronal oxidative stress affects synaptic plasticity. *Redox Biol* (IF=11,4,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=2,519$ ,  $Q_{sjr}1$ )

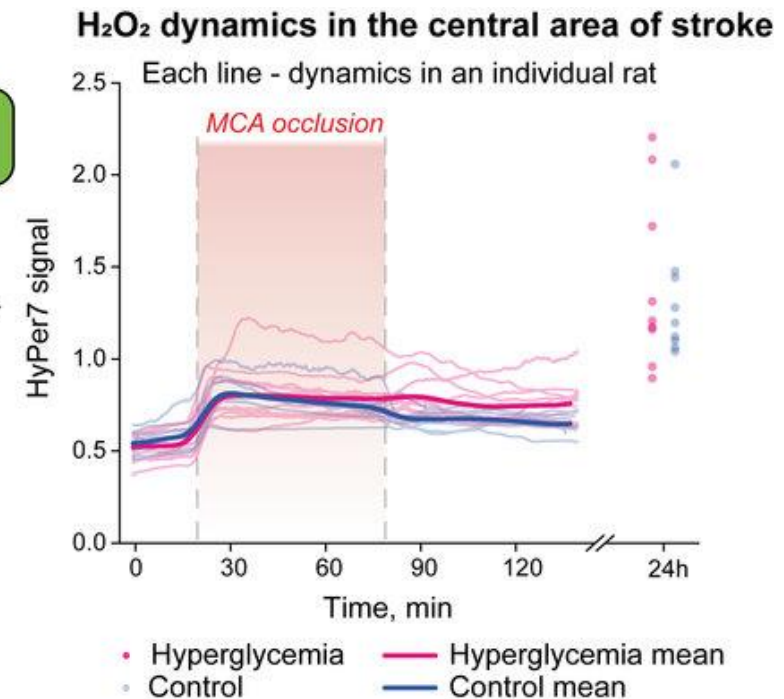
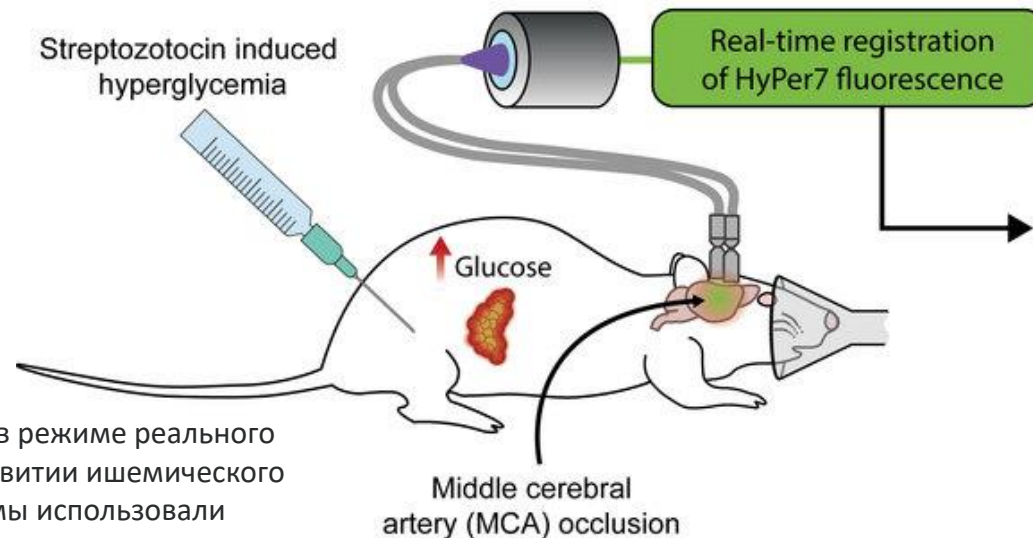
Возрастная деменция и спорадические формы нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением, таких, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, всегда сопровождаются окислительным стрессом нервных клеток. Однако до сих пор нет ответа на ключевой вопрос – является ли окислительный стресс причиной этих нейропатологий или оказывается лишь явлением, возникшим на фоне заболевания.

- С помощью хемогенетического инструмента для продукции внутриклеточного пероксида водорода мы на уровне отдельных нейронов показали, что окислительный стресс снижает долговременную потенцию, являющуюся одной из форм синаптической пластичности. Полученные нами результаты вероятно объясняют механизм возрастной деменции в отсутствие явной нейродегенерации.

# ГИПЕРГЛИКЕМИЯ УСУГУБЛЯЕТ ПОСЛЕДСТВИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НЕ ЧЕРЕЗ ГЕНЕРАЦИЮ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Сахарный диабет является одним из значимых факторов риска ишемического инсульта головного мозга. Гипергликемия усугубляет патогенез инсульта, приводя к более обширному поражению нервной ткани. Логично предположить, что более масштабные повреждения ткани при ишемии должны как-то коррелировать со степенью выраженности окислительного стресса. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> является важным, но не единственным представителем активных форм кислорода, участвующим в формировании окислительного повреждения.

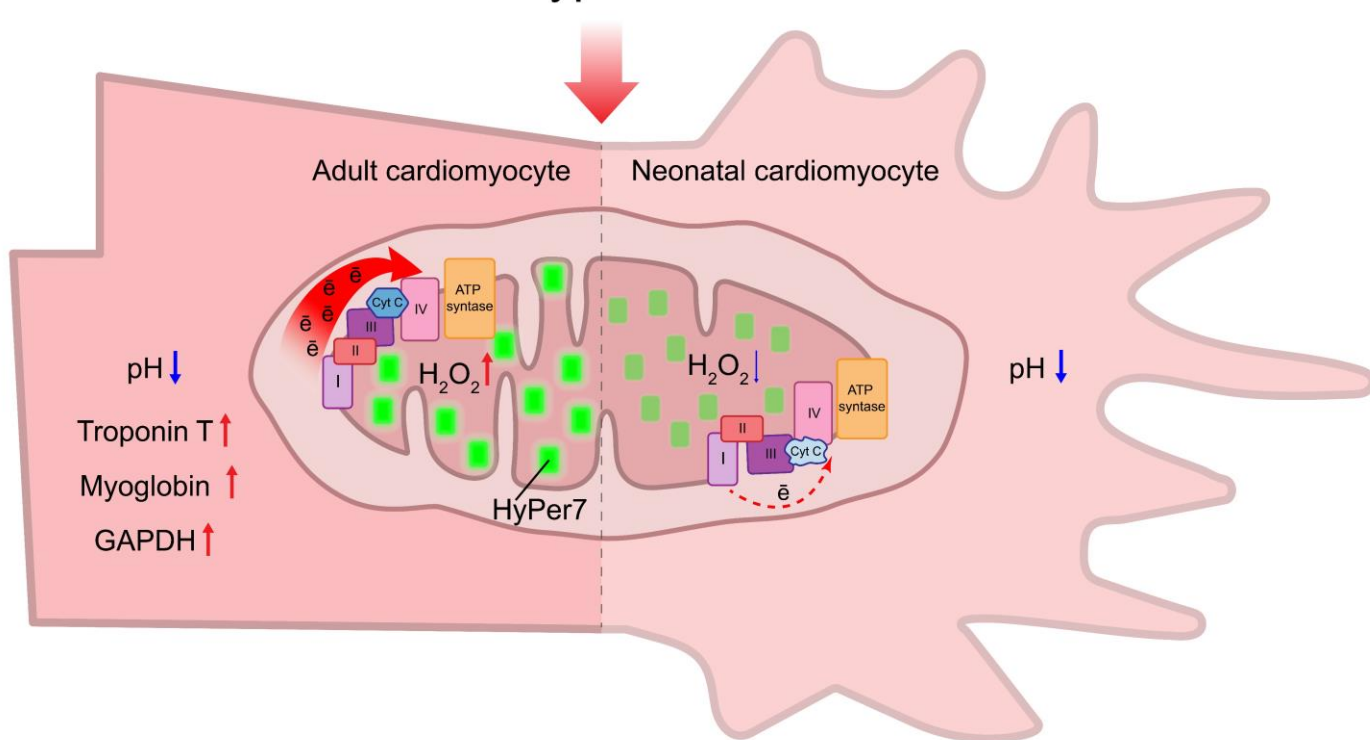
- Мы впервые зарегистрировали динамику H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в режиме реального времени в тканях головного мозга крыс при развитии ишемического инсульта в условиях гипергликемии. Для этого мы использовали высокочувствительный биосенсор HyPer7 и технологию оптоволоконного интерфейса.
- Мы показали, что высокий гликемический статус не влияет на генерацию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в ишемическом очаге ткани, однако при этом существенно усугубляет последствия патогенеза.
- Также впервые с помощью метода Рамановской микроспектроскопии мы показали, как резкое повышение уровня глюкозы в крови увеличивает относительное количество восстановленных цитохромов в митохондриальной электрон-транспортной цепи в нейронах у бодрствующих мышей.



FREE RADICALS  
IN BIOLOGY  
AND MEDICINE

Kotova DA et al. (2023) Hyperglycemia exacerbates ischemic stroke not through increased generation of hydrogen peroxide. *J Free Radic Biol Med* (IF=7,4, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,625, Q<sub>sjr</sub>1)

Нуроxia



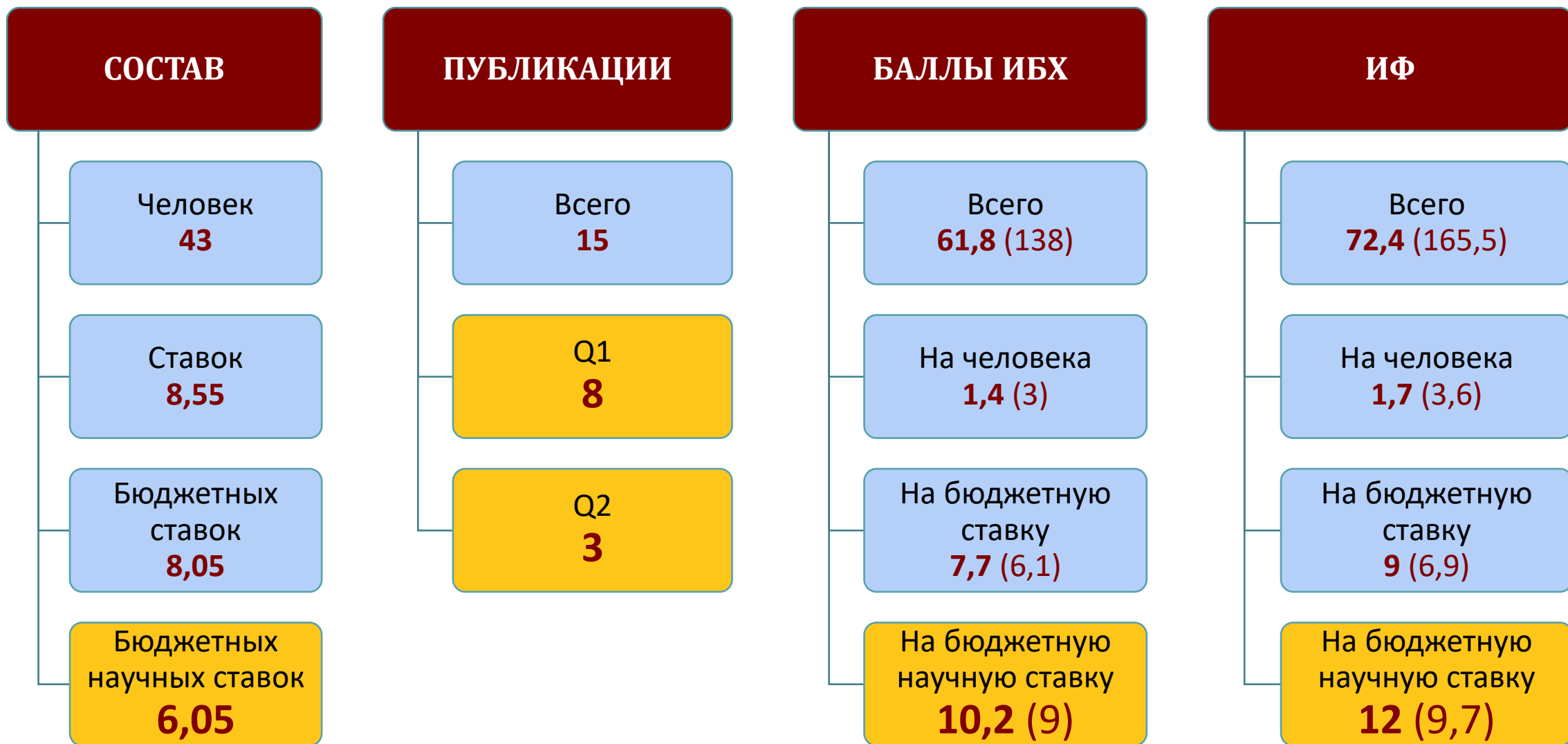
Известный факт, что окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе ишемической болезни сердца. Однако редокс-механизмы, которые лежат в основе этого процесса, до конца не изучены.

- Мы исследовали редокс-состояние неонатальных и зрелых кардиомиоцитов крыс в условиях гипоксии.
- С помощью высокочувствительного биосенсора HyPer7 мы обнаружили, что гипоксия вызывает увеличение продукции H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в зрелых кардиомиоцитах, тогда как в неонатальных клетках наоборот наблюдается снижение базового уровня H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при тех же условиях.
- Это наблюдение коррелирует с нашими другими данными, полученными с помощью Рамановской спектроскопии, которые демонстрируют выраженную разницу в свойствах митохондриальной электрон-транспортной цепи зрелых и неонатальных клеток.
- Например, в зрелых кардиомиоцитах при гипоксии значительно увеличивается загрузка дыхательной цепи электронами, тогда как в неонатальных клетках такой эффект не наблюдается. При гипоксии в зрелых кардиомиоцитах значительно повышаются уровни тропонина Т, миоглобина и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, причем в неонатальных клетках уровни этих белков не только не изменяются, но изначально отличаются меньшими значениями.
- С помощью биосенсора SypHer3s мы также оценили динамику pH.
- Примечательно, что оба типа клеток в условиях гипоксии демонстрируют выраженное снижение pH. Таким образом, ацидоз является более универсальным клеточным ответом на снижение кислорода.

FREE RADICALS  
IN BIOLOGY  
AND MEDICINE

Ivanova AD et al. (2023) Redox differences between rat neonatal and adult cardiomyocytes under hypoxia. *J Free Radic Biol Med* (IF=7,4, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,625, Q<sub>sjr</sub>1)







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

ИФ 21,6

Лаборатория биофармацевтических технологий  
*Р.С. Есипов*

ИФ 38,7

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

ИФ 89,7

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

ИФ 24,1

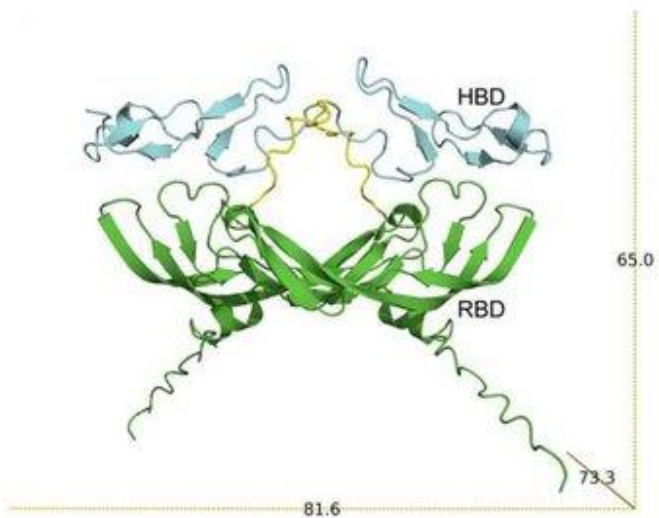
Группа химии пептидов  
*В.Н. Азев*

ИФ 5,6

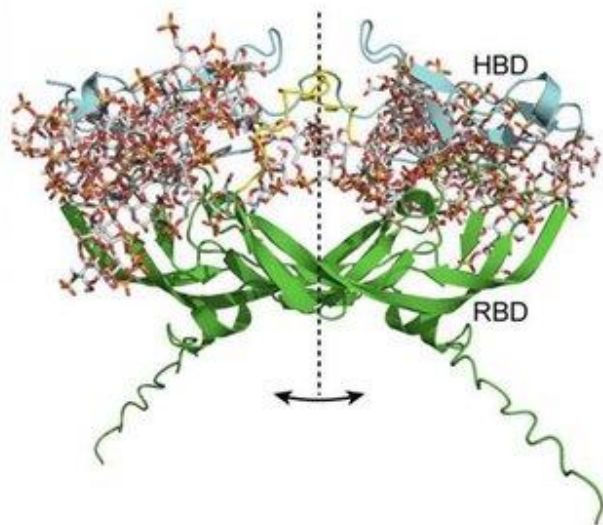
Группа молекулярной биотехнологии  
*Г.В. Микулинская*

Результат наложения репрезентативных моделей комплексов VEGF165-гепарин, рассчитанных с использованием док-сервера ClusPro

Модель гомодимерного VEGF165



Домены RBD и HBD выделены зеленым и голубым соответственно. Гепарин показан в виде палочки.



Фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) является критическим регулятором ангиогенеза в норме и при патологии.

- Мы изучили гепарин-индуцируемое изменение структурных и физико-химических свойств рекомбинантного человеческого VEGF165 (rhVEGF165). Методами химического сшивания (с использованием глutarальдегида) и динамического светорассеяния исследовано взаимодействие гепарина с rhVEGF165.
- Показано, что связывание этих молекул друг с другом приводит к увеличению гидрофобной поверхности rhVEGF165 и увеличению его способности к олигомеризации/агрегации.
- При помощи методов структурной биоинформатики (в т.ч. молекулярного докинга) была смоделирована полная структура димера VEGF165 и предложен молекулярный механизм, лежащий в основе функционирования гепарин-связанного VEGF165.
- Дальнейшие исследования гепарин-индуцируемых процессов с участием VEGF-A могут иметь практическое применение для производства новых биоматериалов с хорошо изученными и контролируемыми свойствами для их применения в терапии регенерации тканей.

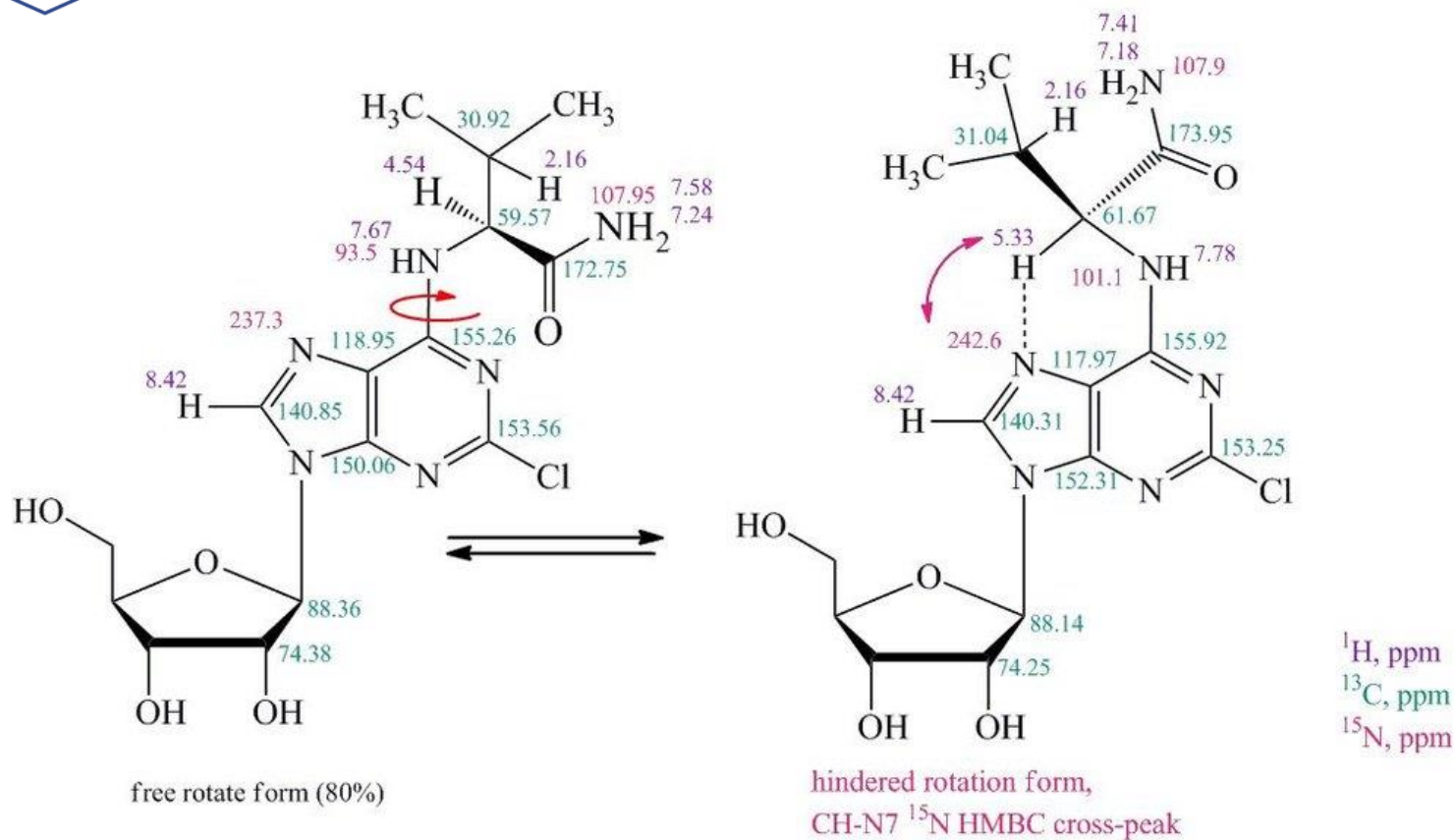


**biomolecules**

Nemashkalova EL et al. (2023) Heparin-Induced changes of vascular endothelial growth factor (VEGF165) structure.

**Biomolecules** (IF=5,5,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,074,  $Q_{sjr}$ 1)



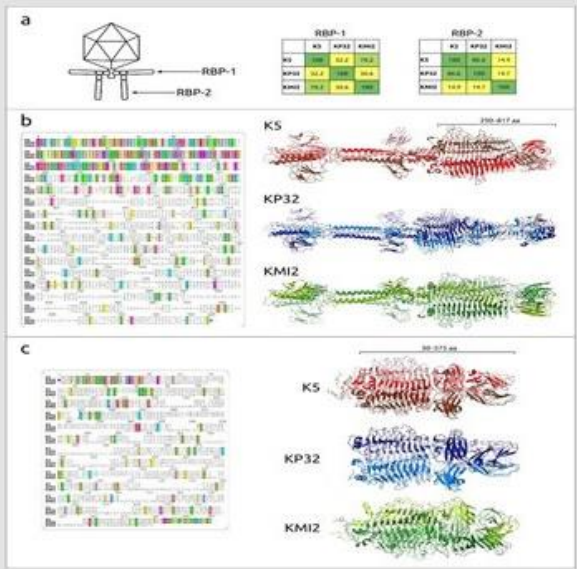


При исследовании спектров ЯМР N6-замещенных 2-хлораденозинов обнаружена вторая структурная форма, составляющая до 30% от основной. Ранее этот факт фиксировали для подобных нуклеозидов, но природа возникновения этой формы не была до конца изучена. Выдвигались предположения об образовании иминоформы или некоей затрудненной конформации вращения, но конкретной структуры предложено не было. Наша гипотеза предполагает, что наличие мини-формы обусловлено затрудненным вращением, вызванным образованием ранее не описанной нестандартной внутримолекулярной водородной связи между атомом N7 пурина и протоном N6CH заместителя. Наша концепция подтверждается наличием кросс-пика в спектре ЯМР <sup>1</sup>H,<sup>15</sup>N-НМВС: от донора СН к акцептору N7, представленному в мини-форме, но не в основной форме.

- Для подтверждения нашей гипотезы были синтезированы соединения, в которых отсутствует донор (СН) или акцептор (N7) водородной связи N6CH...N7. Мини-форма отсутствовала в спектрах ЯМР этих соединений, что подтверждает предсказанную нами локализацию внутримолекулярной водородной связи.

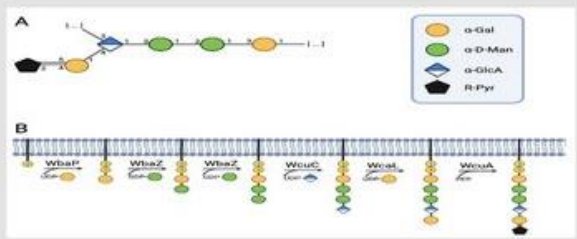


Выделен и охарактеризован бактериофаг *Klebsiella* K5, активный в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* с капсульным типом K21

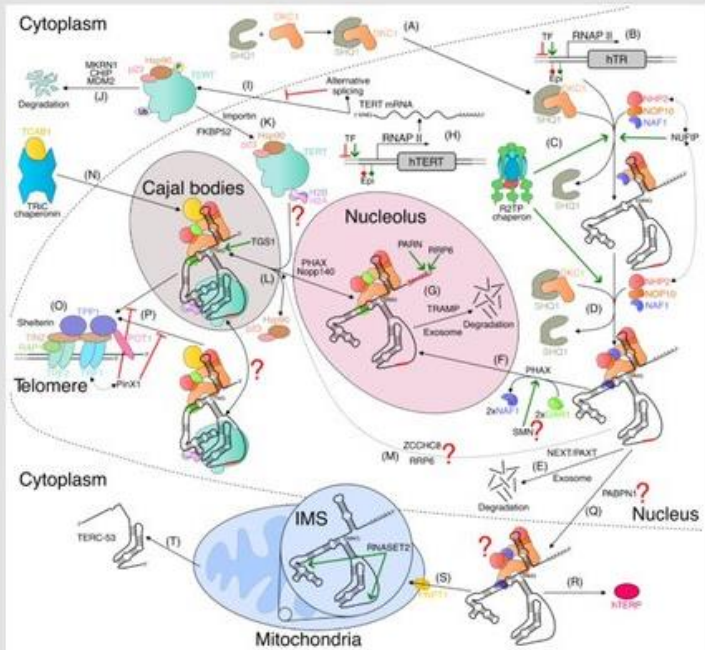


Lukianova, A.A. et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2023. IF=5.6, Q1

Получена рекомбинантная деполимераза капсульного полисахарида фага K5, и исследована структура расщепления капсульного полисахарида под действием данного фермента



Подготовлен обзор научной литературы, посвященный молекулярным механизмам, вовлеченных в основные этапы регуляция теломеразы, и роли посттранскрипционных и посттрансляционных модификаций в биогенезе и функционировании теломеразы у дрожжей и позвоночных



Shepelev N. et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2023. IF=5.6, Q1

- Выделен и охарактеризован бактериофаг *Klebsiella* K5, активный в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* с капсульным типом K21.
- Получена рекомбинантная деполимераза капсульного полисахарида фага K5, и исследована структура расщепления капсульного полисахарида под действием данного фермента.
- Подготовлен обзор научной литературы, посвященный молекулярным механизмам, вовлеченных в основные этапы регуляция теломеразы, и роли посттранскрипционных и посттрансляционных модификаций в биогенезе и функционировании теломеразы у дрожжей и позвоночных.



1. Lukianova AA et al. (2023) Depolymerisation of the *Klebsiella pneumoniae* Capsular Polysaccharide K21 by *Klebsiella* Phage K5. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}$ 1,  $SJR$ =1.154,  $Q_{sjr}$ 1)
2. Shepelev N et al. (2023) Post-Transcriptional and Post-Translational Modifications in Telomerase Biogenesis and Recruitment to Telomeres. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}$ 1,  $SJR$ =1.154,  $Q_{sjr}$ 1)





# ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ "АКТИВНОСТЬ-СТРОЕНИЕ" ДЛЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ АМИЛОИДОГЕННОГО И ИНТЕРНАЛИЗИРУЮЩИХ ПЕПТИДОВ

## Дизайн и синтез

## Испытания

Интернализирующие фрагменты (CPP)

RKKRRQRRR (Tat)

SRQIKIWFQNRRMKWKK (Antp)

ITDFGIFIGL (I10L)

Амилоидогенный фрагмент рибосомального белка S1 *P. aeruginosa*

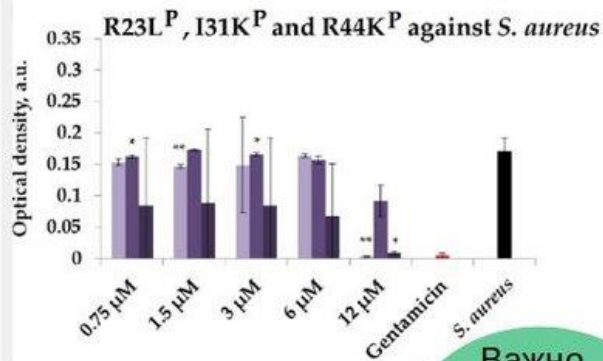
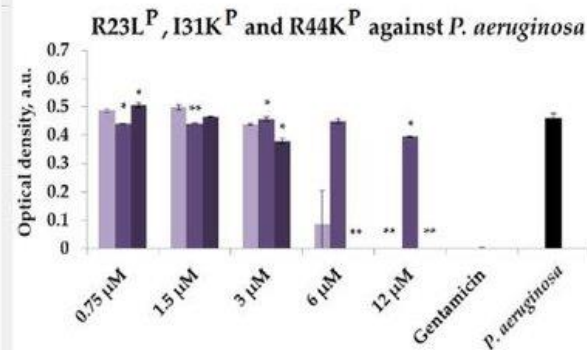
Комбинации функциональных фрагментов в пептидной последовательности, разделённые линкером GGGG [(G)<sub>4</sub>]

Преодоление агрегации пептид-полимера в ходе синтеза

Tat-(G)<sub>4</sub>-I10L (R23L<sup>P</sup>)

I10L-(G)<sub>4</sub>-Antp (I31K<sup>P</sup>)

Tat-(G)<sub>4</sub>-I10L-(G)<sub>4</sub>-Antp (R44K<sup>P</sup>)



R23L<sup>P</sup> Активен  
I31K<sup>P</sup> Не активен  
R44K<sup>P</sup> Активен

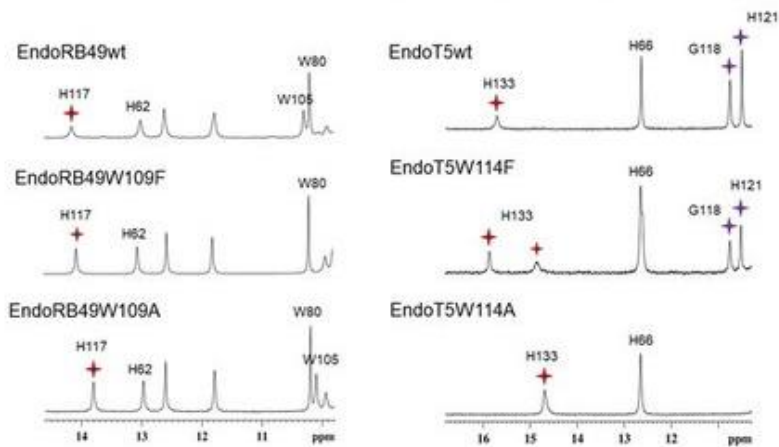
Важно наличие поликатионного CPP (Tat)?

- С целью поиска новых соединений обладающих антибактериальными свойствами осуществлен дизайн и химический синтез неприродных пептидных конструкций, представляющих собой конъюгаты интернализирующих (Tat, Antp) и амилоидогенных пептидов.
- Изучена биологическая активность ряда конструкций в отношении различных штаммов патогенных микроорганизмов.
- Значительная противомикробная активность по отношению к микроорганизмам *P. aeruginosa*, *S. aureus*, MRSA и *E. coli* проявлялась при наличии в структуре катионного пептида Tat.
- В то же время, все изученные пептиды были активны по отношению к *B. cereus*.



International Journal of  
*Molecular Sciences*

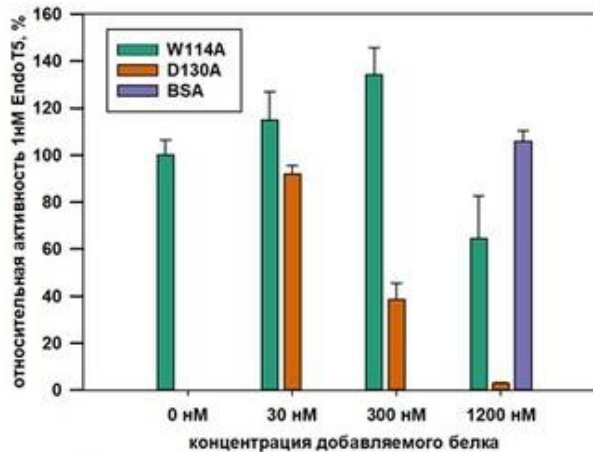
Kravchenko SV et al. (2023) Enhancing the Antimicrobial Properties of Peptides through Cell-Penetrating Peptide Conjugation: A Comprehensive Assessment. *Int J Mol Sci* (IF=5,6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1,154, Q<sub>sjr</sub>1)



### <sup>1</sup>H ЯМР спектры мутантов по триптофану W114/W109:

- сдвиги  $\epsilon$ 2HN сигналов H117/H133 активного центра коррелируют с падением активности мутантов в ряду W→F→A (см. таблицу)
- исчезновение из области 10-11 ppm резонансов протонов G118 и H121 кальцийсвязывающей петли EndoT5 (113-123 а.к.) отражает потерю сродства к регуляторному Ca<sup>2+</sup>

EndoT5 и его мутанты		EndoRB49 и его мутанты	
Тип белка	Удельная активность, Е/мг	Тип белка	Удельная активность, Е/мг
EndoT5wt	8380 ± 140	EndoRB49wt	3205 ± 134
EndoT5W114F*	2416 ± 25	EndoRB49W109F	1281 ± 102
EndoT5W114A	-	EndoRB49W109A	151 ± 31



### W114/109 участвует в связывании субстрата ЭНДОЛИЗИНОМ:

Неактивный мутант EndoT5 по триптофану (W114A) не способен конкурировать за субстрат с нативным белком даже в 1000-кратном избытке, в отличие от неактивного мутанта по каталитическому аспартату (D130A)

Контроль – бычий сывороточный альбумин (BSA)

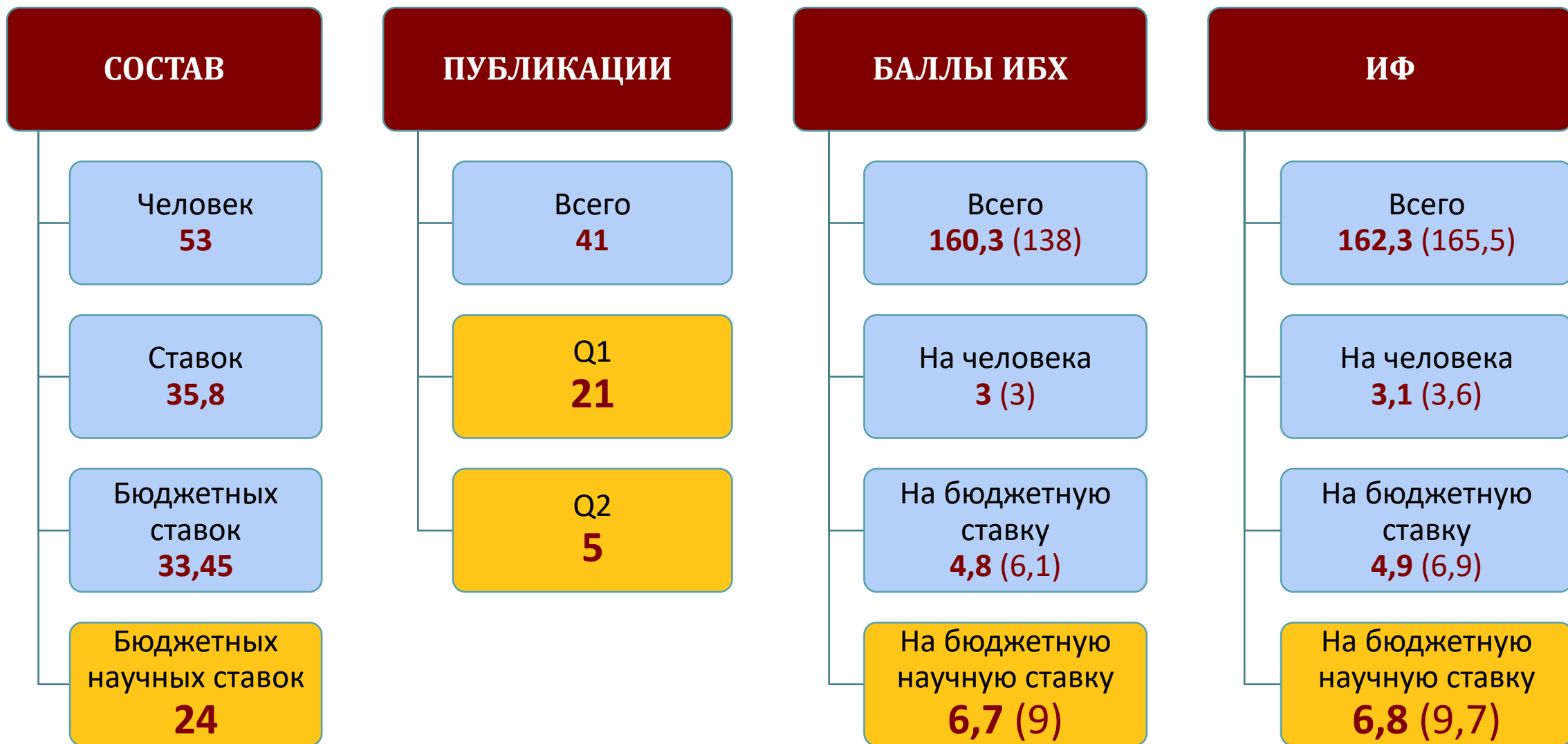
- Биоинформатический анализ последовательностей ортологичных цинксодержащих пептидаз подсемейства M15\_C выявил расположенный вблизи от активного центра строго консервативный остаток триптофана, не вовлеченный в формирование белкового кора.
- Сайт-направленный мутагенез этого остатка Trp114/109 на примере двух разных представителей семейства, l-аланоил-d-глутаматпептидаз бактериофагов T5 (активируемый кальцием EndoT5) и RB49 (EndoRB49, лишенный ионной регуляции), а также дальнейший анализ <sup>1</sup>H ЯМР спектров мутантов показали, что уменьшение объема остатка W→F→A влечет не только изменения в гидрофобном коре и активном центре, но и падение сродства к регуляторному Ca<sup>2+</sup> у мутантов EndoT5.
- Неактивный мутант T5W114A лишен способности связывать субстрат.
- В целом, консервативный остаток Trp114/109 ввиду пространственных ограничений своей боковой цепи существенно влияет на формирование каталитически активной формы фермента и критически важен для катализа.



International Journal of  
**Molecular Sciences**

Mikoulinskaia GV et al. (2023) Conservative tryptophan residue in the vicinity of an active site of the m15 family l,d-peptidases: A key Element in the Catalysis. *Int J Mol Sci* (IF=5.6, Q<sub>wos</sub>1, SJR=1.154, Q<sub>sjr</sub>1)







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

ИФ 33,9

Лаборатория генетически кодируемых молекулярных инструментов  
*К.А. Лукьянов*

ИФ 7,6

Лаборатория рентгеноструктурных исследований биополимеров  
*В.З. Плетнев*

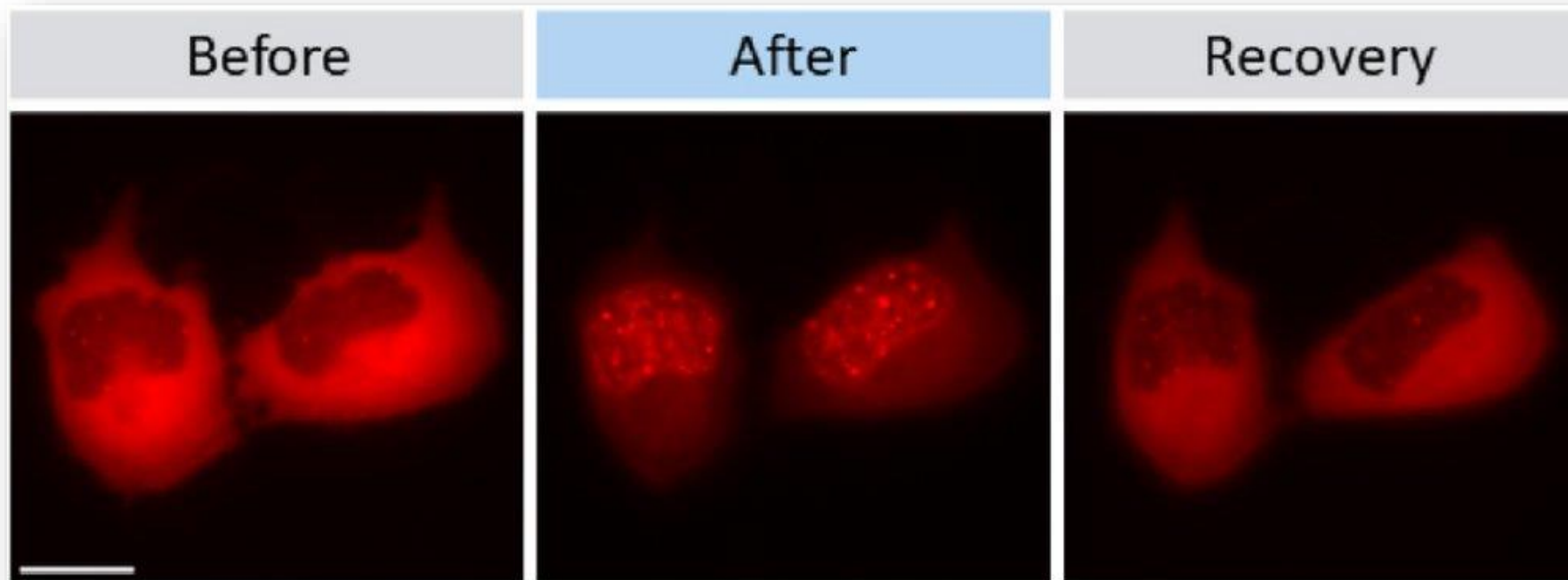
ИФ 16,8

Лаборатория оптического биоимиджинга  
*А.С. Мишин*

ИФ 69,6

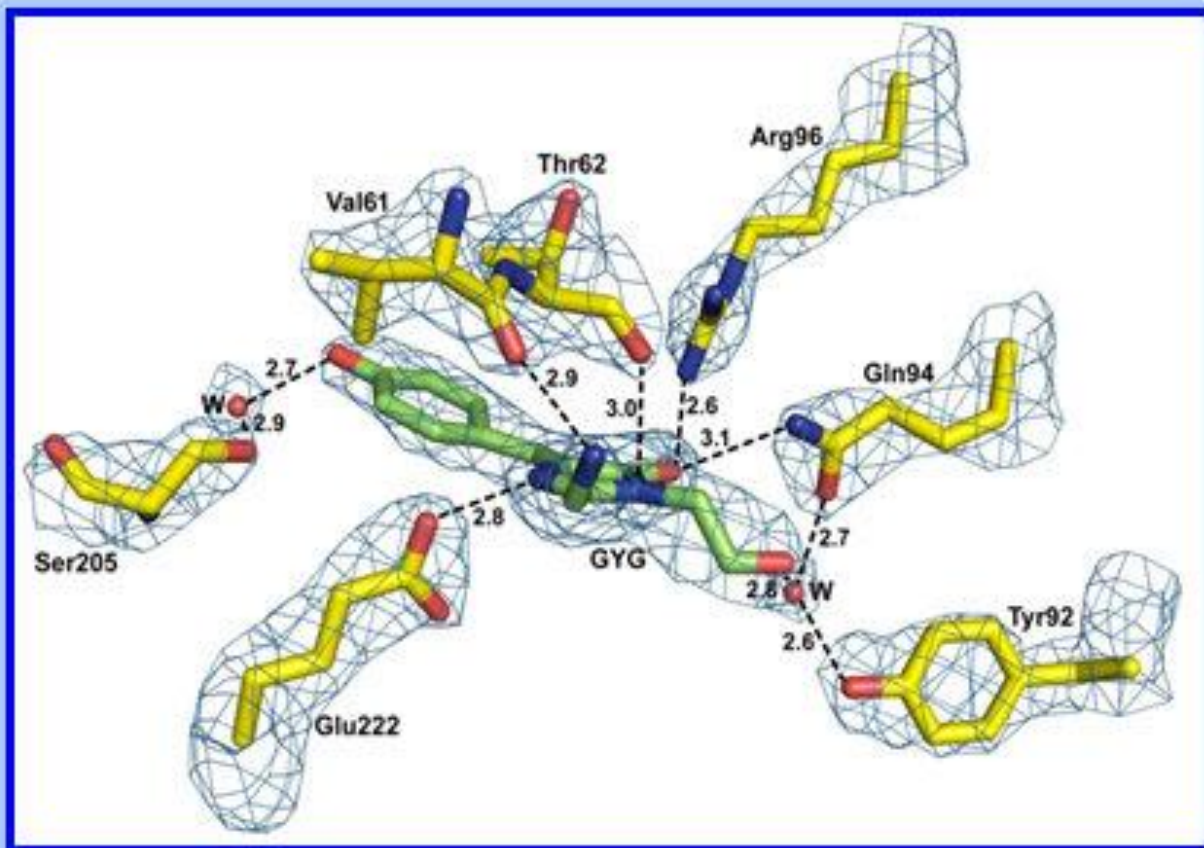
Группа химии гетероциклических соединений  
*М.С. Баранов*

- Генетически кодируемые флуоресцентные сенсоры могут нарушать физиологические процессы в живой клетке из-за своего постоянного присутствия и взаимодействия с соответствующими эндогенными мишенями.
- В данной работе было предложено новое решение данной проблемы на основе оптогенетической транслокации сенсора из компартмента, где мишень сенсора отсутствует, в целевой компартмент.
- Эта стратегия была продемонстрирована на примере флуоресцентного сенсора эпигенетической модификации гистона H3K9me3.
- Созданные конструкции позволяли удерживать сенсор в цитозоле, избегая его взаимодействие с хроматином (левая панель).
- После освещения синим светом, сенсор транслоцировался в ядро и связывался с модифицированными гистонами (средняя панель).
- Светозависимая транслокация была полностью обратима – сенсор возвращался в цитозоль после прекращения облучения синим светом (правая панель).



Stepanov AI et al. (2023) Optogenetics for sensors: On-demand fluorescent labeling of histone epigenetics. *Biochem Biophys Res Commun* (IF=3.1,  $Q_{wos}$ 3, SJR=0.791,  $Q_{sjr}$ 1)





Хромофор флуоресцентного белка BrUSLEE  
в ближайшем аминокислотном окружении.

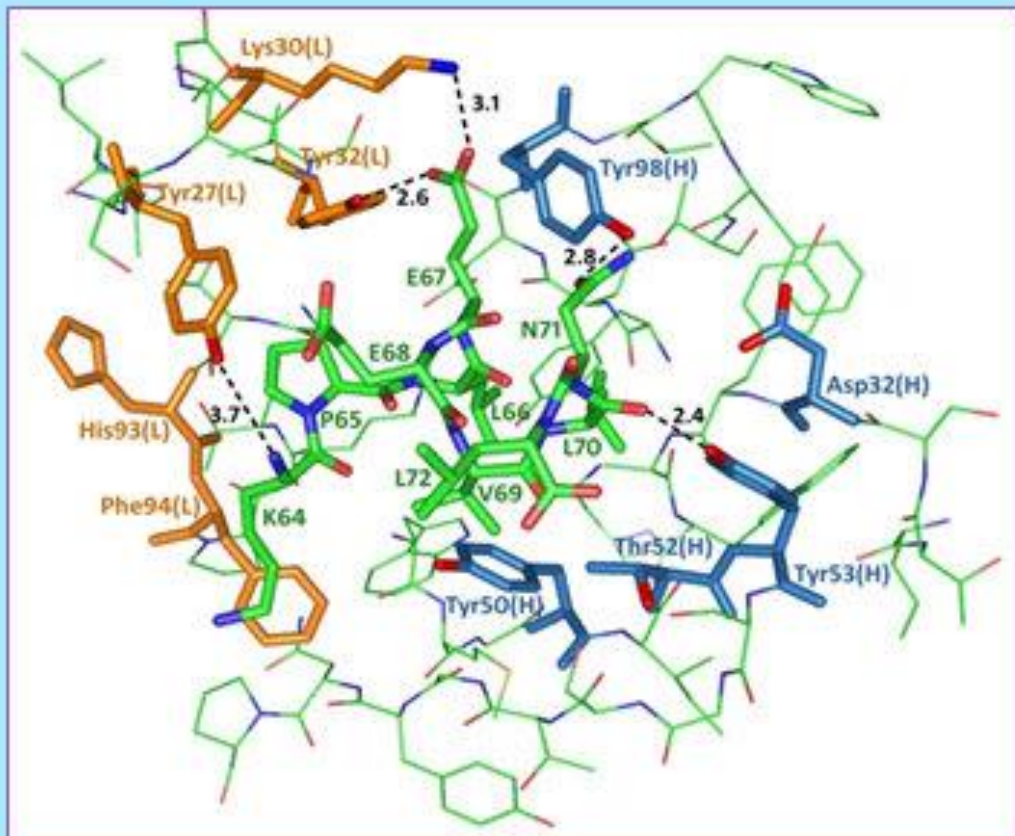
- Установлена кристаллическая пространственная структура (X-ray) яркого зеленого флуоресцентного белка BrUSLEE с временем жизни флуоресценции в экстремально коротком субнаносекундном диапазоне ( $FL \sim 0.66$  ns).
- В микроскопии FLIM (fluorescence life time image microscopy) биомаркеры с разными FL используются для одновременной визуализации нескольких биообъектов в клетке.



International Journal of  
***Molecular Sciences***

Goryacheva E et al. (2023) Crystal structure of bright fluorescent protein BrUSLEE with subnanosecond fluorescence lifetime; electric and dynamic properties.

*Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,154,  $Q_{sjr}$ 1)



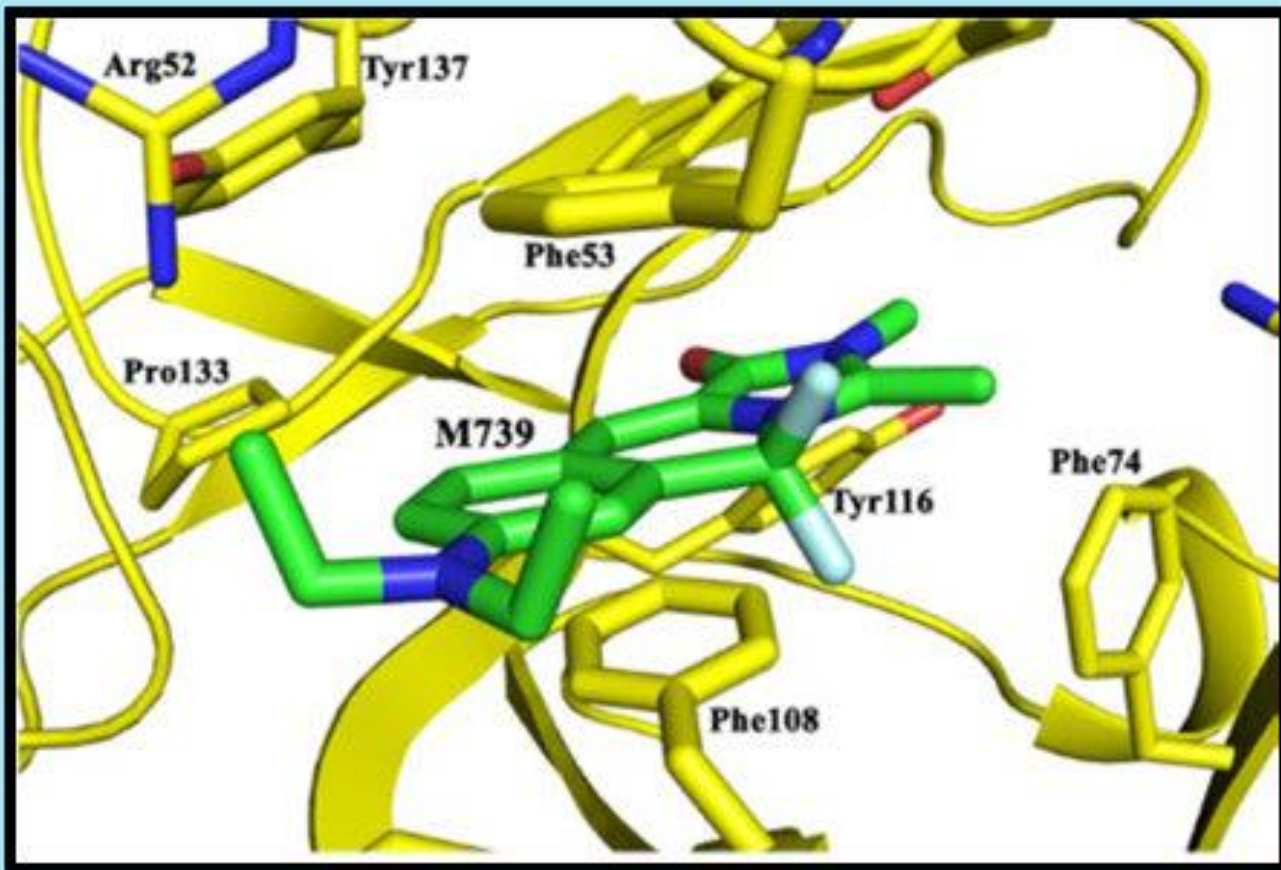
Пространственная (X-ray) структура FАВ-фрагмента моноклонального антитела LNKB-2 к итерлейкину-2 человека (IL-2) с антигенным нонапептидом.

- Рентгеноструктурным методом при разрешении 2.6 Å установлена пространственная структура FАВ-фрагмента моноклонального антитела LNKB-2 к итерлейкину-2 человека (IL-2) в комплексе с антигенным нонапептидом.
- Антигенный пептид в спиральной форме располагается в полости, образованной гипервариабельными участками тяжелой и легкой цепей Fab-фрагмента и специфически связывается четырьмя Н-связями, одним солевым мостиком и гидрофобными взаимодействиями.

**RUSSIAN JOURNAL  
OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY**

Goryacheva EA et al. (2023) Three-dimensional structure of fab fragment of monoclonal antibody LNKB-2 complexed with antigenic nonapeptide from human interleukin-2.

*Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1,0, Q<sub>wos</sub>4, SJR=0,213, Q<sub>sjr</sub>4)



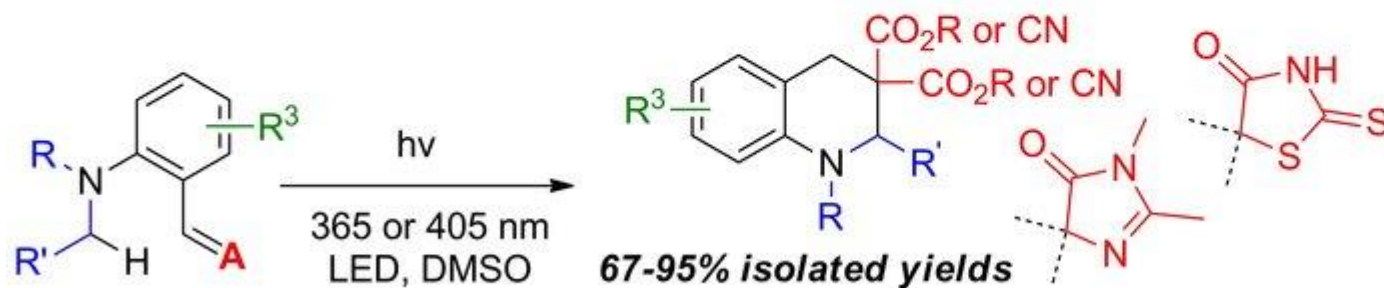
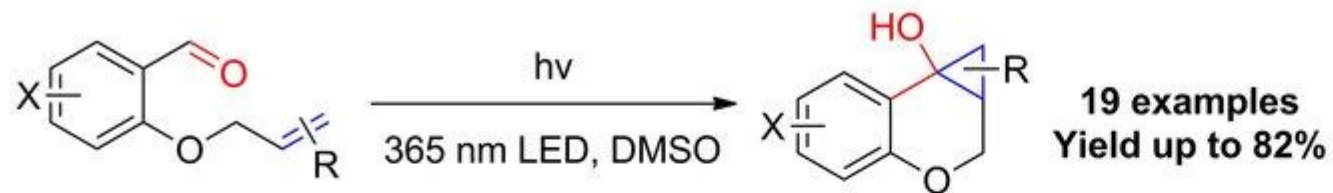
Пространственная структура нековалентного флуоресцентного комплекса бактериального белка липокалина с хромофором (DiB3).

- Методом молекулярной механики установлена пространственная организация DiB3 – флуоресцентного нековалентного комплекса генно-инженерного варианта бактериального белка липокалина B1c с синтетическим GFP-подобным хромофором M739.
- По сравнению с кристаллической X-Ray структурой родственного комплекса DiB1, в структуре DiB3 установлено наличие альтернативного центра связывания хромофора M739.

**RUSSIAN JOURNAL  
OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY**

Goryacheva EA et al. (2023) Alternative chromophore binding sites in noncovalent fluorescent complexes of bacterial lipocalin. *Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1,0,  $Q_{wos}$ 4, SJR=0,213,  $Q_{sjr}$ 4)

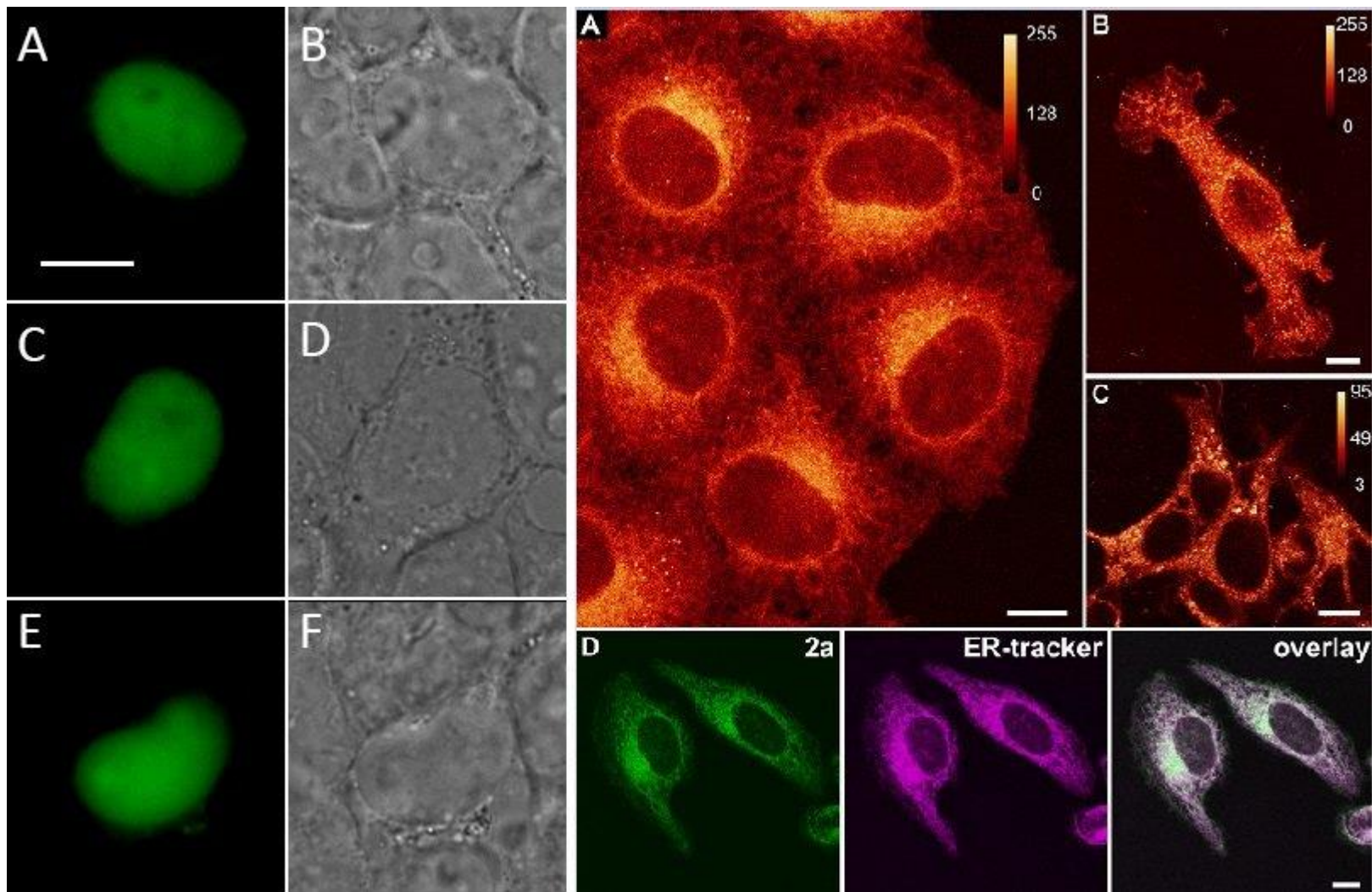




- Zaitseva ER et al. (2023) Synthesis of chroman-annulated cyclopropanols via photoinduced intramolecular [2 + 1]-cycloaddition of 2-allyloxybenzaldehydes. *Org Biomol Chem* (IF=3,2,  $Q_{wos}1$ , SJR=0.779,  $Q_{sjr}1$ )
- Baleeva NS et al. (2023) Photoinduced [1,5]-hydride shift triggered cyclization. *New J Chem* (IF=3,3,  $Q_{wos}2$ , SJR=0.601,  $Q_{sjr}2$ )

- Открыта серия фотохимических превращений простых и доступных органических молекул.
- Реакции не требуют добавления никаких катализаторов и фотоактиваторов, что выгодно отличает такие реакции от большинства известных фотохимических реакций.
- Продукты найденных превращений трудно получить другими методами, что делает выявленные реакции перспективными для дальнейшего прикладного использования.





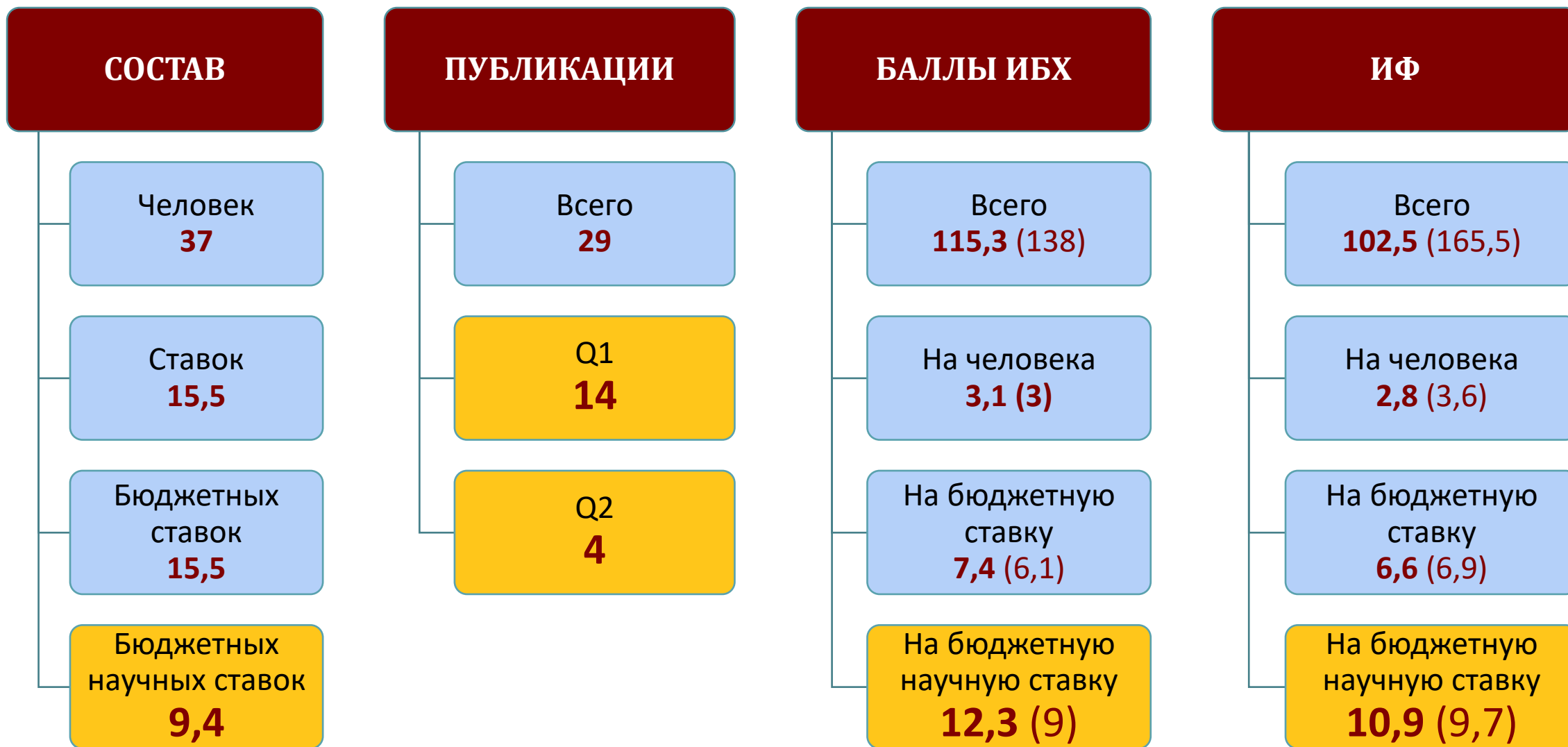
Разработана серия новых флуорогенов пригодных для мечения живых систем, а именно:

- 1) обнаружена серия веществ селективно окрашивающих эндоплазматический ретикулум живых клеток;
- 2) предложен ряд флуорогенов для флуоресцентного мечения белка nanoLuc.



International Journal of  
**Molecular Sciences**

1. Perfilov MM et al. (2023) Meta-CF3-Substituted Analogues of the GFP Chromophore with Remarkable Solvatochromism. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=1.154$ ,  $Q_{sjr}1$ )
2. Bogdanova YA et al. (2023) NanoLuc Luciferase as a Fluorogen-Activating Protein for GFP Chromophore Based Fluorogens. *Int J Mol Sci* (IF=5.6,  $Q_{wos}1$ ,  $SJR=1.154$ ,  $Q_{sjr}1$ )





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

ИФ 88,6

Лаборатория биологических испытаний  
*И.А. Дьяченко*

ИФ 33,5

Лаборатория токсикологии in vitro  
*Е.В. Наволоцкая*

ИФ 13,9

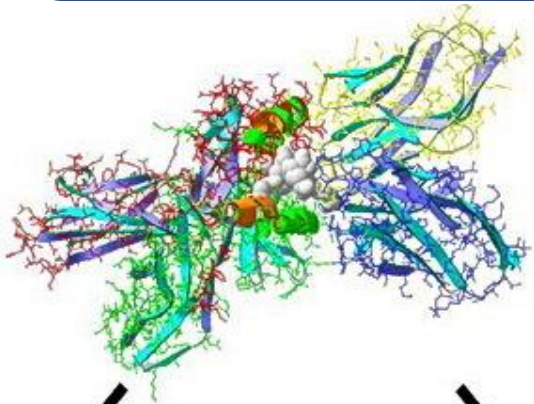
Лаборатория фармакокинетики  
*Д.В. Зинченко*

ИФ 0

Центр биологических испытаний  
*А.Н. Мурашев*



# В С-КОНЦЕВОЙ ОБЛАСТИ БЕЛКА КАВЕОЛИН-3 НАХОДИТСЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ, КОДИРУЮЩИХ ПЕПТИД, СПОСОБНЫЙ ПРОТИВОДЕЙСТВОВАТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОИММУННОМУ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТУ, НО НЕ РЕВМАТОИДНОМУ АРТРИТУ, СМОДЕЛИРОВАННОМУ У КРЫС

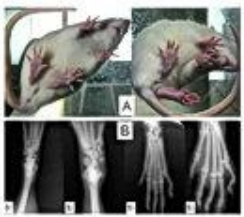
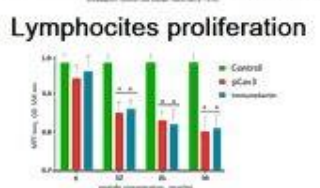
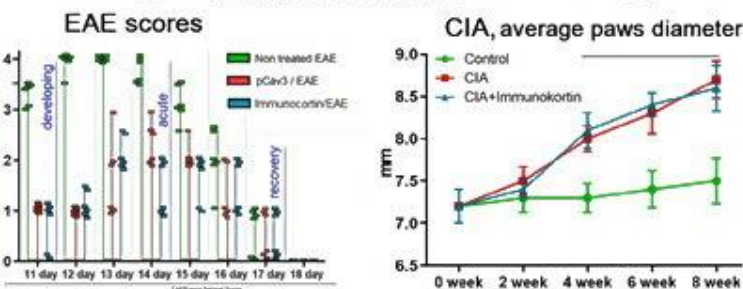


Ligand Source	Ligand Structure *	AF <sub>max</sub> %/bind
IMT	RCCASQVDSQ	80%
pCav3 (356-146 a.a.)	LCQVDSQVDSQ	50%
Immunokortin	VLRKPCSSVRY	4%

\*Identical or highly similar amino acid residues are labeled with one.

Локализован пептид pCav3, который способен подавлять симптомы экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита крыс линии DA – утвержденной модели рассеянного склероза человека.

- Эффективность pCav3 сопоставима с известным иммуномодулятором иммунокортином. Оба пептида характеризуются значительной гомологией первичных структур. pCav3 и иммунокортин способны ингибировать пролиферацию лимфоцитов крыс DA, иммунизированных миелом хорды с IC50 = 0,42 μM (2,35 mcg/mL), что предопределяет терапевтический эффект.
- Был сделан вывод, что эффективность пептидов pCav3 и иммунокортина на модели ЭАЭ крыс DA практически идентичны, в то время как на модель ревматоидного артрита у крыс SD, иммунокортин не оказывал влияния.
- Авторами сделан вывод, что рекомендации OECD в отношении использования линии крыс DA требуют ревизии, поскольку по нашим данным эффективность пептида в качестве терапевтического средства существенным образом зависит от типа ГКГ животных, используемых для получения модели того или иного аутоиммунного заболевания.

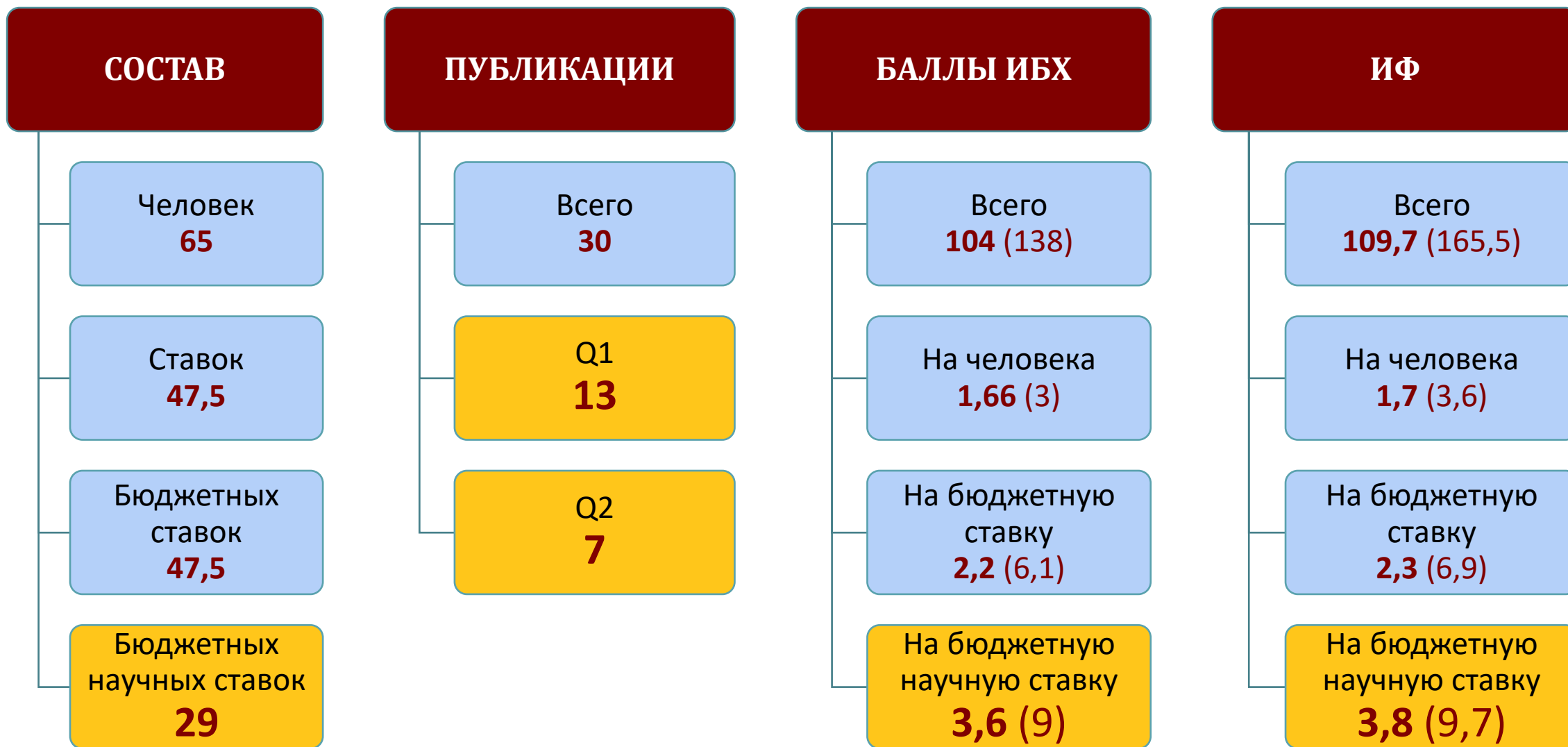


## *biomedicines*

Danilkovich AV et al. (2023) C-terminal region of caveolin-3 contains a stretch of amino acid residues capable of diminishing symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis but not rheumatoid arthritis modeled in rats. *Biomedicines* (IF=4,7, Q<sub>wos</sub>1, SJR=0,897, Q<sub>sjr</sub>1)



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





## ДРУГИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ

ИФ 68

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

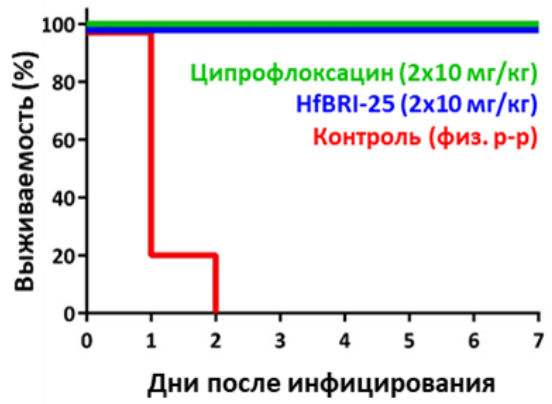
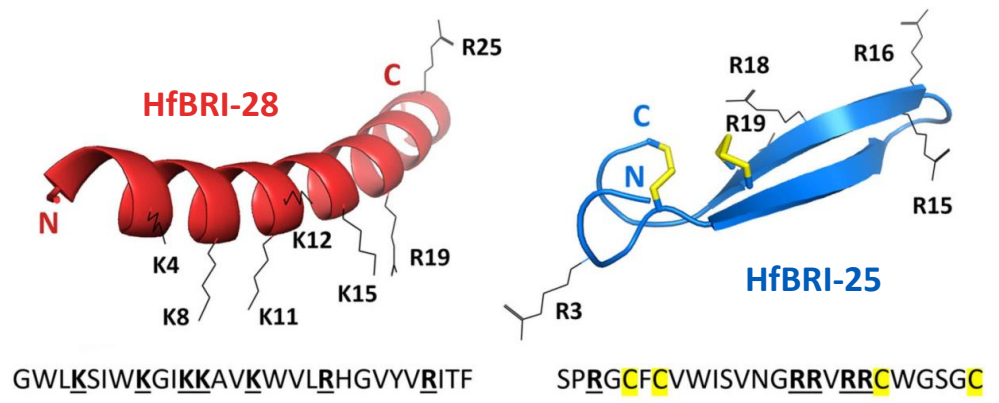
ИФ 9

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



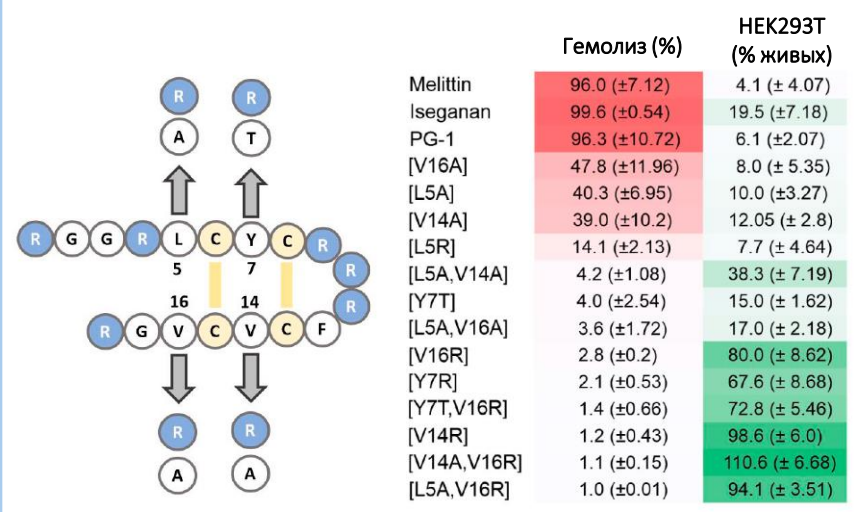
# ОБНАРУЖЕНЫ НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ (АМП) ЖИВОТНЫХ, ОБЛАДАЮЩИЕ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ *IN VIVO*. ИЗУЧЕНЫ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НОВЫХ АМП

## Новые BRICHOS-ассоциированные АМП из полихеты *Heteromastus filiformis*



- Биоинформатический поиск в транскриптоме морской полихеты *Heteromastus filiformis* позволил обнаружить **9 новых семейств** защитных BRICHOS-ассоциированных АМП с высокой активностью против клинически значимых бактериальных патогенов.
- Наличие высокой антимикробной и антибиоплёночной активности против уропатогенных штаммов *E. coli* (UPEC), а также 100% эффективность на мышинной модели инфекции позволяют рассматривать новый  $\beta$ -спилочный пептид **HfBRI-25** как перспективное соединение для терапии инфекций мочевыводящих путей, связанных с UPEC.
- Проведен рациональный дизайн модифицированных аналогов известного защитного пептида свиньи – протегрина-1. Отобран вариант **[V16R]**, для которого наблюдается пониженная склонность к олигомеризации в имитирующих мембраны средах и 30-кратное увеличение терапевтического индекса.

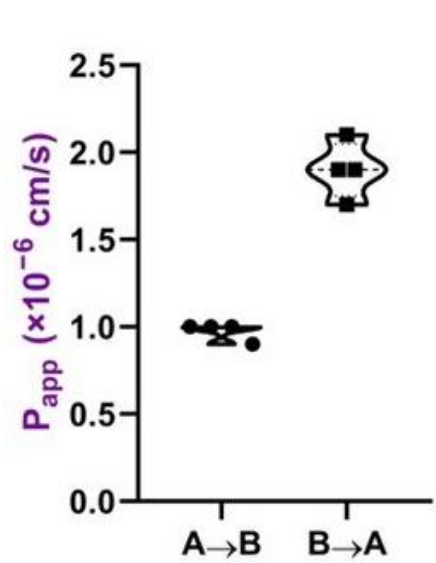
## Рациональный дизайн селективных антибиотиков против грамотрицательных бактерий на основе протегрина-1



- Pantelev PV et al. (2023) Novel BRICHOS-related antimicrobial peptides from the marine worm *Heteromastus filiformis*: transcriptome mining, synthesis, biological activities, and therapeutic potential. **Marine Drugs** (IF=5,4,  $Q_{wos}$ 1, SJR=0,813,  $Q_{sjr}$ 1)
- Bolosov IA et al. (2023) Design of protegrin-1 analogs with improved antibacterial selectivity. **Pharmaceutics** (IF=5,4,  $Q_{wos}$ 1, SJR=0,795,  $Q_{sjr}$ 1)
- Pantelev PV et al. (2023) Genomic insights into bacterial resistance to proline-rich antimicrobial peptide Bac7. **Membranes** (Basel) (IF=4,2,  $Q_{wos}$ 2, SJR=0,489,  $Q_{sjr}$ 2)



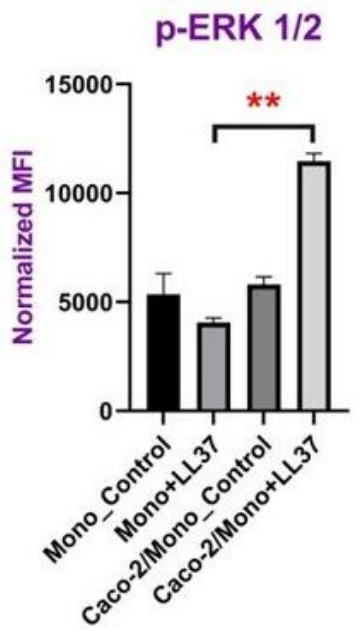
# ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ КАТЕЛИЦИДИНА ЧЕЛОВЕКА LL-37



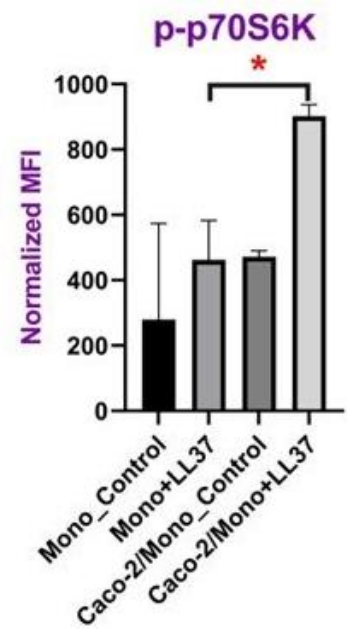
Исследована способность LL-37 проникать через монослой клеток Caco-2, имитирующих энтероциты кишечника человека, в направлениях: A→B (всасывание) и B→A (секреция)



LL-37 человека



Изучена способность LL-37 активировать сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK в первичных моноцитах человека в присутствии эпителиальных клеток Caco-2 при низких физиологических концентрациях LL-37 (<5 µg/mL)



Кателицидин человека LL-37 обладает антимикробной активностью против простейших, грибов, G+ и G- бактерий и оболочечных вирусов. В экспериментах *in vitro* было показано, что LL-37 способен индуцировать выработку про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов различными типами клеток человека. Остается открытым вопрос, является ли такая индукция цитокинов физиологически значимой, поскольку в экспериментах *in vitro* LL-37 проявляет свои иммуномодулирующие свойства в концентрациях, значительно более высоких (>20 мкг/мл), чем те, которые наблюдаются в невоспалённых тканях (1–5 мкг/мл).

- С помощью мультиплексного анализа показано, что в присутствии поляризованного эпителиального монослоя Caco-2 LL-37 способен активировать моноциты посредством активации сигнального пути MAPK/ERK и индуцировать секрецию цитокинов.
- Установлено, что LL-37 способен оказывать иммуномодулирующее действие *in vivo* в невоспалённых тканях при низких физиологических концентрациях.
- В данном исследовании выявлена ключевая роль взаимодействия между эпителиальными и иммунными клетками в реализации иммуномодулирующих функций LL-37, что открывает путь к выяснению его физиологического действия *in vivo*.

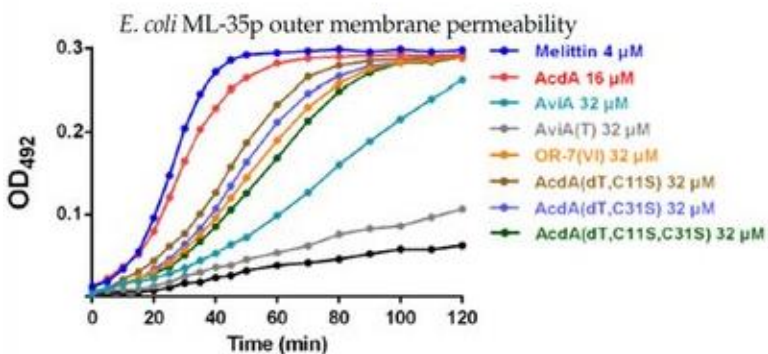
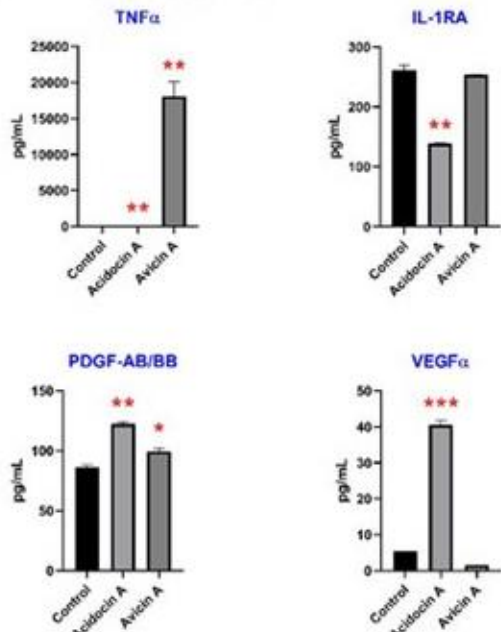
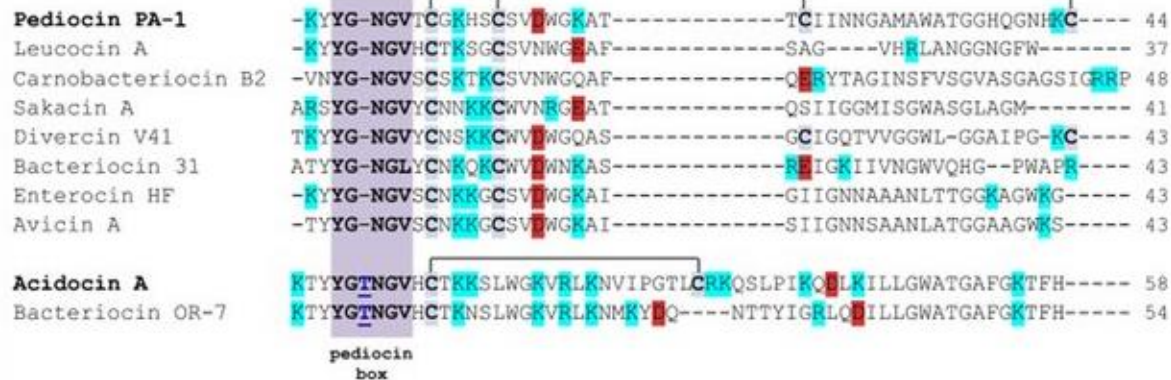


## biomolecules

Bogdanov IV et al. (2023) Epithelial-immune cell crosstalk determines the activation of immune cells *in vitro* by the human cathelicidin LL-37 at low physiological concentrations. **Biomolecules** (IF=5,5,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,074,  $Q_{sjr}$ 1)



# АЦИДОЦИН А – НЕТИПИЧНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ СЕМЕЙСТВА ПЕДИОЦИН-ПОДОБНЫХ БАКТЕРИОЦИНОВ, ОБЛАДАЮЩИЙ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ



Bacteriocins	Minimum inhibitory concentration against Gram-negative bacteria (μM)					
	<i>E. coli</i> ML-35p	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> SQ110	<i>E. coli</i> XDR CI 1057	<i>P. aeruginosa</i> MDR CI 1995	<i>A. baumannii</i> XDR CI 2675
AcdA	2	4	2	8	16	4
AviA	>32	>32	>32	>32	>32	>32

- Исследована структура и биологическая активность **ацидоцина А** — представителя педиоцин-подобных бактериоцинов (PLB), вырабатываемого молочнокислыми бактериями.
- Ацидоцин А продемонстрировал сходство с изученными представителями PLB на уровне вторичной структуры, но значительно более **широкий диапазон антибактериальной активности**, в том числе в отношении грамотрицательных бактерий, которая сохранялась при внесении мутаций в «педиоциновый бокс».
- С помощью мультиплексного иммуноанализа показана индукция ацидоцином А синтеза ряда **провоспалительных факторов и факторов роста** в нормальных моноцитах человека.



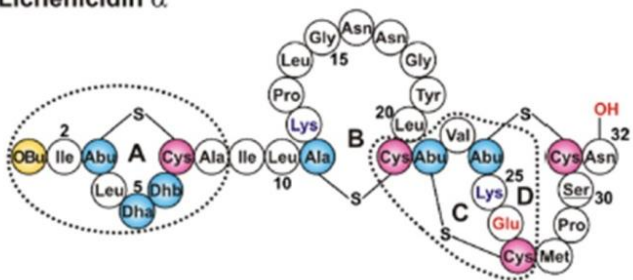
## membranes

Antoshina DV et al. (2022) Antimicrobial activity and immunomodulatory properties of acidocin A, the pediocin-like bacteriocin with the non-canonical structure. *Membranes (Basel)* (IF=4,2, Q<sub>vos</sub>2, SJR=0,489, Q<sub>sjr</sub>2)

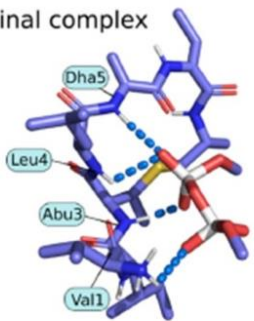


# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\alpha$ -КОМПОНЕНТА ЛАНТИБИОТИКА ЛИХЕНИЦИДИНА С ПРЕДШЕСТВЕННИКОМ ПЕПТИДОГЛИКАНА БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ЛИПИДОМ II ПРЕДОПРЕДЕЛЯЕТ ЕГО АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

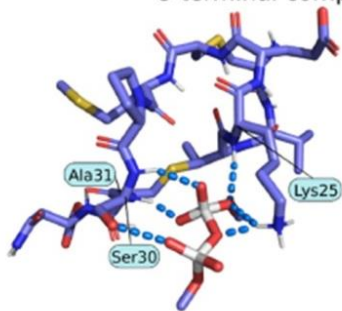
Lichenicidin  $\alpha$



N-terminal complex

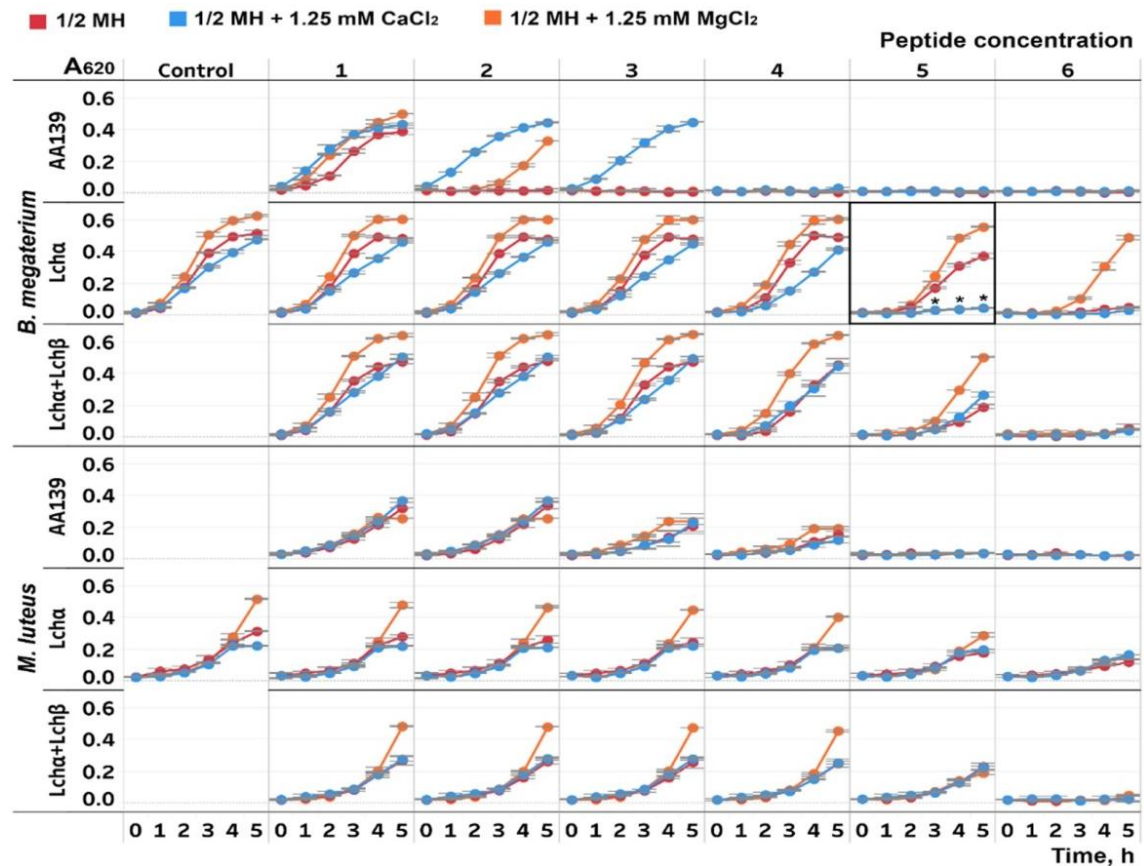


C-terminal complex



International Journal of  
*Molecular Sciences*

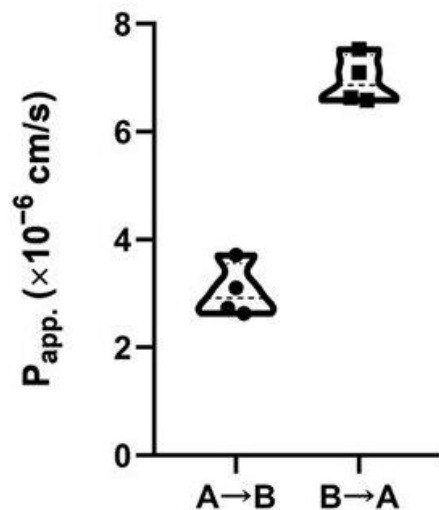
Panina IS et al. (2023) Specific binding of the  $\alpha$ -component of the lantibiotic lichenicidin to the peptidoglycan precursor lipid ii predetermines its antimicrobial activity. *Int J Mol Sci* (IF=5,6,  $Q_{wos}$ 1,  $SJR$ =1,154,  $Q_{sjr}$ 1)



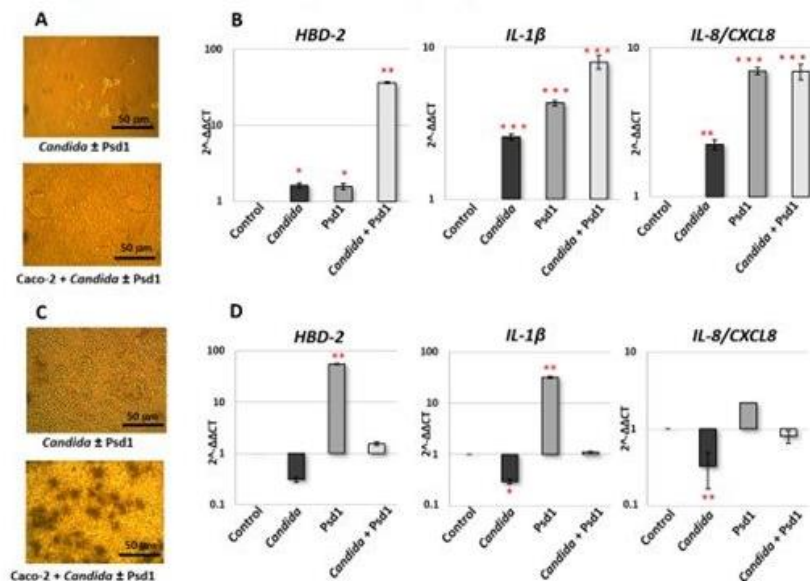
- Исследован механизм действия лантибиотика лихеницидина, ранее выделенного из штаммов *Bacillus licheniformis* VK21 и B-511.
- С помощью ЯМР-спектроскопии в мицеллах DPC получены доказательства формирования  $\alpha$ -компонентом С-концевого комплекса с липидом II. Эти данные подтверждены моделированием методом МД.
- МД-моделирование также показало возможность для формирования стабильного N-концевого низиноподобного комплекса.
- Тесты антимикробной активности указывают на возможную роль ионов кальция в механизме действия  $\alpha$ -компонента лихеницидина.

Кандидоз — одно из наиболее распространенных грибковых заболеваний, которое может представлять угрозу для жизни пациентов с иммунодефицитом, особенно в диссеминированной форме. В этом исследовании мы изучили *in vitro* иммуномодулирующие свойства противогрибкового дефенсина Psd1 гороха при инфекции *Candida albicans*.

- С помощью мультиплексного анализа xMAP с использованием совместной культуры Caco-2 и иммунных клеток для заражения грибом *C. albicans* было показано, что этот патогенный микроорганизм индуцирует выраженный защитный ответ хозяина, однако цитокиновый ответ различается в присутствии дендритных клеток и моноцитов.
- Обнаружено, что Psd1 в низкой концентрации (2 мкМ) оказывает выраженное иммуномодулирующее действие в совместной культуре Caco-2/иммунные клетки при грибковой инфекции.
- Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что дефенсин гороха Psd1 может быть эффективным средством при лечении кандидоза благодаря не только его противогрибковой активности, но и способности модулировать защитный иммунный ответ при заражении.



**Двухнаправленный транспорт** дефенсина гороха Psd1 через эпителиальный барьер Caco-2 в направлениях: A→B (всасывание) и B→A (секреция)

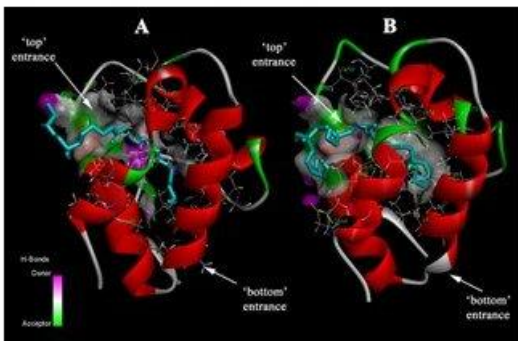


**Совместное культивирование Caco-2 с *Candida albicans* в присутствии или без 2 мкМ Psd1 после 4 (A) и 24 ч (C) инкубации** (увеличение  $\times 400$ ). Относительно контроля (необработанные клетки Caco-2) экспрессия генов HBD-2, IL-1 $\beta$  и IL-8/CXCL8 эпителиальными клетками после 4 (B) и 24 часов (D) инкубации с *C. albicans* в присутствии или без 2 мкМ Psd1. Данные представлены из двух разных экспериментов  $\pm$  SD (стандартное отклонение). Уровни значимости (относительно контроля): \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,005$ .

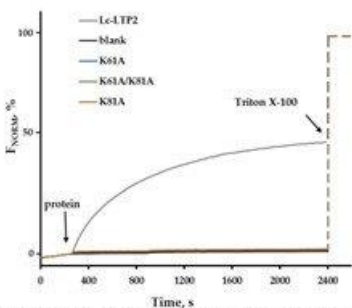




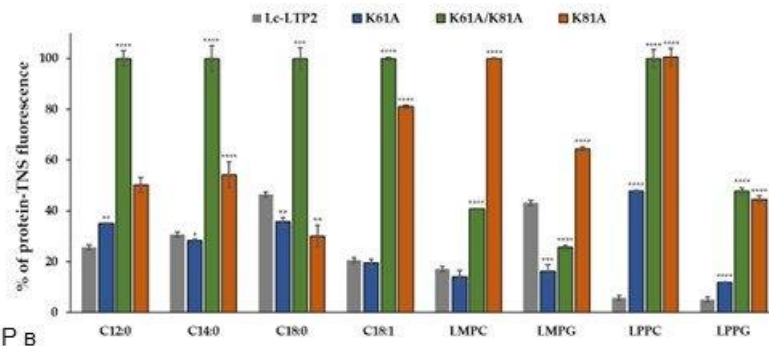
# ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ И ТРАНСПОРТА ЛИГАНДОВ ЛИПИД-ТРАНСПОРТИРУЮЩИМ БЕЛКОМ ЧЕЧЕВИЦЫ Lc-LTP2: РОЛЬ Lys61 И Lys81, РАСПОЛОЖЕННЫХ НА ПРОТИВОПОЛОЖНЫХ ВХОДАХ В ГИДРОФОБНУЮ ПОЛОСТЬ



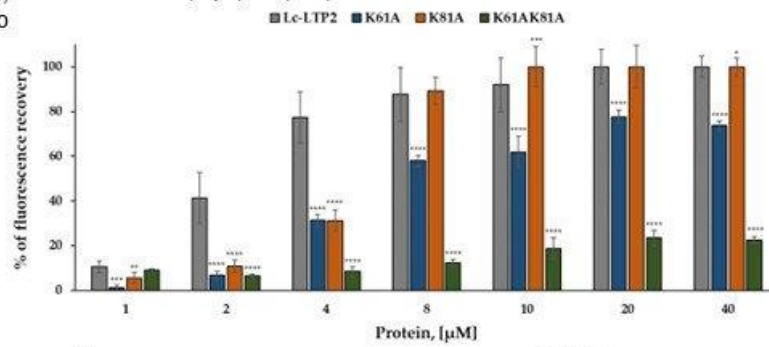
(A) Комплекс Lc-LTP2 с LPPG, исследованный методом ЯМР в растворе [PDB: 2MAL]; (B) Комплекс мутанта K61A с LPPG (наилучшая конформация с энергией связи  $-5,2$  ккал моль $^{-1}$ ), рассчитанный методом вычислительного молекулярного докинга.



Анализ переноса липидов между мечеными (POPC) и немечеными липосомами DMPG.



Влияние жирных кислот и липолипидов на уровень флуоресценции комплекса белок-ТНС.



Процент утечки красителя кальцеина из POPG липосом при добавлении Lc-LTP2 и его мутантов.

Липид-транспортирующие белки (LTP) реализуют свои функции в растениях благодаря способности связывать и транспортируют различные лиганды. Структуры многих LTP были изучены, однако механизмы связывания и транспорта лигандов до сих пор до конца не исследованы.

- В данной работе мы изучили роль в этих процессах Lys61 и Lys81, расположенных вблизи «верхнего» и «нижнего» входов в гидрофобную полость Lc-LTP2 чечевицы, соответственно.
- С помощью сайт-направленного мутагенеза мы показали, что оба аминокислотных остатка играют ключевую роль в связывании липидов с белком.
- В экспериментах с липосомами, нагруженными кальцеином, мы продемонстрировали, что оба вышеупомянутых остатка лизина участвуют во взаимодействии белка с модельными мембранами.
- По данным флуоресцентной спектроскопии и смещения зонда ТНС, оба аминокислотных остатка необходимы для способности белка переносить липиды между мембранами.
- Таким образом, мы предположили, что основные аминокислотные остатки, расположенные у противоположных входов в гидрофобную полость Lc-LTP2 чечевицы, играют важную роль в исходном белок-лигандном взаимодействии как в растворе, так и во взаимодействии с мембраной.



Melnikova DN et al. (2023) Molecular insight into ligand binding and transport by the lentil lipid transfer protein Lc-LTP2: The role of basic amino acid residues at opposite entrances to the hydrophobic cavity. *Biomolecules* (IF=5,5,  $Q_{wos}$ 1, SJR=1,074,  $Q_{sjr}$ 1)



# **АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛОВ и ЛАБОРАТОРИЙ ИБХ РАН 2023**

**Данные актуальны на 27 декабря 2023**



## НАПОМНИМ ТЕРМИНОЛОГИЮ

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

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

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

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

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



## ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022 - 2023

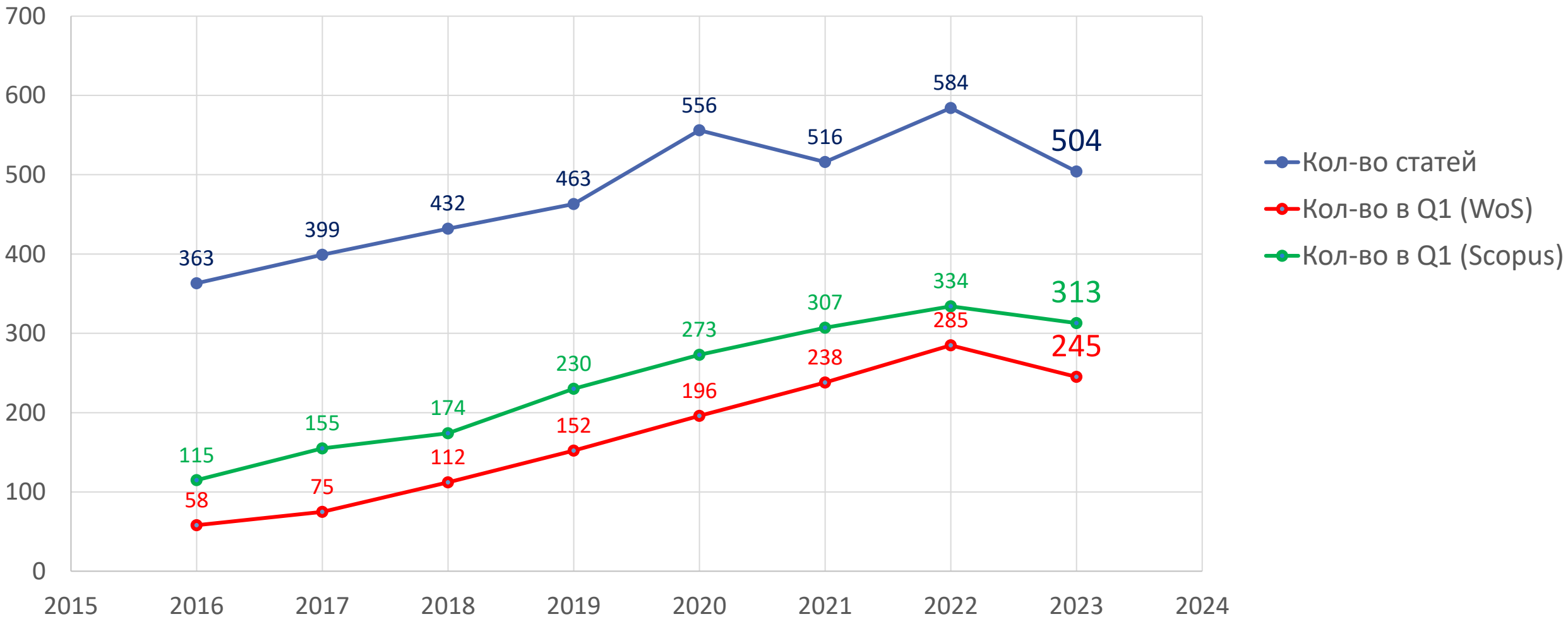
Год	Кол-во статей	Кол-во в Q1 (WoS)	Кол-во в Q1 (Scopus)	Сумм. ИФ	Кол-во статей с ИФ>5	Кол-во статей с ИФ>9	Средний ИФ
2016	363	58 / 16 %	115 / 32 %	1171	51 / 14 %	18 / 5 %	3,22
2017	399	75 / 19 %	155 / 39 %	1248	53 / 13 %	14 / 4 %	3,13
2018	432	112 / 26 %	174 / 40 %	1528	92 / 21 %	31 / 7 %	3,54
2019	463	152 / 33 %	230 / 50 %	1713	130 / 28 %	24 / 5 %	3,7
2020	556	196 / 35 %	273 / 49 %	2428	181 / 33 %	37 / 7 %	4,37
2021	516	238 / 46 %	307 / 59 %	2387	190 / 37 %	31 / 6 %	4,63
2022	584	285 / 49 %	334 / 57 %	2716	231 / 40 %	41 / 7 %	4,65
<b>2023</b>	<b>504</b>	<b>245 / 49%</b>	<b>313 / 62%</b>	<b>2186</b>	<b>222 / 44%</b>	<b>20 / 4%</b>	<b>4,34</b>





# ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ (число статей 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022 - 2023)

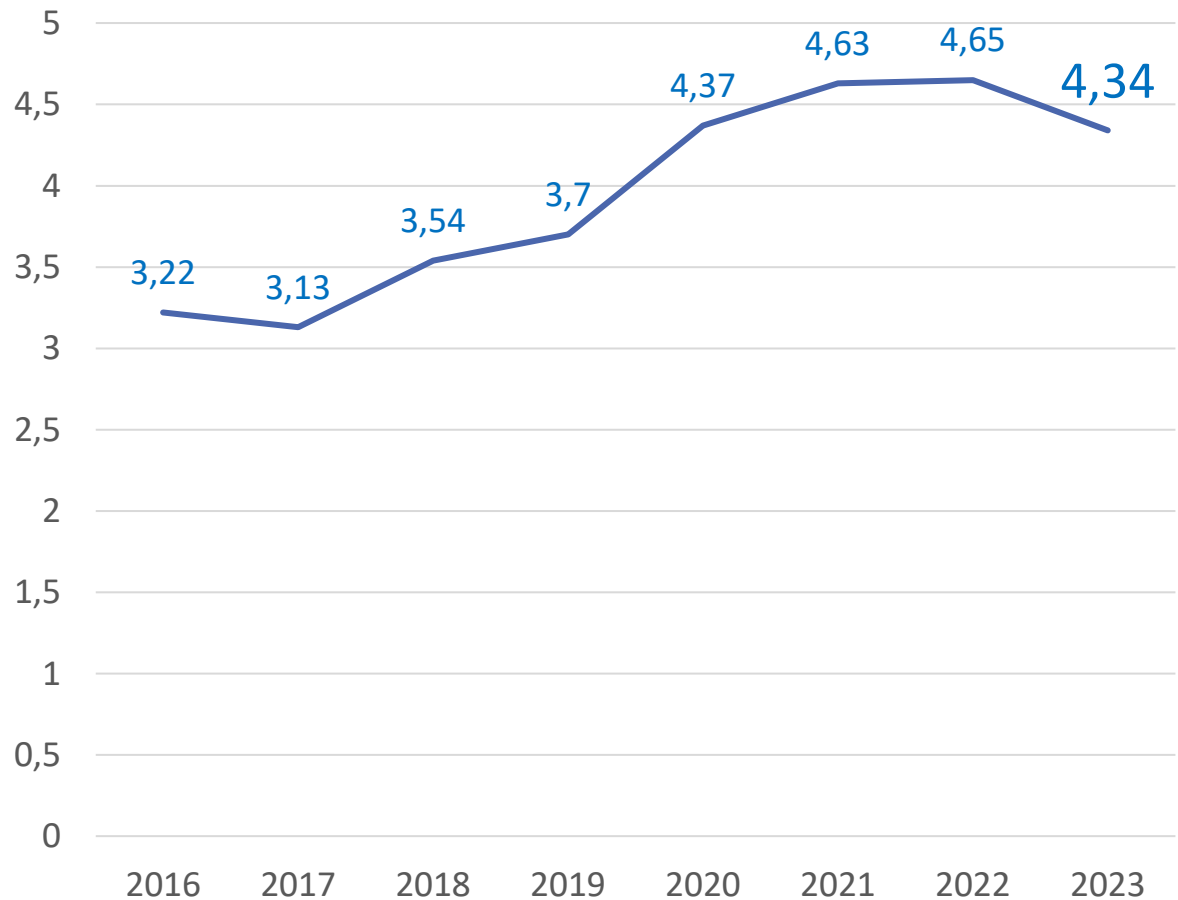
Количество опубликованных статей 2016 - 2023



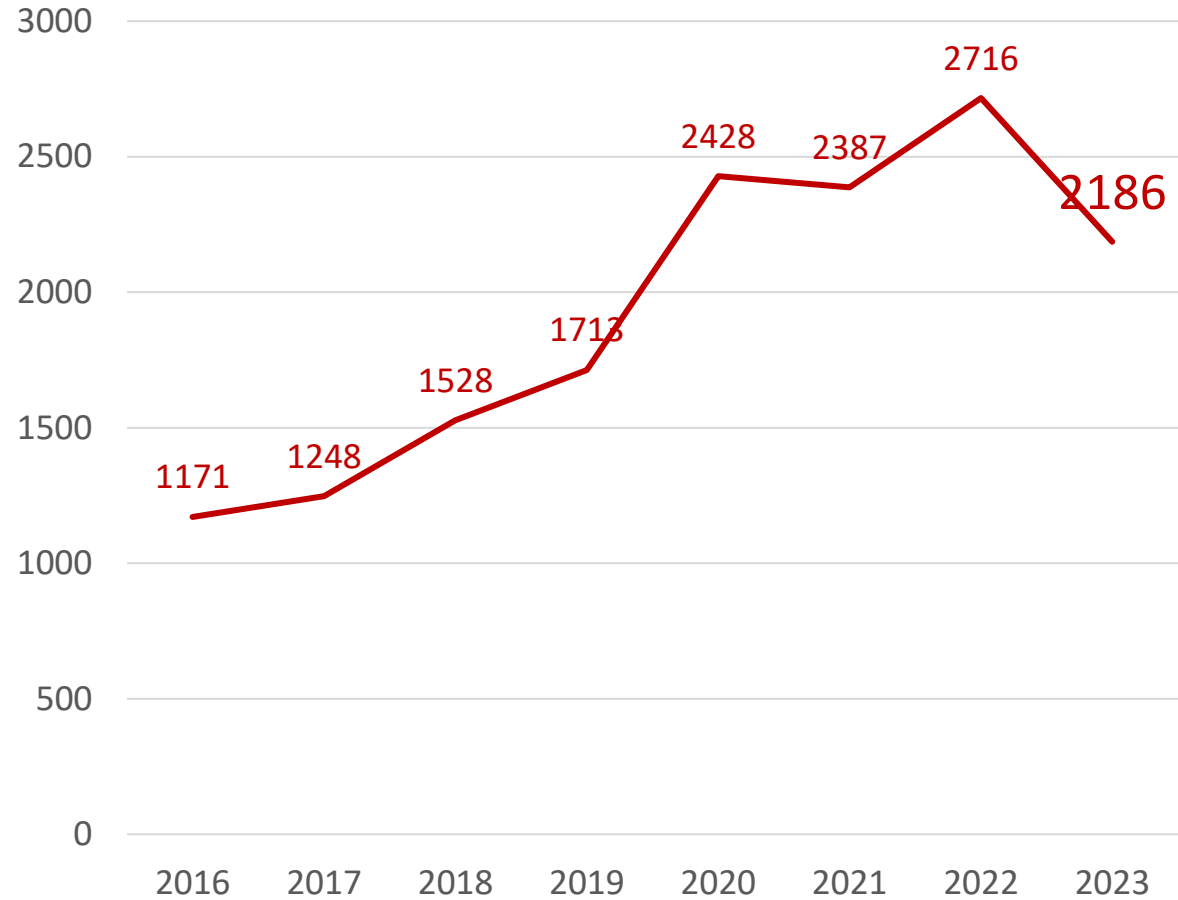


# ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ (импакт-фактор) 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022 – 2023

### СРЕДНИЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ



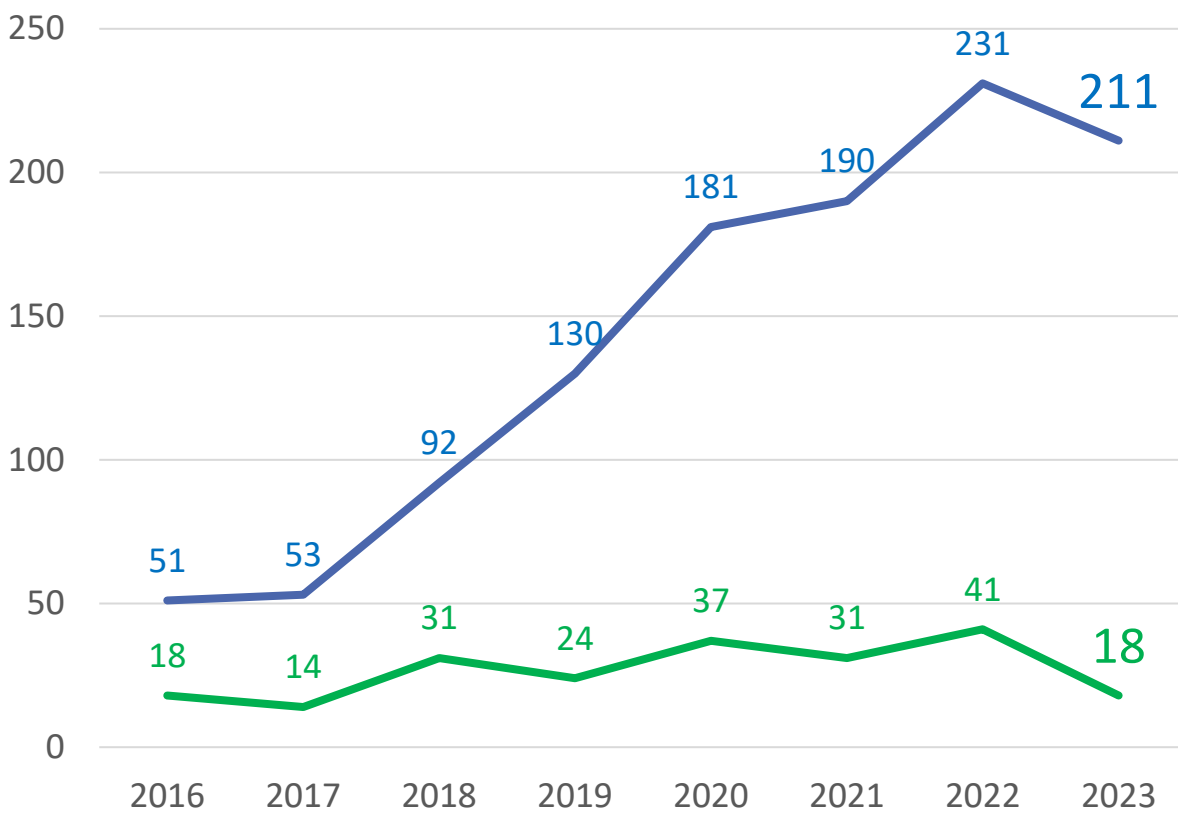
### СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ



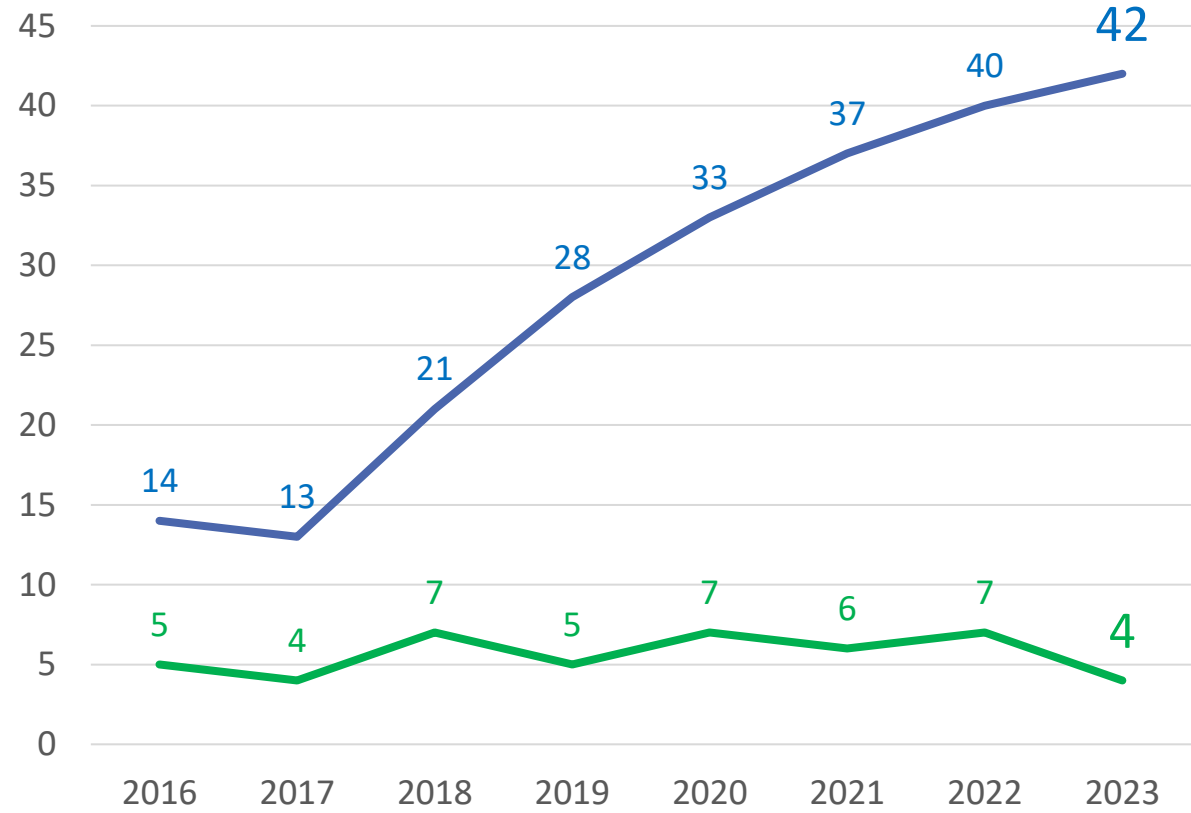


# ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ (высокорейтинговые публикации) 2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022 – 2023

АБС. ЧИСЛО СТАТЕЙ  
В ВЫСОКОРЕЙТИНГОВЫХ ЖУРНАЛАХ



% СТАТЕЙ В ВЫСОКОРЕЙТИНГОВЫХ ЖУРНАЛАХ  
ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА ПУБЛИКАЦИЙ ИБХ РАН



— Кол-во статей с ИФ>5 — Кол-во статей с ИФ>9

— % статей с ИФ>5 — % статей с ИФ>9



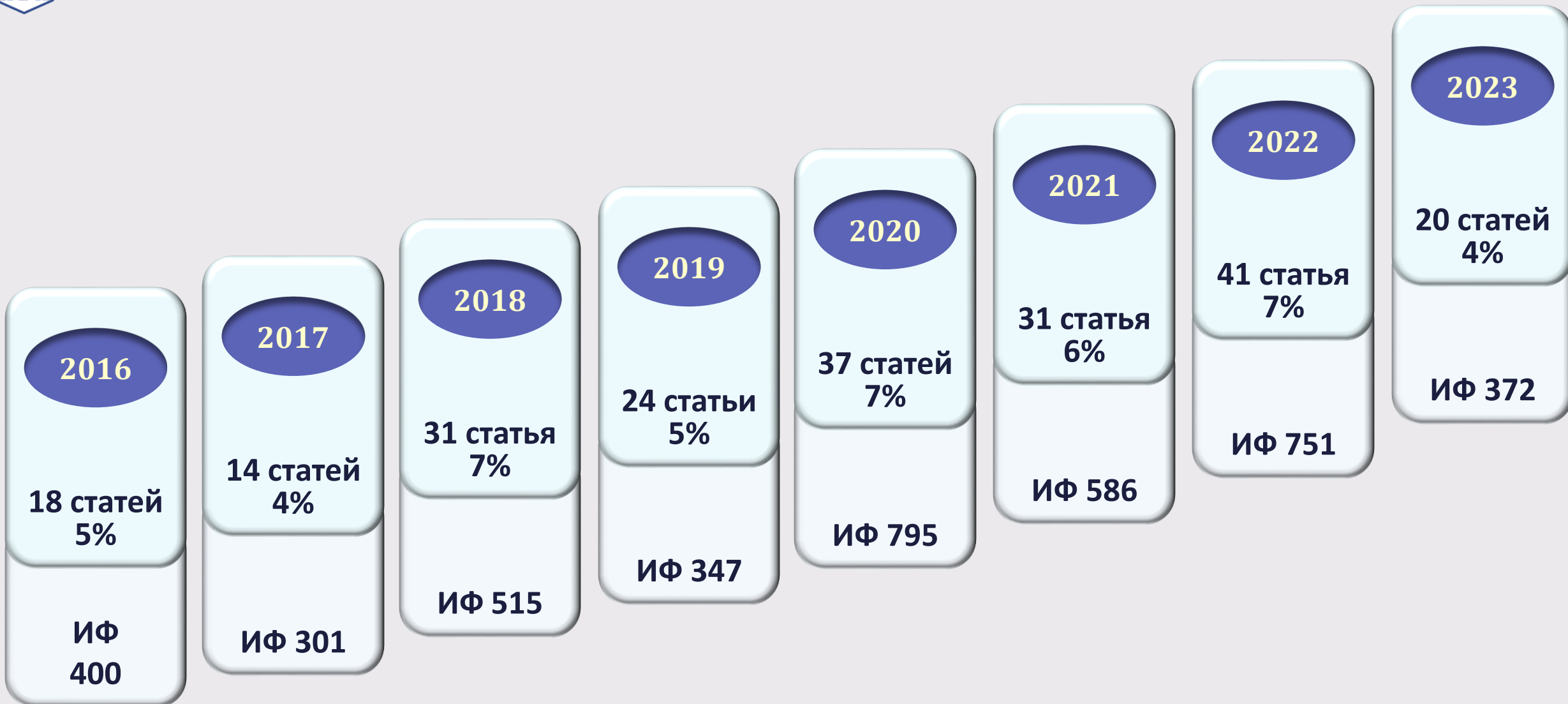
# ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН СИФ > 9





# ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИЙ ИБХ РАН В ЖУРНАЛАХ с ИФ>9 (2016-2023)

# 2023





ЖУРНАЛ	ИФ	N СТАТЕЙ	ЖУРНАЛ	ИФ	N СТАТЕЙ
NATURE MEDICINE	82,9	1	REDOX BIOLOGY	11,4	1
CELL HOST AND MICROBE	30,3	1	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE	10,8	1
NATURE BIOMEDICAL ENGINEERING	28,1	1	MATERIALS TODAY ADVANCES	10	1
NATURE NEUROSCIENCE	25	1	SCIENTIFIC DATA	9,8	2
ACS NANO	17,1	1	BRIEFINGS IN BIOINFORMATICS	9,5	1
NATURE COMMUNICATIONS	16,6	4	CELL DEATH AND DISEASE	9	2
NUCLEIC ACIDS RESEARCH	14,9	2			

СТАТЬИ	ИФ	КБПР
<p><a href="#">Britanova OV</a>, Lupyr KR, <a href="#">Staroverov DB</a>, <a href="#">Shagina IA</a>, Aleksandrov AA, Ustyugov YY, Somov DV, Klimenko A, Shostak NA, <a href="#">Zvyagin IV</a>, <a href="#">Stepanov AV</a>, <a href="#">Merzlyak EM</a>, Davydov AN, <a href="#">Izraelson M</a>, <a href="#">Egorov ES</a>, <a href="#">Bogdanova EA</a>, Vladimirova AK, Iakovlev PA, Fedorenko DA, Ivanov RA, Skvortsova VI, <a href="#">Lukyanov S</a>, <a href="#">Chudakov DM</a> (2023). Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. <i>Nat Med</i></p>	82,9	4,13
<p>Bondareva M, Budzinski L, Durek P, Witkowski M, Angermair S, Ninnemann J, Kreye J, Letz P, Ferreira-Gomes M, Semin I, Guerra GM, Momsen Reincke S, Sánchez-Sendin E, Yilmaz S, Sempert T, Heinz GA, Tizian C, Raftery M, Schönrich G, Matyushkina D, <a href="#">Smirnov IV</a>, <a href="#">Govorun VM</a>, Schrezenmeier E, Stefanski AL, Dörner T, Zocche S, Viviano E, Klement N, Sehmsdorf KJ, Lunin A, Chang HD, Drutskaya M, Kozlovskaya L, Treskatsch S, Radbruch A, Diefenbach A, Prüss H, Enghard P, Mashreghi MF, Kruglov AA (2023). Cross-regulation of antibody responses against the SARS-CoV-2 Spike protein and commensal microbiota via molecular mimicry. <i>Cell Host Microbe</i></p>	30,3	0,5
<p><a href="#">Stepanov AV</a>, Xie J, Zhu Q, Shen Z, Su W, Kuai L, Soll R, Rader C, Shaver G, Douthit L, Zhang D, <a href="#">Kalinin R</a>, Fu X, Zhao Y, Qin T, Baran PS, <a href="#">Gabibov AG</a>, Bushnell D, Neri D, Kornberg RD, <a href="#">Lerner RA</a> (2023). Control of the antitumour activity and specificity of CAR T cells via organic adapters covalently tethering the CAR to tumour cells. <i>Nat Biomed Eng</i></p>	28,1	1,90
<p>Moliner R, Girych M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, Antenucci L, <a href="#">Kot EF</a>, <a href="#">Goncharuk SA</a>, Kaurinkoski K, Kuutti M, Fred SM, Elsilä LV, Sakson S, Cannarozzo C, Diniz CRAF, Seiffert N, Rubiolo A, Haapaniemi H, Meshi E, Nagaeva E, Öhman T, Róg T, Kankuri E, Vilar M, Varjosalo M, Korpi ER, Permi P, <a href="#">Mineev KS</a>, Saarma M, Vattulainen I, Casarotto PC, Castrén E (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. <i>Nat Neurosci</i></p>	25	0,80
<p>Tselikov GI, Danilov A, <a href="#">Shipunova VO</a>, <a href="#">Deyev SM</a>, Kabashin AV, Grigorenko AN (2023). Topological Darkness: How to Design a Metamaterial for Optical Biosensing with Ultrahigh Sensitivity. <i>ACS Nano</i></p>	17,1	5
<p><a href="#">Popov A</a>, <a href="#">Brazhe N</a>, Morozova K, Yashin K, <a href="#">Bychkov M</a>, Nosova O, <a href="#">Sutyagina O</a>, <a href="#">Brazhe A</a>, Parshina E, Li L, Medyanik I, Korzhevskii DE, <a href="#">Shenkarev Z</a>, <a href="#">Lyukmanova E</a>, Verkhatsky A, <a href="#">Semyanov A</a> (2023). Mitochondrial malfunction and atrophy of astrocytes in the aged human cerebral cortex. <i>Nat Commun</i></p>	16,6	6,35

СТАТЬИ	ИФ	КБПР
Neuberger A, <a href="#">Trofimov YA</a> , Yelshanskaya MV, Khau J, <a href="#">Nadezhdin KD</a> , Khosrof LS, <a href="#">Krylov NA</a> , <a href="#">Efremov RG</a> , Sobolevsky AI (2023). Molecular pathway and structural mechanism of human oncochannel TRPV6 inhibition by the phytocannabinoid tetrahydrocannabivarin. <i>Nat Commun</i>	16,6	6,67
Neuberger A, <a href="#">Trofimov YA</a> , Yelshanskaya MV, <a href="#">Nadezhdin KD</a> , <a href="#">Krylov NA</a> , <a href="#">Efremov RG</a> , Sobolevsky AI (2023). Structural mechanism of human oncochannel TRPV6 inhibition by the natural phytoestrogen genistein. <i>Nat Commun</i>	16,6	8,57
<a href="#">Kornilov FD</a> , <a href="#">Shabalkina AV</a> , Lin C, <a href="#">Volynsky PE</a> , <a href="#">Kot EF</a> , <a href="#">Kayushin AL</a> , <a href="#">Lushpa VA</a> , <a href="#">Goncharuk MV</a> , <a href="#">Arseniev AS</a> , <a href="#">Goncharuk SA</a> , Wang X, <a href="#">Mineev KS</a> (2023). The architecture of transmembrane and cytoplasmic juxtamembrane regions of Toll-like receptors. <i>Nat Commun</i>	16,6	10,83
Erokhin M, Brown JL, Lomaev D, Vorobyeva NE, Zhang L, Fab LV, Mazina MY, Kulakovskiy IV, <a href="#">Ziganshin RH</a> , Schedl P, Georgiev P, Sun MA, Kassis JA, Chetverina D (2023). Crol contributes to PRE-mediated repression and Polycomb group proteins recruitment in Drosophila. <i>Nucleic Acids Res</i>	14,9	1,42
<a href="#">Bychenko OS</a> , <a href="#">Khrulev AA</a> , Svetlova JI, Tsvetkov VB, <a href="#">Kamzeeva PN</a> , <a href="#">Skvortsova YV</a> , Tupertsev BS, <a href="#">Ivanov IA</a> , <a href="#">Aseev LV</a> , <a href="#">Khodarovich YM</a> , Belyaev ES, Kozlovskaya LI, <a href="#">Zatsepin TS</a> , <a href="#">Azhikina TL</a> , Varizhuk AM, <a href="#">Aralov AV</a> (2023). Red light-emitting short Mango-based system enables tracking a mycobacterial small noncoding RNA in infected macrophages. <i>Nucleic Acids Res</i>	14,9	11,25
<a href="#">Zhiyanov A</a> , <a href="#">Shkurnikov M</a> , Nersisyan A, Hui C, Baranova A, <a href="#">Tonevitsky A</a> (2023). The signature of SARS-CoV-2 evolution reflects selective pressures within human guts. <i>J Med Virol</i>	12,7	1,11
<a href="#">Kalinichenko AL</a> , Jappy D, <a href="#">Solius GM</a> , <a href="#">Maltsev DI</a> , <a href="#">Bogdanova YA</a> , <a href="#">Mukhametshina LF</a> , <a href="#">Sokolov RA</a> , Moshchenko AA, Shaydurov VA, Rozov AV, <a href="#">Podgorny OV</a> , <a href="#">Belousov VV</a> (2023). Chemogenetic emulation of intraneuronal oxidative stress affects synaptic plasticity. <i>Redox Biol</i>	11,4	5,97



СТАТЬИ	ИФ	КБПР
<a href="#">Komedchikova EN</a> , <a href="#">Kolesnikova OA</a> , Syuy AV, Volkov VS, <a href="#">Deyev SM</a> , <a href="#">Nikitin MP</a> , <a href="#">Shipunova VO</a> (2023). Targosomes: Anti-HER2 PLGA nanocarriers for bioimaging, chemotherapy and local photothermal treatment of tumors and remote metastases. <i>J Control Release</i>	10,8	3,81
<a href="#">Demina PA</a> , Khaydukov KV, <a href="#">Sochilina AV</a> , Rocheva VV, Ivanov AV, Akasov RA, Lin Q, <a href="#">Generalova AN</a> , <a href="#">Khaydukov EV</a> , (2023). Role of energy transfer in a nanoinitiator complex for upconversion-driven polymerization. <i>Materials Today Advances</i>	10	2,83
<a href="#">Korolkova Y</a> , <a href="#">Mikov A</a> , Lobas A, Solovyeva E, Surin A, <a href="#">Andreev Y</a> , Gorshkov M, <a href="#">Kozlov S</a> (2023). Venom-gland transcriptomics and venom proteomics of the Tibellus oblongus spider. <i>Sci Data</i>	9,8	6,25
Salvati A, Ferravante C, Lamberti J, Rocco T, <a href="#">Alexandrova E</a> , DAgostino Y, <a href="#">Sorokin M</a> , Efimov V, <a href="#">Buzdin A</a> , Strianese O, Nassa G, Tarallo R, Weisz A, Rizzo F, Giurato G (2023). Host nasopharyngeal transcriptome dataset of a SARS-CoV-2 positive Italian cohort. <i>Sci Data</i>	9,8	0,44
Popov P, <a href="#">Kalinin R</a> , Buslaev P, Kozlovskii I, Zaretckii M, Karlov D, <a href="#">Gabibov A</a> , <a href="#">Stepanov A</a> (2023). Unraveling viral drug targets: a deep learning-based approach for the identification of potential binding sites. <i>Brief Bioinform</i>	9,5	5
Lin SS, Zhou B, Chen BJ, Jiang RT, Li B, Illes P, <a href="#">Semyanov A</a> , Tang Y, Verkhatsky A (2023). Electroacupuncture prevents astrocyte atrophy to alleviate depression. <i>Cell Death Dis</i>	9	1,11
<a href="#">Ivanova OM</a> , Anufrieva KS, Kazakova AN, Malyants IK, Shnaider PV, Lukina MM, <a href="#">Shender VO</a> (2023). Non-canonical functions of spliceosome components in cancer progression. <i>Cell Death Dis</i>	9	0,95



# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

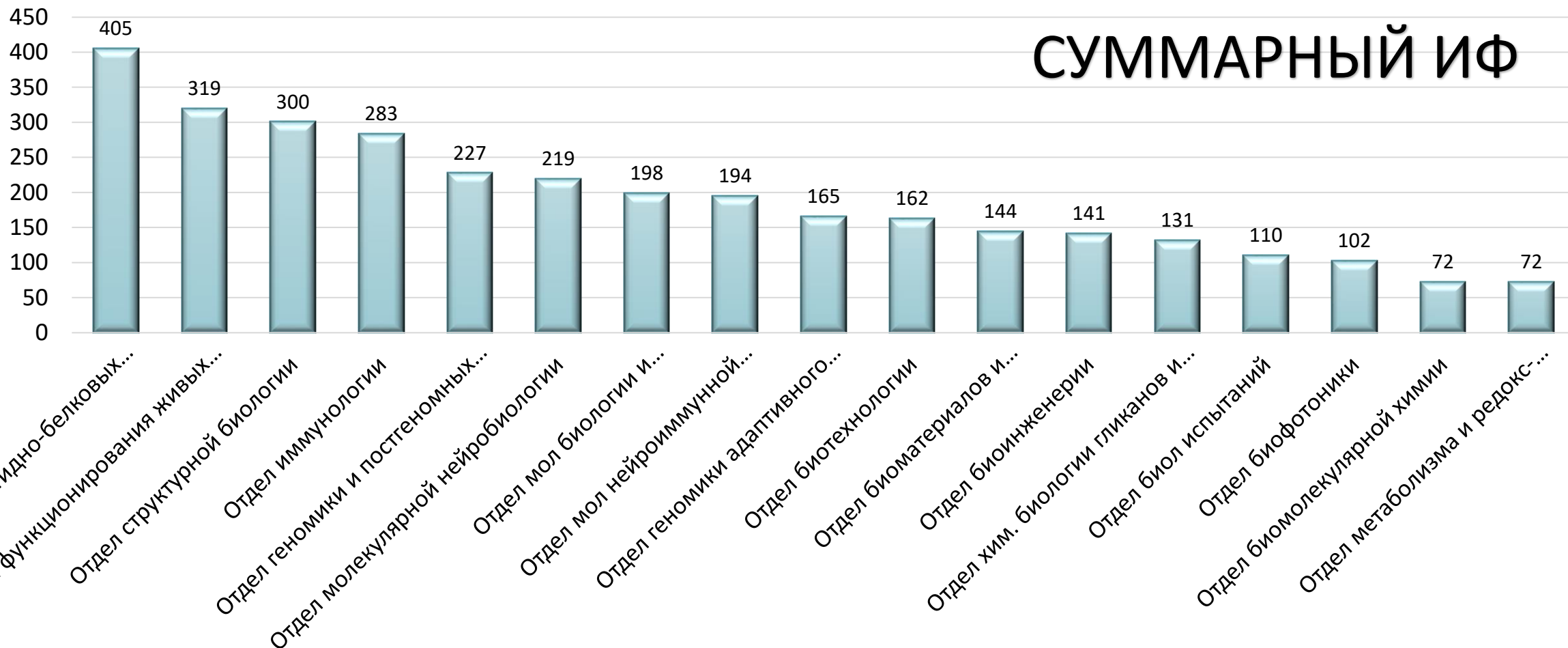


# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

(суммарный импакт-фактор публикаций отделов)

# 2023

## СУММАРНЫЙ ИФ



2023 Тоневицкий АГ – Донцова ОА – Арсеньев АС – Петров РВ – Лукьянов СА – Семьянов АВ – Завриев СК ...

2022 Донцова ОА – Петров РВ – Чудаков ДМ – Тоневицкий АГ – Арсеньев АС – Завриев СК – Лукьянов СА ...

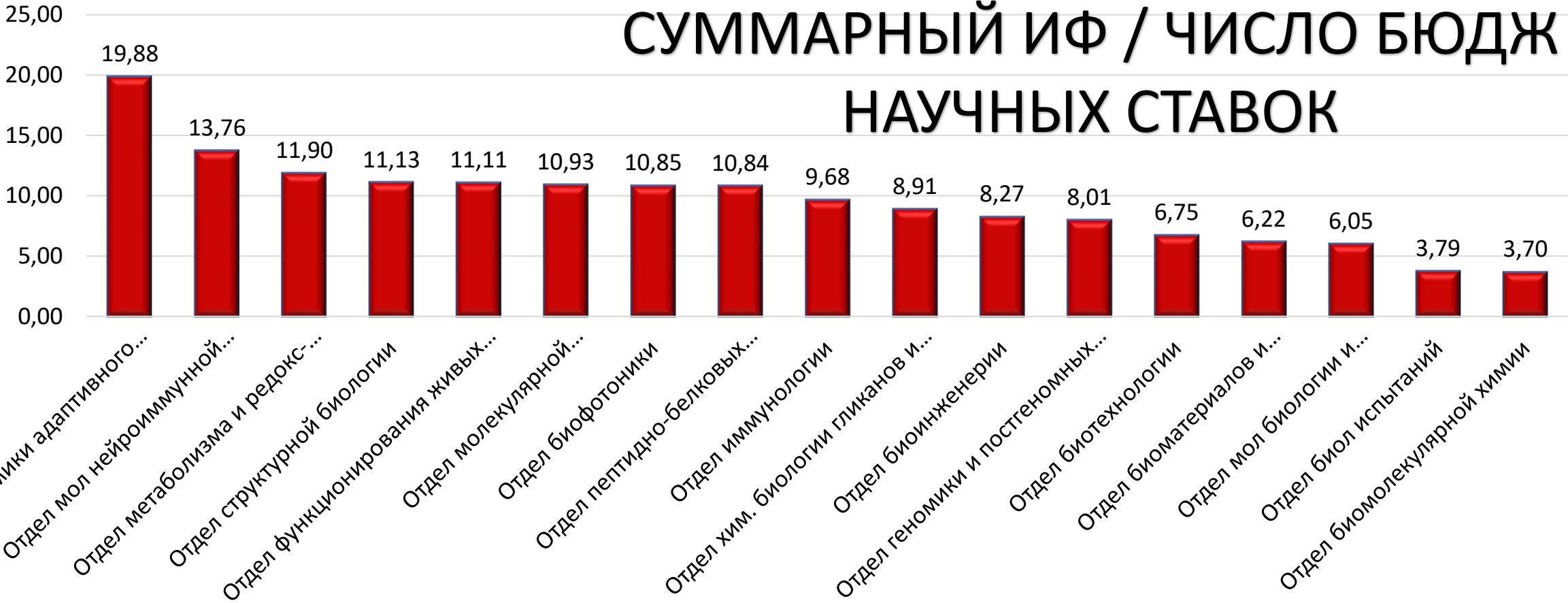


# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

(суммарный импакт-фактор публикаций / число бюджетных научных ставок)

# 2023

## СУММАРНЫЙ ИФ / ЧИСЛО БЮДЖ НАУЧНЫХ СТАВОК



**2023 СУММАРНЫЙ ИМПАКТ ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ / ЧИСЛО БЮДЖЕТНЫХ НАУЧНЫХ СТАВОК**

*Чудаков ДМ – Цетлин ВИ – Белоусов ВВ – Арсеньев АС – Донцова АО – Семейнов АВ – Лукьянов СА – Тоневицкий АГ ...*

**2023 СУММАРНЫЙ ИМПАКТ ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ**

*Тоневицкий АГ – Донцова ОА – Арсеньев АС – Петров РВ – Лукьянов СА – Семейнов АВ – Завриев СК ...*



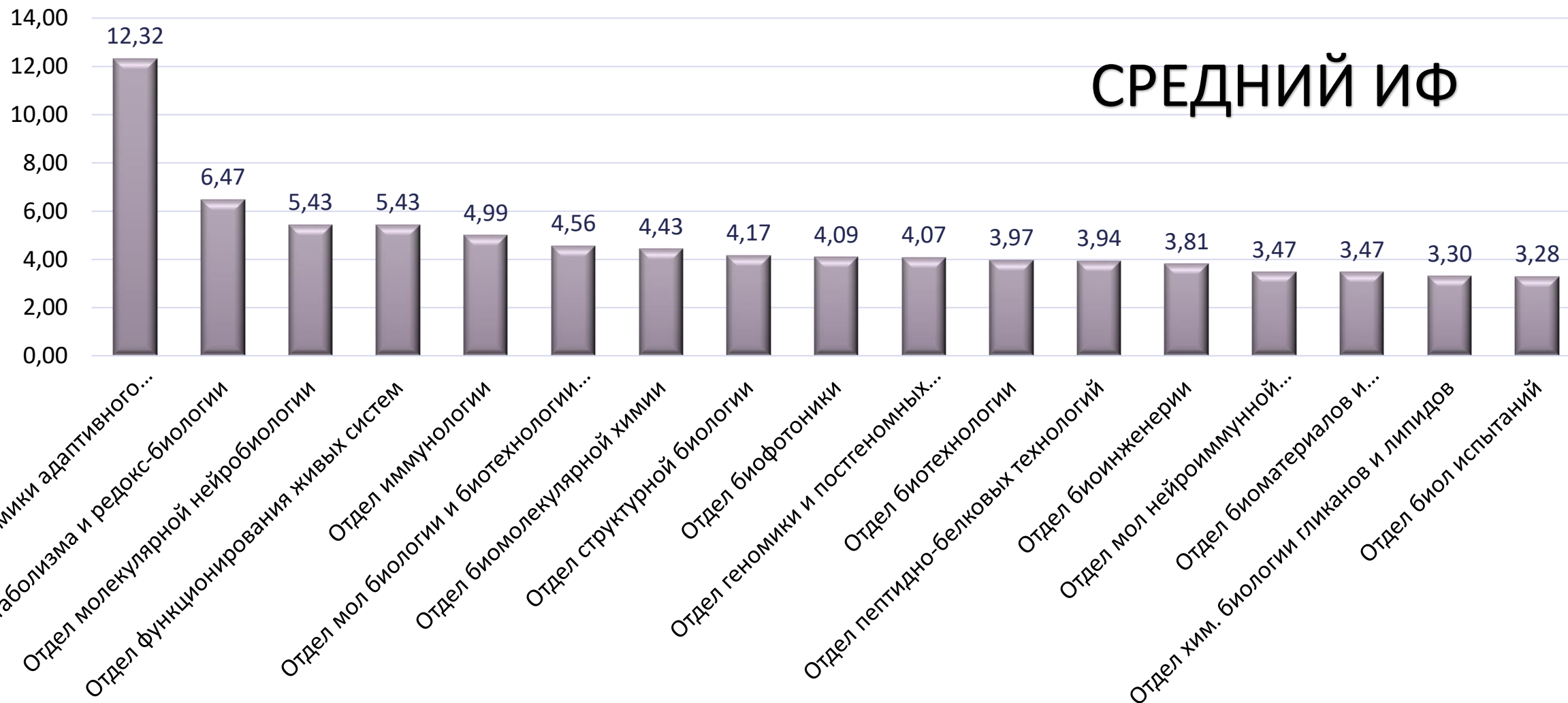


# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН

(средний импакт-фактор публикаций отделов)

# 2023

## СРЕДНИЙ ИФ



2023 Чудаков ДМ – Белоусов ВВ – Семейнов АВ – Донцова ОА – Петров РВ – Завриев СК – Ямпольский СК ...

2022 Чудаков ДМ – Белоусов ВВ – Петров РВ – Семейнов АВ – Донцова ОА – Ямпольский ИВ – Завриев СК ...

### СУММАРНЫЙ ИФ ПУБЛИКАЦИЙ ОТДЕЛОВ

- I. Пептидно-белковых технологий *АГ Тоневицкий*
- II. Функционирования живых систем *ОА Донцова*
- III. Структурной биологии *АС Арсеньев*
- IV. Иммунологии *РВ Петров*
- V. Геномики и постгеномных технологий *СА Лукьянов*

### СРЕДНИЙ ИФ ПУБЛИКАЦИЙ ОТДЕЛОВ

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

### СУММАРНЫЙ ИФ / ЧИСЛО БЮДЖЕТНЫХ НАУЧНЫХ СТАВОК

- I. Геномики адаптивного иммунитета *ДМ Чудаков*
- II. Молекулярной нейроиммунной сигнализации *В.И. Цетлин*
- III. Метаболизма и редокс-биологии *ВВ Белоусов*
- IV. Структурной биологии *АС Арсеньев*
- V. Функционирования живых систем *ОА Донцова*



# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

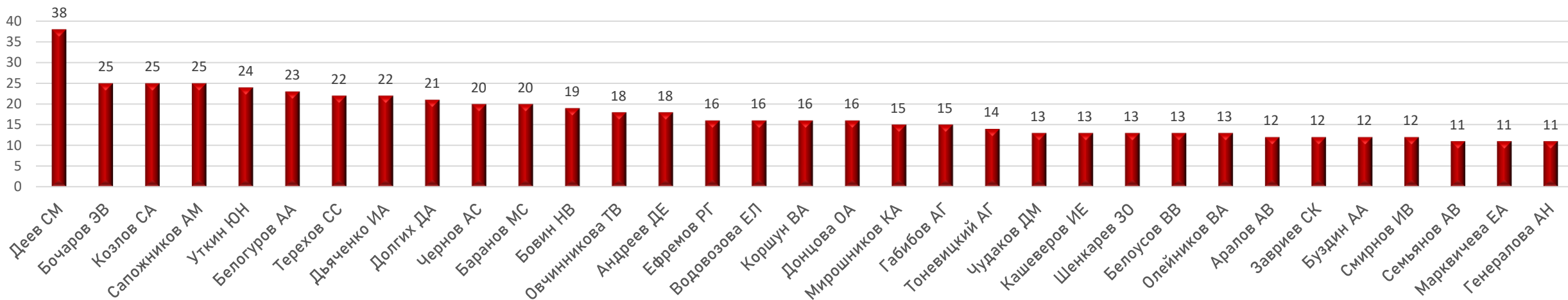


# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

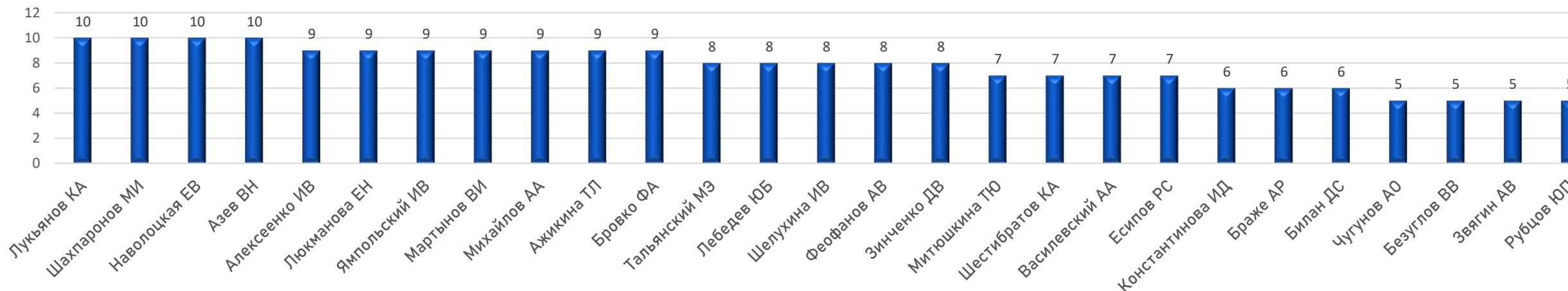
(количество публикаций)

# 2023

## КОЛИЧЕСТВО ПУБЛИКАЦИЙ >10



## КОЛИЧЕСТВО ПУБЛИКАЦИЙ ОТ 5 ДО 10





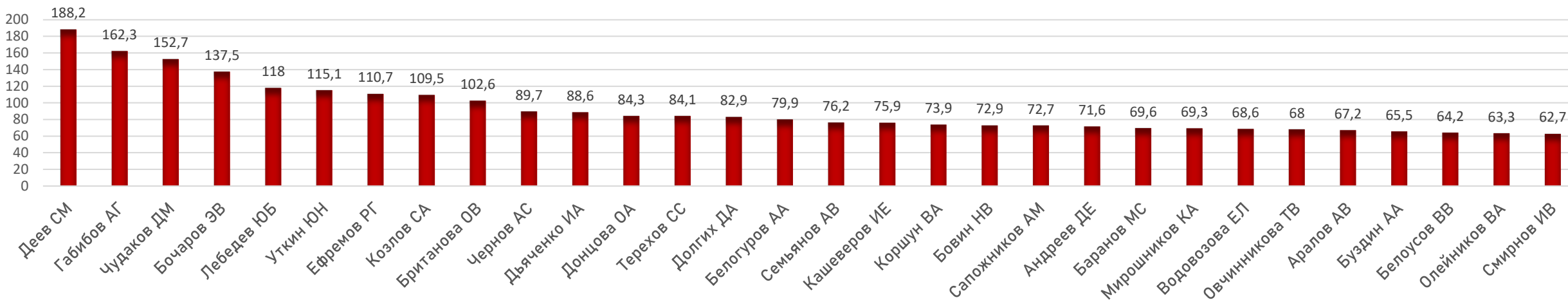


# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

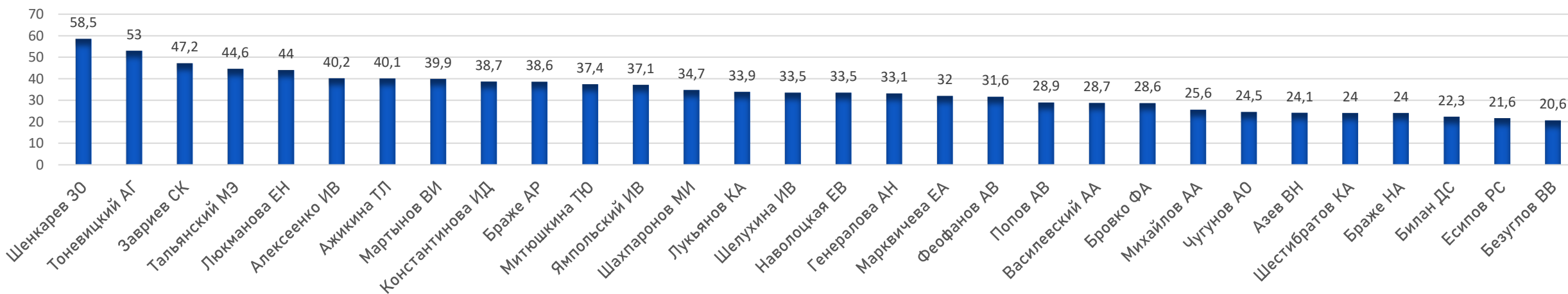
(суммарный импакт-фактор публикаций)

# 2023

## СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ >60



## СУММАРНЫЙ ИМПАКТ-ФАКТОР ПУБЛИКАЦИЙ 30-60



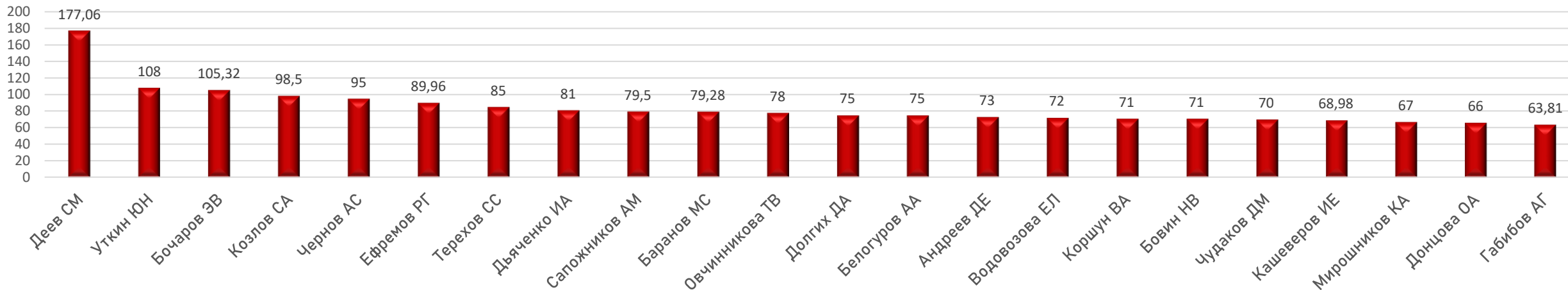


# ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

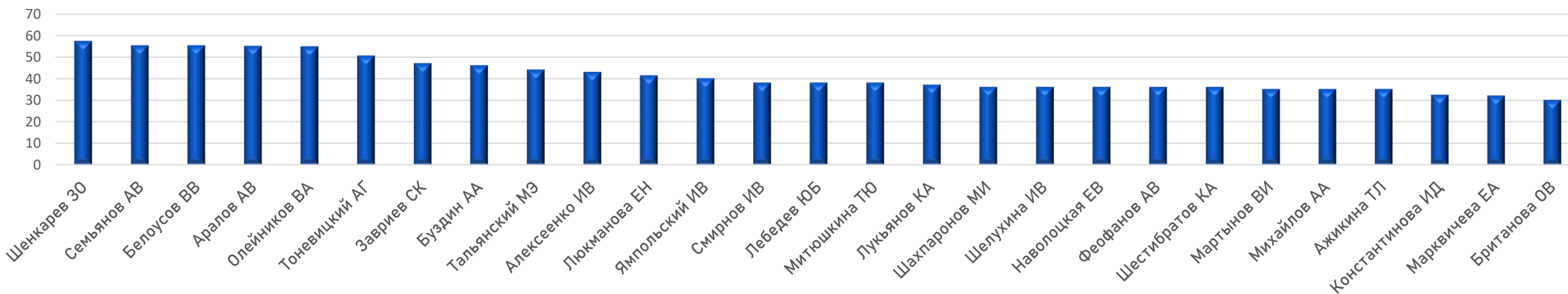
(баллы ИБХ РАН суммарно на лабораторию)

# 2023

## БАЛЛЫ ИБХ РАН (СУММАРНО НА ЛАБОРАТОРИЮ) >60



## БАЛЛЫ ИБХ РАН (СУММАРНО НА ЛАБОРАТОРИЮ) 30 – 60





# ОБНОВЛЕНИЕ ПРИБОРНОЙ БАЗЫ ИБХ РАН

Наименование	Сумма, млн. руб.
Поставка магнитно-резонансной и компьютерной томографии	127,9
Проточный сортер клеток	61,4
ВЭЖХ масс-спектрометр	39,9
Прибор для высокопроизводительного ДНК секвенирования	39,1
Мультимодальный микроскоп с функцией сканирующей микроскопии ионной проводимости Ntegra Spectra	35,8
Оборудование для очистки и ожижения гелия	29
Система прижизненной молекулярной визуализации мелких лабораторных животных	24,5



Грант в форме субсидий из федерального бюджета в рамках федерального проекта «Развитие инфраструктуры для научных исследований и подготовки кадров» национального проекта «Наука и университеты»

Год	Выделено, руб.
ОПБ 2020	276 278 809,20
ОПБ 2021	92 699 953,67
ОПБ 2022	203 700 000,00
ОПБ 2023	340 500 000,00
ОПБ 2024 (план)	243 300 000,00





# ОБНОВЛЕНИЕ ПРИБОРНОЙ БАЗЫ ИБХ РАН 2020 – 2023



Грант в форме субсидий из федерального бюджета в рамках федерального проекта «Развитие инфраструктуры для научных исследований и подготовки кадров» национального проекта «Наука и университеты»

Год	Выделено, руб.
ОПБ 2020	276 278 809,20
ОПБ 2021	92 699 953,67
ОПБ 2022	203 700 000,00
ОПБ 2023	340 500 000,00
ОПБ 2024 (план)	243 300 000,00

Структурное подразделение	2020-2023 (руб.)	2024 (руб.)	2020-2024 (руб.)
Приборы для высокопроизводительного секвенирования (ЦКП)	62 860 653,86		62 860 653,86
Отдел функционирования живых систем		7 735 659,81	7 735 659,81
Отдел структурной биологии	28 988 333,33	16 285 400,00	45 273 733,33
Отдел пептидно-белковых технологий	146 022 047,45	2 282 168,85	148 304 216,30
Отдел молекулярной биологии и биотехнологии растений		4 919 982,58	4 919 982,58
Отдел метаболизма и редокс-биологии	19 481 483,33		19 481 483,33
Отдел иммунологии	8 196 660,00	2 166 123,40	10 362 783,40
Отдел геномики адаптивного иммунитета	48 932 244,97	3 438 182,33	52 370 427,30
Отдел биофотоники	48 624 343,94		48 624 343,94
Отдел биотехнологии	10 311 606,80		10 311 606,80
Отдел биомолекулярной химии	82 929 494,80	1 800 000,00	84 729 494,80
Отдел биологических испытаний	45 802 770,23		45 802 770,23
Отдел "Учебно-научный центр"		4 814 066,82	4 814 066,82
Опытное биотехнологическое производство		173 724 767,05	173 724 767,05
НПП "Питомник лабораторных животных"	183 506 236,42	26 043 649,16	209 549 885,58

С НОВОСТА

ПОДАРОК!

