

**Министерство науки и высшего образования  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации  
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. АКАДЕМИКОВ М.М.ШЕМЯКИНА И Ю.А.ОВЧИННИКОВА  
Российской академии наук  
УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ ЦЕНТР**

**Общество биотехнологов России им. Ю.А. Овчинникова  
Российское общество биохимиков и молекулярных  
биологов**

**XXXVIII МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗИМНЯЯ МОЛОДЁЖНАЯ  
НАУЧНАЯ ШКОЛА "ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ  
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И  
БИОТЕХНОЛОГИИ"**

**Москва, 9-11 февраля 2026 г.**

## **СБОРНИК ТЕЗИСОВ**

**Председатель Программного комитета  
академик А.Г. Габибов**

**Председатель Организационного комитета  
д.х.н. Т. В. Овчинникова**

Составители:

Овчинникова Т.В., Шереметьева Э.В.

Компьютерная верстка: Яковлева Т.И.

Отпечатано на полиграфическом участке ГНЦ ИБХ РАН

Печать офсетная. Печ. л. 16,9. Тираж 70 экз.

© Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации  
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и  
Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, 2026 г.

# **ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ**



## СЕКЦИЯ 1

### СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ. БИОКАТАЛИЗ

#### 1.1. ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИЗОФОРМ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Айт.мухамбетова И.Р.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский государственный университет, Тюмень

<sup>2</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

ilnara.serikova.01@bk.ru

Актуальность. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза ключевой фермент, поддерживающий электрохимический градиент и мембранный потенциал. В условиях физиологического стресса активируются компенсаторные механизмы, включающие модуляцию ферментативной активности через нейромедиаторные системы.

Цель исследования: изучить влияние антихолинэстеразного препарата - прозерина на различные изоформы Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы КБП головного мозга крыс при интенсивной физической нагрузке.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar. Экспериментальные группы: контрольная (интактные животные) и "стресс", который моделировали принудительным плаванием с грузом до полного утомления. Активность изоформ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы определяли в смешанной мембранной фракции КБП с использованием дифференциального ингибирования убаином. Преинкубацию ферментного препарата проводили с прозеринном в концентрациях 10<sup>-5</sup>-10<sup>-8</sup> М.

Основные результаты.

1. Убаин-чувствительные изоформы ( $\alpha 2/\alpha 3$ ) демонстрируют статистически значимое снижение ферментативной активности во всем исследованном диапазоне концентраций, в то время как убаин-резистентная  $\alpha 1$ -изоформа сохраняет стабильные показатели активности (8,8-9,0 мкмоль Фн/час/мг белка);

2. Интенсивная физическая нагрузка вызывает адаптивное повышение активности всех изоформ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы. Максимальная активность  $\alpha 3$ -изоформы достигает 12,4 мкмоль Фн/час/мг белка, а общая активность составляет 23 мкмоль Фн/час/мг белка (на 45% выше контроля), что отражает компенсаторные механизмы поддержания ионного гомеостаза;

3. Отсутствие статистически значимых изменений активности Mg<sup>2+</sup>-АТФазы при физической нагрузке и действии прозерина подтверждает избирательную модуляцию Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы холинэргической системой.

Практическая значимость. Результаты расширяют представления о молекулярных механизмах модуляции активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы при воздействии антихолинэстеразных препаратов в условиях физиологического стресса, что важно для понимания нейрохимических основ адаптации мозга к физическим нагрузкам.

## 1.2. ПОЛУЧЕНИЕ ДОМЕНОВ ФАКТОРА ИНИЦИАЦИИ ТРАНЛЯЦИИ 4G (eIF4G) *SOLANUM TUBEROSUM* ДЛЯ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Андрейцев В.В.<sup>1,2</sup>, Колесникова В.В.<sup>1</sup>, Никонова Е.Ю.<sup>1</sup>, До Ф.Т.<sup>3</sup>,  
Никонов О.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт белка РАН, Пущино, Россия

<sup>2</sup>Пущинский филиал ФГБОУ ВО "Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Пущино, Россия

<sup>3</sup>Институт биологии Вьетнамской академии наук и технологий, Ханой, Вьетнам

vlad.andr@vega.protres.ru

Фактор инициации трансляции эукариот 4G (eIF4G) входит в состав 48S инициаторного комплекса. Он представляет собой скаффолд-белок, координируя взаимодействие между eIF4E, eIF4A, eIF4EB, PABP и мРНК. На данный момент в PDB (protein data bank) отсутствует структурная информация о полноразмерном белке, а имеется лишь небольшое количество данных о его функциональных доменах, преимущественно полученных из таких организмов, как *Homo sapiens*, *Drosophila melanogaster*, *Danio rerio* и *Saccharomyces cerevisiae*. Для растений имеются данные только для 4E-связывающего мотива eIF4G. Различные возбудители вирусных инфекций способны рекрутировать трансляционный аппарат хозяина для синтеза собственных белков. Таким образом, изучение растительных факторов инициации трансляции обусловлено не только необходимостью восполнить пробел в фундаментальных знаниях, но также может послужить отправной точкой для создания устойчивых к вирусам сортов растений.

В нашей работе представлены результаты по сборке генетических конструкций, кодирующих домены фактора инициации трансляции 4G из *Solanum tuberosum*. Нами был оптимизирован протокол по сборке генетических конструкций методом IVА. Подобраны условия для роста клеток, несущих гены токсичных для них белков. Оптимизированы условия индукции синтеза целевых белков. Разработан протокол их выделения и очистки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда: грант № 24-44-04007.

### 1.3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА АНТИАПОПТОТИЧЕСКОГО БЕЛКА СЕМЕЙСТВА Bcl2

*Анурьева А.С.<sup>1,2</sup>, Гончарук С.А.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
anureva.as@phystech.edu

Программируемая клеточная гибель - основной механизм поддержания гомеостаза многоклеточных организмов. Белки семейства Bcl-2 - одни из основных регуляторов этого процесса. Некоторые члены семейства (например, Bax и Bak) стимулируют апоптоз, в то время как другие (например, Bcl-2 и Bcl-xL) его ингибируют. Нарушения в функционировании этих систем могут приводить как к онкогенезу и формированию резистентности к терапии, так и к гиперактивации и массовой гибели клеток, например, при нейродегенеративных заболеваниях. Таким образом, изучение молекулярных основ функционирования белков семейства Bcl-2 может дать основу для создания новых лекарственных препаратов.

Было показано, что многие белки этого семейства содержат гидрофобный трансмембранный домен (ТМ) на С-конце, который ответственен за локализацию белков в мембране, а также за образование гомо- и гетеродимерных комплексов, тем самым регулируя про- или антиапоптотическую направленность сигнала. Целью данной работы является характеристика структуры антиапоптотического белка семейства Bcl-2. На сегодняшний день получение атомарных структур белков возможно тремя основными методами: рентгеноструктурным анализом (РСА), криоэлектронной микроскопией (крио-ЕМ) и спектроскопией ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Белки с одной трансмембранной альфа-спиралью (такие, как Bcl-2) обычно недостаточно хорошо кристаллизуются для РСА и слишком малы и подвижны для крио-ЕМ, поэтому главным методом их исследования остается ЯМР-спектроскопия.

В данной работе мы представляем протокол экспрессии трансмембранного домена антиапоптотического белка семейства Bcl-2 методом бесклеточного синтеза диализного типа, позволяющего получать миллиграммовые количества целевого белка, включая его изотопно-меченые производные для проведения ЯМР-исследований, протокол очистки ТМ-домена, а также характеристику полученного пептида.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2025-461 от 30.05.2025).

#### 1.4. ЗАЩИТНЫЕ ПЕПТИДЫ РАСТЕНИЙ ИЗ СЕМЕЙСТВА АЛЬФА-ХАРПИНИНОВ ИНГИБИРУЮТ ТРАНСЛЯЦИЮ ПУТЕМ СВЯЗЫВАНИЯ С РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК

Ахмедзянов М.А.<sup>1</sup>, Рогожин Е.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, Санкт-Петербург-Пушкин  
akhmedzianov.ma@phystech.edu

Последние время остро стоит проблема множественной лекарственной устойчивости и борьбы с бактериями из группы ESKAPE. Поэтому существует необходимость в поиске новых антибиотиков и других антимикробных агентов. Наша группа изучает одно из семейств защитных пептидов растений - альфа-харпинины. Они представляют собой молекулы небольшого размера (30-50 а.к.о.), обладающие суммарным небольшим положительным зарядом. Им свойственен цистеиновый мотив  $C_1XXXC_2X(n)C_3XXXC_4$ , где X - любой остаток, n - число от 6 до 20.

Для биоинформатического анализа использовали следующие инструменты: выравнивание с помощью программы MEGA12, предсказывание структуры с помощью AlphaFold2, предсказывание сайта связывания лигандов и термины GO с помощью I-TASSER. В результате была выявлена консенсусная последовательность вида ...CXXXCHR(H)R(H)...E(D)..R(H)...XCXXXC..., и установлено, что одними из лигандов данных пептидов могут выступать нуклеиновые кислоты. Данное обстоятельство может указывать на то, что альфа-харпинины EcAMP1 и EcAMP3 из семян ежовника (*Echinochloa crus-galli*) способны к ингибированию биосинтеза белка через взаимодействия с данными биополимерами. Поэтому следующим этапом исследования стала попытка проверки связывания исследуемых пептидов с нуклеиновыми кислотами: была использована рРНК человека для изучения возможного взаимодействия с пептидом посредством изменения электрофоретической подвижности обеих субъединиц рРНК в агарозном геле. Была показана специфичность преимущественного связывания только лёгкой субъединицы р-РНК человека пептидом EcAMP3, а EcAMP1 взаимодействовал также и с тяжелой цепью. Можно предположить, что ингибирование трансляции альфа-харпининами структурной группы EcAMP может осуществляться за счет прямого взаимодействия с рРНК.

## 1.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ОЛИГОМЕРНЫХ СОСТОЯНИЙ ФЕРРОКСИДАЗЫ TmDFLP МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО РЕНТГЕНОВСКОГО РАССЕЯНИЯ, СОПРЯЖЕННОГО С ГЕЛЬ- ФИЛЬТРАЦИЕЙ

*Безручко И.О.<sup>1</sup>, Куклина Д.Д.<sup>1,2</sup>, Дронова Е.А.<sup>1</sup>, Ремеева А.А.<sup>1</sup>, Натаров И.И.<sup>1</sup>, Юденко А.Н.<sup>1</sup>, Аль-Ибрахим Р.<sup>1</sup>, Матвеева В.О.<sup>1</sup>, Семенов О.Ю.<sup>1</sup>, Борщевский В.В.<sup>1,3</sup>, Баженов С.В.<sup>1</sup>, Манухов И.В.<sup>1</sup>, Гуцин И.Ю.<sup>1</sup>, Рижиков Ю.Л.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний ЛФИ МФТИ, Долгопрудный

<sup>2</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Объединённый институт ядерных исследований, Дубна  
bezruchko.ivan.olegovich@gmail.com

Ферритины образуют белковые комплексы со сферически-симметричной структурой и полостью, где происходит накопление железа. Также известны ферритин-подобные белки, которые могут формировать альтернативные структуры и играть в организме другие роли [1]. Изучение олигомерных состояний таких белков важно для понимания связи между структурой образующихся комплексов и их возможными функциями.

В данной работе с помощью малоуглового рентгеновского рассеяния, сопряжённого с гель-фильтрацией (МУРР-ГФ), изучались олигомерные состояния ферритин-подобной ферроксидазы TmDFLP из *Thermococcus minervae* [2]. Было выделено 6 участков хроматограммы, в пределах которых значения радиуса гирации, рассчитанные по данным МУРР, менялись слабо. Для них были получены усредненные кривые МУРР, аппроксимированные комбинацией кривых, соответствующих моделям комплексов с олигомерными числами  $n$  2; 4; 8; 16, сгенерированных на основании кристаллической структуры (PDB ID 9VIW). Главный пик (VI) отвечал, в основном,  $n=2$ , пики IV, V -  $n=4$ , III - смеси с  $n=4$  и  $n=8$ , II - смеси с  $n=4$ ; 8; 16. Кроме того, все кривые МУРР и соответствующие им функции распределения расстояний были существенно отличны от зависимостей, характерных для полых сферических структур. Таким образом, TmDFLP, по-видимому, не образует комплексов с полостью, что позволяет нам заключить, что TmDFLP не аккумулирует железо, по крайней мере таким способом, как это делают классические ферритины.

Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ (соглашение 075-03-2025-662, проект FSMG-2025-0003).

### Литература

1. Sudarev V.V. [et al.]. Ferritin self-assembly, structure, function, and biotechnological applications // Int. J. Biol. Macromol. 2023. V. 224. P. 319-343. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.126
2. Anuchina A., Remeeva A. [et al.]. Structural and Functional Characterization of Encapsulin-Targeted Double Ferritin Fold Ferroxidases//bioRxiv. 2025.09.13.676036; doi: 10.1101/2025.09.13.676036

## 1.6. РОЛЬ МУТАЦИЙ В СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ДИНАМИКЕ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА РЕЦЕПТОРА, ПОДОБНОГО ИНСУЛИНОВОМУ

***Бершацкий Я.В.<sup>1</sup>, Бочарова О.В.<sup>1</sup>, Серова О.В.<sup>1</sup>, Деев И.Е.<sup>1</sup>, Лушпа В.А.<sup>1</sup>, Бочаров Э.В.<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
yaroslav.bershatskiy@phystech.edu

Рецептор, подобный инсулиновому (Insulin Receptor-Related Receptor, IRR), относится к семейству трансмембранных тирозинкиназ (RTK), играющих ключевую роль в регуляции фундаментальных клеточных процессов, таких как пролиферация, метаболизм и выживание. Их активация строго контролируется и является критической для поддержания клеточного гомеостаза.

Уникальная роль IRR долгое время оставалась не изученной. Известно, что IRR экспрессируется в специфических тканях, таких как почки, печень и репродуктивные органы. Ранее показана роль IRR в поддержании кислотно-щелочного баланса в организме в ответ на метаболический стресс.

Центральным элементом в механизме активации IRR, как и других членов семейства RTK, служит его трансмембранный домен, который не только выполняет функцию якоря в липидном бислое, но и участвует в передаче сигнала. Мутации в трансмембранном домене могут приводить к изменению баланса между неактивным и активным состояниями рецептора, что потенциально влияет на его физиологические функции.

В данной работе с помощью ЯМР-спектроскопии мы исследовали характер и функциональные последствия специфических мутаций в трансмембранном домене IRR, а также их влияние на механизм его активации. Нами были установлены пространственные структуры, описана внутримолекулярная динамика димеризации ТМ доменов дикого типа и мутантных форм IRR в мембрано-подобной среде, мицеллах детергента. Анализ данных показал, что внесение мутаций изменило не только структуру ТМ домена, но и параметры движений.

ЯМР-исследования и биотехнологические работы были поддержаны Российским научным фондом (проект № 25-74-10089).

## 1.7. ПРЕДСКАЗАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДИНОЧНЫХ МУТАЦИЙ НА НАЧАЛЬНУЮ ФАЗУ АГРЕГАЦИИ АМИЛОИДОГЕННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ

Василенко Е.О.<sup>1,2,3</sup>, Иванков Д.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сколковский институт науки и технологий, Москва

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

<sup>3</sup>НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва

Egor.Vasilenko@skoltech.ru

Амилоидная агрегация пептидов связана с рядом нейродегенеративных и других заболеваний. Понимание кинетики образования и роста первых зародышей таких агрегатов может ускорить подбор способов подавления этих событий. Когда во время фазы быстрого роста в агрегаты уже вовлечено много мономеров, становятся заметными вторичные события, значительно усложняющие кинетические модели. Однако во время лаг-фазы ими обычно можно пренебречь, сосредоточившись на первичной нуклеации и росте малых зародышей. Тогда можно исходить из оценки влияния мутации на образование первых связей между пептидами. Хотя сегодняшнего количества кинетических измерений недостаточно для применения машинного обучения, физически обоснованные модели уже можно проверять.

Мы предложили модель "заякоривания" остатков с близкими позициями, основанную на изменении устойчивости межмолекулярных связей в окрестности остатка при мутации. Такой подход особенно полезен, когда мутация снижает общую амилоидогенность, но при этом укрепляет первичные связи или ускоряет их образование, и наоборот. Более того, точность алгоритма может указывать, насколько первичная нуклеация зависит от начального выравнивания исследуемых пептидов. Мы установили, что большое значение имеют ароматичность, заряд, гибкость и склонность участка к вторичному мотиву бета-слоя, а важные для поддержания итоговой амилоидной упаковки гидрофобность и водородные связи внутри слоёв амилоидной фибриллы могут слабо влиять на первичную нуклеацию. Точность предсказания на выборке из десятков мутаций превысила 80%. Для сравнения, алгоритм TANGO, успешно предсказывающий изменение общей амилоидогенности, на том же наборе справился менее чем в половине случаев. Как и TANGO, наш алгоритм учитывает температуру, pH, ионную силу, защиты концов.

Предложенный алгоритм может применяться для оценки амилоидогенных угроз мутаций, разработки лекарств, в биотехнологии и наноинженерии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-74-30007.

## 1.8. ИССЛЕДОВАНИЕ СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ И МОДУЛЯЦИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРОТЕАЗНЫХ КОМПЛЕКСОВ ClpAP, ClpXP и HslUV

Глушко Е.А., Белогуров А.А., Кудряева А.А.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
katriin.glushko@gmail.com

Бактериальные протеазные комплексы ClpAP, ClpXP, HslUV относятся к группе AAA+ протеаз, обширной группе АТФаз, играющих важную роль в клеточных процессах: деградации поврежденных и неправильно свернутых белков, регуляции клеточного метаболизма, клеточного цикла и др. К этой группе также относятся митохондриальные протеазы (m-AAA, i-AAA, YME1L, LonP) и эукариотическая 26S протеасома. Эти протеазные комплексы демонстрируют структурные и функциональные сходства, что указывает на возможное общее эволюционное происхождение или конвергентное развитие. Целью настоящей работы было охарактеризовать субстратную специфичность и определить условия протеолитической активности комплексов ClpAP, ClpXP и HslUV.

ДНК-фрагменты, кодирующие субъединицы AAA+ протеаз, были амплифицированы с геномной ДНК бактерий. Белки ClpA, ClpX и HslU экспрессировали в штамме *E. coli* BL21 Star (DE3) при 37°C в течение 5 ч, ClpP и HslV - при 25°C в течение 16 ч. Очистка проводилась методами металл-хелатной хроматографии и гель-фильтрации; чистота препаратов составила  $\geq 95\%$ .

Протеолитическую активность собранных комплексов оценивали с использованием флуорогенных пептидных субстратов, разработанных для 26S протеасомы. Установлено, что в карбонат-фосфатном буфере химотрипсин-подобная активность ClpP и HslV практически полностью подавляется, тогда как в буфере Tris-HCl (pH 7,5) активность восстанавливается. Данный эффект наиболее выражен для комплекса HslUV и демонстрирует сходный с 26S протеасомой характер буфер-зависимой регуляции.

Анализ деградации белковых субстратов (казеин, основной белок миелина - МВР) показал эффективный протеолиз всеми исследуемыми комплексами. ClpAP и ClpXP проявляли более высокую активность по сравнению с HslUV; в карбонат-фосфатном буфере активность всех комплексов снижалась.

Таким образом, подтверждена химотрипсин-подобная активность бактериальных комплексов ClpAP, ClpXP и HslUV и выявлена выраженная буфер-зависимая регуляция их протеолитической активности, что открывает перспективы для дальнейшего сравнительного изучения механизмов AAA+ протеаз.

Работа поддержана проектом РФФ № 24-74-10107.

## 1.9. КОНЬЮГАЦИЯ БЕЛКОВ С КАРБОКСИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ КРАСИТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВИРОВАННЫХ ЭФИРОВ *IN SITU*

*Гришина А.Д., Фролова А.Ю., Мартынов В.И., Пахомов А.А.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
anastasia4grishina@yandex.ru

Конъюгация белков с различными органическими молекулами имеет огромное значение для придания им дополнительных полезных свойств. В большинстве случаев для этого используются методы модификации остатков цистеина через тиол-малеимидную клик реакцию либо модификация терминальных аминокроп групп белка и остатков лизинов с помощью активированных эфиров. Активированные эфиры обычно получают предварительно из карбоксильных производных с использованием довольно большого арсенала органических реакций. Чаще всего кислоты модифицируют N-гидроксисукцинимидом (NHS) либо тетра-/пентафторфенолом. Однако не для всех соединений можно выделить целевые активированные эфиры, пригодные для дальнейшей конъюгации с белками, прежде всего это относится к соединениям, плохо растворимым в органических соединениях. В настоящей работе представлен протокол конъюгации белков с карбоксильными органическими соединениями, для которых получение активированных эфиров затруднено либо не рационально. Для этого на первой стадии карбоксильное соединение вводится в реакцию с NHS с участием 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодииимидом (EDC), затем продукт реакции используется без очистки в реакции с белками. Критически важным в данном подходе является выбор правильного рН на первой и второй стадиях. Показано также, что для придания водорастворимости неполярным соединениям и последующей конъюгации с белками в водной среде вместо NHS можно использовать его сульфо-производное.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-73-20147).

## 1.10. ХАРАКТЕРИСТИКА Thg1-ПОДОБНОГО БЕЛКА ИЗ МЕЗОФИЛЬНОЙ ЭУБАКТЕРИИ

Жебов Д.М.<sup>1,2</sup>, Петушков И.В.<sup>1</sup>, Кульбачинский А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии гена РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

den.zhebov@mail.ru

Белки семейства гистидил-тРНК-гуанилилтрансфераз (Thg1) - это ферменты, способные осуществлять реакцию матричного синтеза РНК в направлении 3'-5', в отличие от остальных известных ДНК- и РНК-полимераз, удлиняющих нуклеиновые кислоты в направлении 5'-3'. Эукариотические Thg1 добавляют на 5'-конец гистидиловой-пре-тРНК гуанозинтрифосфат ( $G_{-1}$ ), который необходим для узнавания этой тРНК соответствующей аминоксил-тРНК-синтетазой.

В бактериальных геномах найдены гомологи Thg1, названные Thg1-подобными белками (TLP). В отличие от эукариотических организмов, у большинства прокариот ключевой  $G_{-1}$  гистидиловой-тРНК или закодирован в геноме, или не является необходимым, поэтому функция TLP в этих организмах остается неизвестной. Детальное изучение прокариотических TLP поможет понять биологическую роль данного фермента у бактерий.

Цель данной работы - изучить субстратную специфичность и свойства белков TLP в системе *in vitro*. Для этого один из таких белков, SkTLP, кодируемый в геноме мезофильной эубактерии, был экспрессирован в клетках штамма *Escherichia coli* BL21(DE3) и очищен из клеточного лизата с помощью методов металл-аффинной и гепариновой хроматографий. Активность белка SkTLP оценивали по способности удлинять матричным путем трифосфорилированный 5'-конец РНК-праймера, предварительно полученного *in vitro* транскрипцией РНК-полимеразой фага T7 с добавлением флуоресцентно меченого уридинтрифосфата. Продукты реакции разделяли электрофорезом в ПААГ в денатурирующих условиях и детектировали по флуоресценции уридина, содержащегося на 3'-конце РНК-праймера. Установлено, что белок SkTLP способен добавлять как рибо-, так и дезоксирибонуклеотиды напротив РНК-матрицы с низкой процессивностью. Определены оптимальные условия для включения нуклеотидов, показано, что максимальная активность наблюдается при 45°C в присутствии ионов магния. Полученные данные подкрепляют ранее выдвинутые гипотезы об участии бактериальных TLP в репарации РНК, а также открывают перспективы для создания новых биотехнологических продуктов для работы с нуклеиновыми кислотами.

## 1.11. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АФФИННОСТИ ЛИГАНДОВ К C-RING F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> АТФ-СИНТАЗЫ ПРОКАРИОТ

Камалиева Л.А.<sup>1</sup>, Осипов С.Д.<sup>1</sup>, Минаева А.В.<sup>1</sup>, Семенов М.А.<sup>1</sup>, Власов А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр исследования молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний, МФТИ, Долгопрудный

<sup>2</sup>Объединенный институт ядерных исследований, Дубна  
kamalievalia@gmail.com

АТФ-синтаза - белковый комплекс, синтезирующий аденозинтрифосфат (АТФ) и состоящий из мембранного и растворимого доменов [1] [2]. Мембранная часть содержит олигомерное роторное кольцо (c-ring), стехиометрия которого определяет соотношение между количеством синтезируемых молекул АТФ и количеством ионов, транспортируемых через мембрану. Стехиометрия таких колец существенно различается между группами организмов. Экспериментально исследованы комплексы со стехиометрией от 8 до 17 (кроме 16), однако теоретическая модель предсказывает возможность существования c-ring со стехиометрией от 8 до 27 [3].

C-ring F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> АТФ-синтазы представляет собой высокоспецифичную мишень для антимикробной терапии и преодоления существующих механизмов резистентности. Ярким примером успешного применения этой стратегии является бедаквилин - противотуберкулезный препарат, который специфически связывается с c-ring АТФ-синтазы *Mycobacterium tuberculosis*, что подтверждает терапевтический потенциал данной мишени [4].

В данной работе проведен сравнительный анализ аффинности различных лигандов к c-ring F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> АТФ-синтазы прокариот, включенных в список приоритетных патогенов ВОЗ [5]. Для этого для каждого организма были получены модели c-ring с помощью программы AlphaFold и алгоритма предсказания стехиометрии комплексов [3]. После чего для каждой пары "c-ring - лиганд" методом молекулярного докинга была оценена энергия связывания комплекса.

### *Литература*

1. Kühlbrandt W. Structure and mechanisms of F-type ATP synthases //Annual review of biochemistry. - 2019. - Т. 88. - №. 1. - С. 515-549
2. Vlasov A.V. et al. ATP synthase FOF1 structure, function, and structure-based drug design //Cellular and Molecular Life Sciences. - 2022. - Т. 79. - №. 3. - С. 179.
3. Osipov S.D. et al. High-Throughput Evaluation of Natural Diversity of F-Type ATP Synthase Rotor Ring Stoichiometries //Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. - 2025
4. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* //Science. - 2005. - Т.307. - №. 5707. - С. 223-227
5. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

## 1.12. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РЕЦЕПТОРА, ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРУ ИНСУЛИНА

***Карпетянц Э.В.<sup>1,2</sup>, Гавриленкова А.А.<sup>1,2</sup>, Бочаров Э.В.<sup>1,2</sup>, Деев И.Е.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН  
karapetians.ev@phystech.edu

Рецептор, подобный рецептору инсулина (IRR) - это рецепторная тирозинкиназа, которая активируется средой с щелочным рН. IRR является внеклеточным щелочным сенсором, участвующим в регуляции кислотно-щелочного баланса. На данный момент существуют криоструктуры активной и неактивной форм IRR, но точный механизм активации ещё до конца не ясен. IRR состоит из трёх частей: эктодомена, трансмембранного домена и цитоплазматического домена с тирозинкиназной активностью. Из анализа активации химерного рецептора IRR и рецептора инсулина (IR) было определено ключевое значение эктодомена в активации рецептора.

Для определения аминокислотных остатков, вовлеченных в рН-чувствительность IRR, нами была получена мутантная форма рецептора, подобного рецептору инсулина, содержащая замены R87A/K413A/S516A в эктодоме. Для оценки активации рецепторов была проведена трансфекция клеточной линии НЕК293Т и обработка средой F-12 с добавлением Tris-HCl, рН = 7,4 и 9,4. Клеточные лизаты анализировали методом Вестерн-блоттинга. Окрашивание проводили антителами к фосфорилированной (активированной) форме рецептора и антителами к С-концу белка. В результате показано, что мутантная форма рецептора с тройной заменой в эктодоме не активируется при щелочном значении рН, в отличие от нативной формы рецептора.

Для лучшего понимания роли каждой из аминокислот в активации рецептора IRR нами были получены мутантные формы рецептора, содержащие одиночные мутации R87A, K143A и S516A в эктодоме. Также была проанализирована активность рецепторов методом Вестерн-блоттинга. В результате показано, что мутантная форма с заменой R87A не активируется при щелочном значении рН.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод о том, что замены аминокислотных остатков в эктодоме могут приводить к отсутствию активации рецептора, подобного рецептору инсулина.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №25-74-10089.

### 1.13. ДЕГИДРОШИКИМАТДЕГИДРАТАЗА ИЗ *PODOSPORA ANSERINA* И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОЛУЧЕНИЯ 3,4-ДИГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Круглова А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>АО "Научно-исследовательский институт "Аджиномото-Генетика" (АО "АГРИ"), Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
arina\_kruglova@agri.ru

3,4-дигидроксibenзойная кислота (3,4-ДНВА) - фенольное соединение, которое может применяться в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности, а также являться предшественником для получения других полезных соединений (ванилин, катехол, биополимеры и др.). Экологичной и энергоэффективной альтернативой традиционному химическому синтезу из нефтепродуктов может служить микробная ферментация возобновляемого сырья, например, глюкозы. В этом случае 3,4-ДНВА обычно получают из интермедиата общего ароматического пути, 3-дегидрошikимата (DHS), с помощью дегидрошikиматдегидратазы (EC: 4.2.1.118).

Целью настоящей работы было определение каталитических параметров ранее не охарактеризованной дегидрошikиматдегидратазы DSD<sub>Pa</sub> из *Podospora anserina* (GenBank: CAP65279.1) и оценка ее применимости для получения 3,4-ДНВА в клетках *Corynebacterium glutamicum*. DSD<sub>Pa</sub> сравнивали с уже изученной нативной дегидрошikиматдегидратазой QsuB, с помощью которой ранее в *C. glutamicum* была продемонстрирована наибольшая продукция 3,4-ДНВА. Максимальную активность DSD<sub>Pa</sub> наблюдали *in vitro* в присутствии ионов Co<sup>2+</sup> при pH 8,1-8,5. В одинаковых условиях, при физиологическом pH 7,5, каталитические параметры ( $K_{cat}$ , с<sup>-1</sup>;  $K_{eff}$ , 10<sup>-3</sup>\*мкМ<sup>-1</sup>\*с<sup>-1</sup>) DSD<sub>Pa</sub> (~ 125; ~ 527) превосходили значения, известные для QsuB (~ 61; ~ 60). Однако, DSD<sub>Pa</sub> была в большей степени подвержена ингибированию 3,4-ДНВА ( $K_i$  ~ 0,33 мМ;  $K'_i$  ~ 0,61 мМ), чем QsuB ( $K_i$  ~ 0,38 мМ;  $K'_i$  ~ 0,96 мМ). Тестирование DSD<sub>Pa</sub> *in vivo* проводили в модельных продуцентах на основе *C. glutamicum* путем ферментации в пробирках. В штамм из лабораторной коллекции K118 (AJ1511 *ΔaroE3 ΔpcaHG*), накапливавший DHS, вводили плазмиды pVK9-*lacI*-P<sub>trc-id2</sub>-*qsuB* и pVK9-*lacI*-P<sub>trc-id2</sub>-*dsdPa*. Гены дегидрошikиматдегидратаз находились под контролем ИПТГ-индуцируемого промотора P<sub>trc-id2</sub>, при этом расчетный уровень экспрессии был примерно одинаковым. В присутствии ИПТГ штамм K118/pVK9-*lacI*-P<sub>trc-id2</sub>-*qsuB* накапливал 2,4 г/л 3,4-ДНВА, а K118/pVK9-*lacI*-P<sub>trc-id2</sub>-*dsdPa* - 2,7 г/л. Синтез предшественника, DHS, активировали путем введения плазмиды pVS7-*aroG4*, содержащей ген мутантной ДАНР-синтазы *Escherichia coli*. В полученных биплазмидных штаммах, экспрессирующих QsuB и DSD<sub>Pa</sub>, наблюдали увеличение разницы в продукции целевого соединения, 2,7 г/л и 3,4 г/л, соответственно. Таким образом, было показано, что DSD<sub>Pa</sub> может являться перспективным ферментом для конструирования промышленного продуцента 3,4-ДНВА на основе *C. glutamicum*.

#### **1.14. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНИДА В КАЧЕСТВЕ ФЛУОРОГЕННОГО КРАСИТЕЛЯ ДЛЯ МЕЧЕНИЯ БЕЛКОВ**

***Николаева Ю.Д., Фролова А.Ю., Мартынов В.И., Пахомов А.А.***

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
nikolaevajd@yandex.ru

Взаимодействия белков с органическими красителями лежит в основе целого ряда методов как придания им новых свойств, так и в множестве аналитических подходов определения белков. В настоящей работе мы использовали производное циклогептатриенида для введения в белки флуоресцентных меток. Используемый нами гепта(метоксикарбонил)циклогептатриенид (Hepta-CT) в исходном виде является стабильным карбоанионом и не флуоресцирует, однако он может высокоспецифично реагировать с аминами с образованием 5-гидроксиизохинолона, флуоресцирующего в зелёной области спектра. Таким образом, Hepta-CT можно использовать для быстрого и простого введения зелёного флуоресцентного красителя в белок. С другой стороны, флуорогенные свойства можно использовать в ряде аналитических приложений для окрашивания белков и определения их концентраций. В настоящей работе подобраны оптимальные условия реакции Hepta-CT с белками, получены модельные конъюгаты, изучены их свойства, оценён потенциал применения красителя для аналитических задач.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-73-20147).

## 1.15. TLP-ЗАВИСИМЫЕ ТИОЦИАНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Попкова А.Н., Шипков Н.С., Дергоусова Н.И., Попов В.О.

ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии имени А.Н. Баха, Москва  
sa5haw@yandex.ru

Тиоцианат - токсичное соединение, имеющее природное и антропогенное происхождение. Тиоцианат может подвергаться микробиологическому разложению некоторыми сероокисляющими бактериями, использующими его в качестве источника энергии и/или азота. Тиоцианатдегидрогеназа - медь-зависимый фермент, катализирующий реакцию окислительного разложения тиоцианата с образованием элементарной серы, цианата и переносом двух электронов на внешний акцептор:  
$$\text{Na}\equiv\text{C-S}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{N}\equiv\text{C-O}^- + \text{S}^0 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$$

Фермент из галоалкалофильной сероокисляющей бактерии *Thioalkalivibrio paradoxus* (trTcDH), способной расти на тиоцианате как на единственном источнике энергии, был впервые выделен и охарактеризован в лаборатории инженерной энзимологии ФИЦ Биотехнологии РАН. Гомологи trTcDH с разным процентом идентичности (30-95%) обнаружены и у множества других бактерий. Интересной отличительной особенностью отдаленных гомологов trTcDH (33% идентичности) является наличие в их геномах перед геном TcDH гена тиоредоксин-подобного белка (TLP). Было показано, что при выделении тиоцианатдегидрогеназы из *Thiohalobacter thiocynaticus* белок соочищался с TLP и только в составе комплекса обладал ферментативной активностью после насыщения ионами меди. Для дальнейших исследований были выбраны тиоцианатдегидрогеназы из *Thiohalobacter thiocynaticus* (ttTcDH) и *Guyparkeria sp. SCN-R1* (gpTcDH) и соответствующие им тиоредоксин-подобные белки. Получены и охарактеризованы рекомбинантные белки: ttTcDH, gpTcDH, ttTLP и gpTLP. Получена структура ttTLP. ttTLP имеет характерный для тиоредоксинов фолд, однако у него отсутствует мотив CXXC, который является главной функционально значимой особенностью белков из семейства тиоредоксинов, позволяющей им проводить окислительно-восстановительные реакции. Было показано, что тиоредоксин-подобные белки принимают участие во встраивании ионов меди в ttTcDH и gpTcDH. Рекомбинантные ферменты способны катализировать реакцию только в присутствии TLP.

Для ttTcDH, gpTcDH были стандартизованы процессы активации в присутствии TLP, определены кинетические параметры реакции. Олигомерное состояние отдельных белков в растворе и их комплексов определяли методом МУРР (малоугловое рентгеновское рассеивание). Полученные данные послужат основой для определения роли тиоредоксин-подобных белков в активации тиоцианатдегидрогеназ данной группы бактерий.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-74-30004.

## 1.16. ПОЛУЧЕНИЕ МОНОМЕРНОЙ ФОРМЫ ОСНОВНОГО АЛЛЕРГЕНА ПЫЛЬЦЫ ОЛЬХИ *Aln g 1* И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СПОСОБНОСТИ СВЯЗЫВАТЬ ЛИГАНДЫ

Потапов А.Е.<sup>1,2</sup>, Мельникова Д.Н.<sup>1,2</sup>, Завойко Д.С.<sup>1,2</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1,2</sup>, Богданов И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
cool.goyan@yandex.ru

Гомологи основного аллергена пыльцы березы *Bet v 1* представляют собой важный класс липид-связывающих растительных аллергенов и являются одной из основных причин весеннего поллиноза. Эти белки характеризуются наличием выраженной гидрофобной области в структуре молекулы и способны связывать широкий спектр лигандов, включая флавоноиды, жирные кислоты, их производные, цитокинины и другие молекулы липидной природы. Предполагается, что эта особенность может влиять на аллергический ответ и процесс сенсибилизации иммунной системы.

В рамках данной работы в качестве объектов исследования были выбраны основные аллергены пыльцы ольхи *Aln g 1* и березы *Bet v 1*. Известно, что гомологи *Bet v 1* склонны к нековалентной димеризации. Однако, остаток цистеина в молекуле *Aln g 1* усиливает димеризацию за счёт образования межмолекулярных дисульфидных связей, что может привести к серьезным изменениям свойств аллергена. Для изучения лиганд связывающей способности исследуемых белков был разработан метод получения мономерных аналогов с использованием клеток BL21(DE3). Очистка производилась из растворимой фракции разрушенных клеток и включала высаливание, анионообменную и гидрофобную хроматографию, диализ, обработку дитиотреитолом. Идентичность рекомбинантных белков их природным аналогам была подтверждена с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии и SDS-электрофореза в ПААГ. Для изучения способности аллергенов связывать липидные молекулы был использован флуоресцентный зонд - 2-п-толуидинилнафталин-6-сульфоновая кислота. Было установлено, что оба аллергена способны связывать липидные молекулы, но с различной эффективностью. *Aln g 1* и *Bet v 1* практически не связывают различные стеринны, тогда как эффективно взаимодействуют с флавоноидами. Однако, в отличие от *Bet v 1*, у *Aln g 1* отсутствует способность связывать жирные кислоты, что вероятно обусловлено разницей в структурной организации гидрофобной впадины и/или сайтов связывания лигандов. Таким образом, проведенное исследование выявило как общие черты, так и различия в лиганд-связывающей способности белков *Aln g 1* и *Bet v 1*, что имеет важное значение для понимания механизмов сенсибилизации иммунной системы к этим аллергенам.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-75-10116; <https://rscf.ru/project/23-75-10116/>).

## 1.17. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ 9-N-n-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫХ БЕРБЕРИНА НА АКТИВАЦИЮ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА

*Пяткина В.А.<sup>1,2</sup>, Гавриленкова А.А.<sup>1</sup>, Карпетьянц Э.В.<sup>1,2</sup>, Хвостов М.В.<sup>3</sup>,  
Лузина О.А.<sup>3</sup>, Федотова М.С.<sup>3</sup>, Бершацкий Я.В.<sup>2</sup>, Бочаров Э.В.<sup>1,2</sup>, Деев И.Е.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск  
snegytkamoa@gmail.com

Рецептор инсулина (IR) - активирующийся инсулином трансмембранный рецептор, принадлежащий к большому классу тирозинкиназных рецепторов. Основная физиологическая роль инсулинового рецептора заключается в регуляции метаболизма глюкозы. Изменение в работе этого молекулярного механизма приводит к различным метаболическим нарушениям, в том числе сахарному диабету и онкологическим заболеваниям.

Берберин - изохинолиновый алкалоид растительного происхождения. Он обладает множеством фармакологических свойств, представляющих большой интерес для исследователей. Текущие экспериментальные и клинические исследования показывают большой потенциал берберина в регуляции гомеостаза глюкозы и липидов, лечении онкологических заболеваний, воспаления. На данный момент механизм действия берберина недостаточно изучен.

В Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова были синтезированы 9-N-n-алкил производные берберина. Для проверки влияния данных соединений на активацию рецептора инсулина была проведена трансфекция конструкцией, содержащей ген IR. Через двое суток клетки обрабатывали исследуемыми веществами. Затем клетки лизировали. Полученные клеточные лизаты анализировали методом вестерн-блота с антителами к фосфорилированной форме рецептора. Результаты показали, что берберин и его производные под шифрами NV47, NV50, NV37 не приводили к активации IR. Производное NV46 активировало рецептор инсулина, но в меньшей степени, чем сам инсулин. Для проверки их взаимодействия с трансмембранным доменом IR, а также для определения паттернов этого взаимодействия была проведена ЯМР-спектроскопия. NV-46 действует таргетно, не влияя на подвижность ТМ домена.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод о том, что 9-N-n-алкил производные берберина являются перспективными веществами для дальнейших исследований и применении в медицине для лечения сахарного диабета.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №25-74-10089.

## 1.18. <sup>15</sup>N-МЕЧЕНЫЙ НЕЙРОГЛОБИН С МУТАЦИЕЙ C120S: ПОЛУЧЕНИЕ И ВЗАМОДЕЙСТВИЕ С ЦИТОХРОМОМ *c* ПО ДАНЫМ ПЕРТУРБАЦИИ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ЯМР

Семенова М.А.<sup>1</sup>, Атрихалов Р.Г.<sup>1</sup>, Смирнова О.М.<sup>1</sup>, Бритиков В.В.<sup>1,2</sup>,  
Бритикова Е.В.<sup>1,2</sup>, Лушпа В.А.<sup>1</sup>, Бершанский Я.В.<sup>1</sup>, Бочаров Э.В.<sup>1</sup>, Долгих  
Д.А.<sup>1,3</sup>, Черткова Р.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии имени академиков М.М.  
Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск

<sup>3</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Биологический факультет, Москва  
marinaapbch@mail.ru

Гемсодержащий белок нейроглобин (Ngb) обладает нейропротекторной функцией, обусловленной его вовлечением в различные биохимические процессы, происходящие в нейронах. Небольшие гидродинамические размеры позволяют исследовать Ngb, а также его взаимодействия с другими белками (например, с цитохромом *c* (Cyt *c*) и лигандами с помощью методов ЯМР-спектроскопии. Изучение структуры и динамики Ngb, его мутантных форм и предполагаемых комплексов с его участием необходимо для более полного понимания механизмов нейропротекторной функции Ngb и перехода к рациональному дизайну терапевтических препаратов на основе мутантных форм Ngb.

Нами разработана эффективная система продукции рекомбинантного <sup>15</sup>N-меченого Ngb (C120S). Мутация (C120S) была внесена в ген *NGB* в составе плазмидного вектора pET17b (Novagen, США) методом сайт-направленного мутагенеза с помощью праймеров, содержащих необходимую мутацию. Подобраны оптимальные условия биосинтеза Ngb (C120S) в штамме *E. coli* BL21(DE3), а также выделения и очистки белка, позволяющие получить до 14 мг эффективно <sup>15</sup>N-меченого Ngb (C120S) с высокой степенью очистки с 1 л культуры клеток. Спектры поглощения <sup>15</sup>N-меченого Ngb (C120S) в УФ-видимой-области не имели отличий от спектров холоформы Ngb дикого типа.

Проведённое сравнение 2D <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HSQC спектров мутанта C120S и дикого типа Ngb демонстрирует сохранение общего паттерна, что свидетельствует о нативной укладке белка. Наблюдаемые изменения химических сдвигов для ~20 кросс-пиков указывают на локальные конформационные перестройки, вероятно, вызванные изменением сети водородных связей вследствие замены Cys120 на Ser. Предположительно, мутация индуцирует перераспределение водородных связей, а именно разрыв связи с Ala15 и формирование новой связи с His23.

Также было проведено ЯМР титрование <sup>15</sup>N-меченого Ngb (C120S) немеченым рекомбинантным Cyt *c*. Установлено, что пертурбация химических сдвигов (CSP) в <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HSQC спектрах соответствует режиму быстрого обмена на временной шкале ЯМР и характер изменения CSP соответствует образованию столкновительных комплексов между Ngb (C120S) и Cyt *c*.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-14-00436).

## 1.19. ИЗУЧЕНИЕ БИОРАЗНООБРАЗИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АПИДАЦИН-ПОДОБНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ НАСЕКОМЫХ

Смолина А.А.<sup>1,2</sup>, Болосов И.А.<sup>1</sup>, Кругликов Р.Н.<sup>1</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1,2</sup>, Пантелеев П.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
p.v.panteleev@gmail.com

Распространение антибиотикорезистентности среди патогенных бактерий обуславливает острую необходимость в поиске новых антимикробных агентов. Перспективным источником таких соединений являются антимикробные пептиды (АМП) - важный компонент врожденного иммунитета животных. Особый интерес среди них представляют пролин-богатые АМП (ПБ-АМП), такие как апидацины, способные ингибировать различные этапы трансляции, в частности, процесс её терминации: пептиды проникают в туннель выхода растущего пептида (NPET) рибосом, остановившихся на стоп-кодоне, и блокируют высвобождение факторов терминации RF1/RF2. Характерной особенностью семейства апидацинов из перепончатокрылых видов является консервативная С-концевая последовательность PRPPHPRL, необходимая для связывания с факторами терминации. Цель данного исследования - выявить новые апидацин-подобные пептиды и изучить их потенциал в качестве агентов против клинически значимых бактериальных патогенов.

Для поиска новых гомологов апидацинов использовалась модель глубокого обучения на основе гибридной архитектуры (Conv + LSTM). Из полученного массива данных были отобраны 16 представителей. Антимикробную активность пептидов исследовали методом двойных серийных разведений, для оценки действия пептидов на аппарат трансляции бактерий использовали скрининг в условиях *in vitro* с применением бесклеточных белок-синтезирующих систем, а также бактериальные штаммы-репортеры, позволяющие оценивать нарушения в работе рибосомы в условиях *in vivo*. Целостность цитоплазматической мембраны оценивали с помощью биохимических методов, в частности, с использованием о-нитрофенил-β-D-галактозида (ONPG).

В результате работы был оптимизирован метод поиска, что позволило идентифицировать новые структурные подсемейства апидацин-подобных пептидов с расширенным спектром антимикробной активности.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-74-10041; <https://rscf.ru/project/25-74-10041/>).

## 1.20. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛОГА ЛАНТИПЕПТИДА ЛАКТИЦИНА

Соболева Н.З.<sup>1</sup>, Пипия С.О.<sup>1</sup>, Мокрушина Ю.А.<sup>1,2</sup>, Габитов А.Г.<sup>1,2</sup>, Смирнов И.В.<sup>1,2</sup>, Терехов С.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

e-mail: mirzoevanis@yandex.ru

Актуальность исследования антимикробных пептидов обусловлена растущей угрозой развития кризиса антибиотикорезистентности, требующей поиска новых подходов к разработке противомикробных средств. Лантибиотики представляют собой класс рибосомально синтезированных и посттрансляционно модифицированных пептидных антибиотиков, характеризующихся наличием неканонических аминокислот лантионина (Lan) и метил-лантионина (MeLan). Эти структурные элементы обуславливают стабильность, специфичность действия и высокую биологическую активность лантибиотиков. Дальнейшее изучение роли посттрансляционных модификаций в антимикробной активности позволит расширить арсенал биотехнологических инструментов для создания улучшенных антимикробных агентов пептидной природы.

Лактицин - лантибиотик II класса, продуцируемый *Lactococcus lactis*, демонстрирует выраженный антимикробный эффект против грамположительных бактерий. Установлено, что лактицин ингибирует биосинтез клеточной стенки путём связывания с мембранным липидом II.

В ходе данного исследования была создана генетическая конструкция, объединяющая в единой рамке считывания ген лантионин-синтетазы III класса AnсКС, обладающей расширенной субстратной специфичностью, а также ген, кодирующий пре-пептид лактицина с измененной лидерной последовательностью. Нарботка аналога лактицина осуществлялась в гетерологическом продуценте *Escherichia coli* посредством одновременной экспрессии генов лантионин-синтетазы и пре-пептида. Полученный пре-пептид подвергался обработке протеазами для получения зрелого аналога лактицина. Установление структуры полученного аналога осуществлялось путем проведения масс-спектрометрических исследований, а также ЯМР-спектроскопии. В результате проделанной работы был получен аналог лактицина, обладающий природной конформацией и выраженной антимикробной активностью против грамположительных бактерий.

Полученные результаты позволяют нам применить аналогичную стратегию для создания искусственного разнообразия антимикробных пептидов.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2024-536.

## 1.21. НОВЫЕ ОЛИГОАРГИНИН-СОДЕРЖАЩИЕ $\beta$ -ШПИЛЕЧНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ НАСЕКОМЫХ

Тепловодская Ю.С.<sup>1,2</sup>, Смолина А.А.<sup>1,2</sup>, Сафронова В.Н.<sup>1</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1,2</sup>, Пантелеев П.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
p.v.panteleev@gmail.com

Танатин является  $\beta$ -шпилечным антимикробным пептидом (АМП) из клопа *Podisus maculiventris*, проявляющим выраженную активность против мультирезистентных грамотрицательных бактерий из группы ESCAPE-патогенов. Механизм действия танатина заключается в связывании с двумя эссенциальными белками липополисахарид-транспортирующего комплекса грамотрицательных бактерий (LptA и LptD), приводящему к гибели бактериальной клетки.

В данной работе с помощью биоинформатического поиска АМП подотряда *Heteroptera* в базах данных SRA (Sequence Read Archive), TSA (Transcriptome Shotgun Assembly) и WGS (Whole Genome Shotgun) при помощи инструмента TBLASTN нами было обнаружено новое семейство  $\beta$ -шпилечных пептидов длиной 26-28 а.о., в структуре которых присутствует петля, содержащая от 6 до 8 остатков аргинина и стабилизированная одной дисульфидной связью.

В качестве основного объекта исследования был выбран пептид Mh-R8 из клопа *Murgantia histrionica*, содержащий в своей структуре мотив CNRRRRRRRC. В качестве объекта сравнения был использован его ближайший структурный гомолог, не содержащий олигоаргининовой петли, а именно пептид Bh-1 из клопа *Bagrada hilaris*. Оба пептида были получены путем гетерологической экспрессии в бактериальной системе *E. coli* BL21 (DE3). Сравнительный анализ антимикробной (антибактериальной, антимикобактериальной и противогрибковой) активности показал ряд различий в спектре действия пептидов. Также было показано, что, в отличие от Bh-1, пептид Mh-R8 не вызывает критических повреждений цитоплазматической мембраны *E. coli* при действии в минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Кроме того, пептид Mh-R8 способен ингибировать процесс биосинтеза белка у бактерий *E. coli* в системе *in vitro*. Полученные данные указывают на способность Mh-R8 проникать внутрь бактериальных клеток и, возможно, взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами. Таким образом, подобные олигоаргинин-содержащие  $\beta$ -шпилечные пептиды могут быть рассмотрены в качестве векторов для доставки других соединений внутрь бактериальных клеток, в частности, грамотрицательных патогенов и микобактерий.

Исследование выполнено за счет грантов Российского научного фонда (проект № 22-14-00380-П - основная часть исследований; <https://rscf.ru/en/project/22-14-00380/> и проект № 25-74-10041 - изучение механизма действия пептидов; <https://rscf.ru/project/25-74-10041/>).

## 1.22. СТРУКТУРА И ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ХВОСТОВЫХ ШИПОВ НОВЫХ БАКТЕРИОФАГОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Тимошина О.Ю.<sup>1,2</sup>, Шнейдер М.М.<sup>1</sup>, Касимова А.А.<sup>3</sup>, Шпирт А.М.<sup>3</sup>,  
Николаева А.Ю.<sup>4</sup>, Матюта И.О.<sup>5</sup>, Бойко К.М.<sup>4,5</sup>, Мирошников К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва

<sup>3</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва

<sup>4</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва

<sup>5</sup>ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва

lalatimosha@gmail.com

**Введение.** Рациональная фаготерапия, основанная на глубоком понимании механизмов взаимодействия фаг-хозяин, может стать одним из возможных способов борьбы с распространением панрезистентных штаммов *A. baumannii*.

**Материалы и методы.** Бактериофаги выделяли из сточной и речной воды. Высокотитражные препараты фагов получали центрифугированием в градиенте CsCl. Секвенирование геномов фагов проводили на платформе MiSeq (Illumina). Участки генов хвостовых шипов, кодирующие ферментативные домены, клонировали в вектор pTSL и экспрессировали в *E. coli*, очищали методами металл-хелатной и ионно-обменной хроматографии. Кристаллы рекомбинантных белков получали методом диффузии паров в варианте сидячей капли и исследовали методом рентгеноструктурного анализа. Образцы капсульных полисахаридов (КПС) экстрагировали водным фенолом с последующей гельпроникающей хроматографией. Структуру КПС и продуктов их расщепления определяли методом ЯМР.

**Результаты.** Выделены новые литические бактериофаги Belisarius, Solidus, АРК15 и АРК20, специфичные к штаммам *A. baumannii* капсульных типов К30, К92, К15 и К20, соответственно. По результатам полногеномного секвенирования фаги Belisarius и Solidus относятся к ранее неохарактеризованному роду миофагов, фаги АРК15 и АРК20 - к роду *Friunavirus*. Экспрессированы и очищены структурные деполимеразы всех четырех фагов, установлена их ферментативная активность, определены продукты ферментативного расщепления КПС. Установлены пространственные структуры деполимераз фагов Belisarius и Solidus.

### 1.23. КИНЕТИКА СВОРАЧИВАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИ ПЕРМУТИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ПРОЦЕССЕ ИХ РИБОСОМНОГО СИНТЕЗА

Хазов Н.С., Коммер А.А., Дашкова И.Г., Колб В.А.

Институт белка РАН, Пушкино  
nikita64981@gmail.com

Белки способны сворачиваться котрансляционно - приобретать нативную структуру и становиться функционально активными ещё в процессе синтеза на рибосоме [1]. Котрансляционное сворачивание предполагает высокую скорость процесса - растущая цепь успевает приобрести правильную структуру к моменту терминации трансляции. Критические отличия этого процесса от сворачивания *in vitro* таковы: 1) неподвижность С конца (заякорен на рибосоме); 2) направленность (векторность) синтеза полипептида от N к С концу. Было показано, что иммобилизация С конца не ускоряет сворачивания полноразмерной люциферазы *Photinus pyralis* из развёрнутого состояния [2]. В настоящей работе мы проверяем гипотезу о роли очерёдности возникновения на рибосоме участков растущего полипептида (векторности синтеза) в обеспечении высокой скорости сворачивания. Цель работы - проверить, сохранится ли котрансляционный характер сворачивания люциферазы, если изменить очерёдность синтеза участков её полипептидной цепи, создав циклические пермутанты этого белка.

Генетические конструкции, кодирующие белок дикого типа (WT) и 2 циклических пермутанта (CP-235 и CP-437), получили методом *in vivo assembly cloning*. Белки синтезировали в бесклеточной системе трансляции на основе лизата *E. coli*. Кинетику фолдинга оценивали в реальном времени по появлению и нарастанию люминесценции. Посттрансляционную фазу обнаруживали, добавляя в систему 20 мкМ тиострептона. Способность белков ренатурировать из развёрнутого состояния проверяли, денатурируя аликвоту системы трансляции в 5 М GdnHCl и запуская ренатурацию разбавлением смеси в 100 раз.

Показано, что в отличие от люциферазы WT, сворачивающейся исключительно котрансляционно, у CP-235 имеется выраженная посттрансляционная фаза сворачивания с длительностью около 11 минут. Установлено, что ренатурация CP-235 происходит с выходом, близким к 100%, в то время как у люциферазы WT выход ренатурации составлял примерно 30%.

Таким образом, эволюционно отобранная естественная векторность синтеза служит критическим фактором, обеспечивающим высокую скорость и эффективность котрансляционного фолдинга.

#### *Литература*

1. Kolb V.A., Makeyev E.V. and Spirin A.S. (2000). J. Biol. Chem., 275, 16597-16601.
2. Svetlov M.S., Kolb V.A. & Spirin A.S. (2007). Molecular Biology, 41, 86-92.

## 1.24. СТАБИЛИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ АЛЬБЕБЕТИНА ПУТЕМ НАПРАВЛЕННОГО МУТАГЕНЕЗА

Ходненко А.П.<sup>1,2</sup>, Черткова Р.В.<sup>1</sup>, Долгих Д.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва  
khod-alex03@yandex.ru

Искусственные белки, созданные *de novo*, часто термодинамически нестабильны. Классический пример - белок альбегетин (ABV), находящийся в состоянии "расплавленной глобулы" - конформации с выраженной вторичной, но без уникальной третичной структурой. Целью настоящей работы являлась стабилизация структуры ABV до состояния жёсткой глобулы при помощи минимального числа аминокислотных замен. Для реализации поставленной цели был применен интегрированный вычислительный подход (*in silico*): 3D-структура ABV была предсказана с помощью AlphaFold2 с последующей релаксацией, для генерации целевых мутаций на ключевых позициях междоменного интерфейса использовался ProteinMPNN.

Анализ исходной 3D-модели ABV подтвердил состояние "расплавленной глобулы" (pLDDT=75.8), выявив высокую взаимную подвижность двух его структурных доменов. Были использованы две стратегии стабилизации: оптимизация электростатического потенциала и усиление гидрофобной упаковки. Согласно первой, введение мутаций V24E/V59E привело к заметной стабилизации (pLDDT=77.2) за счет компенсации преимущественно положительного электростатического потенциала на поверхности доменов. Согласно второй стратегии, введение мутаций V24F/V59F позволило получить наилучшие показатели стабильности: средний pLDDT модели достиг 79.6, а pTM-score увеличился с 0.575 до 0.603. Анализ матрицы PAE подтвердил формирование жестко фиксированного междоменного интерфейса. Визуальный анализ позволил заключить, что стабилизация достигается не за счет прямого контакта между остатками Phe, а путем формирования каждым из них мощного гидрофобного "якоря", который глубоко интегрируется в ядро своего домена. Это резко повышает локальную жесткость и делает взаимное смещение доменов энергетически невыгодным.

Таким образом, двойная мутация V24F/V59F, которая эффективно устраняет конформационную гетерогенность, характерную для исходного белка ABV, была успешно идентифицирована и валидирована. Для дальнейшей количественной валидации термодинамического эффекта планируется проведение расчетов изменения свободной энергии сворачивания ( $\Delta\Delta G$ ) с помощью пакета программ Rosetta и симуляций молекулярной динамики для подтверждения сохранения целостности структуры во времени.

## 1.25. ЭКСПРЕССИЯ В РАСТВОРИМОЙ ФОРМЕ, ВЫДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ЭНДОЛИЗИНА gp11 БАКТЕРИОФАГА *CURTOBACTERIUM SPP.* АУКА

Якимов А.Ю.<sup>1,2</sup>, Комаревцев С.К.<sup>1</sup>, Левашов П.А.<sup>2</sup>, Мирошников К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

andrey.yackimow@yandex.ru

Бактерии *Curtobacterium flaccumfaciens* pv. *flaccumfaciens* (*Cff*) являются возбудителем ржаво-бурой пятнистости, экономически важного заболевания бобовых растений, включая сою и фасоль, которое ответственно за нанесение значительного ущерба урожаю зернобобовых во многих странах мира. По этой причине *Cff* является карантинным организмом во многих странах Европы, Северной и Южной Америки и Азии. В связи со значительным ростом производства и экспорта бобовых культур в Российской Федерации за последние годы, а также недостаточной эффективностью и сложностью применения существующих методов защиты растений от *Cff* в российских условиях, становится актуальным поиск новых, эффективных и биобезопасных средств защиты растений от *Cff*, в том числе применимых в системе органического сельского хозяйства.

Ранее в нашей лаборатории был обнаружен первый литический бактериофаг, поражающий *Curtobacterium flaccumfaciens* Аука. Но по причине его узкой специфичности по отношению к различным фитопатогенным штаммам *Curtobacterium flaccumfaciens*, недостаточной стабильности в условиях внешней среды (в том числе и УФ-излучению), а также возможности развития резистентности бактерии к фагу, применение бактериофага Аука в качестве активного компонента потенциального средства для защиты растений может быть затруднено. Альтернативой бактериофагу Аука может выступить его эндолизин gp11, также обладающий бактериостатической и бактерицидной активностью по отношению к *Cff*.

В ходе этой работы был получен экспрессионный штамм-продуцент рекомбинантной формы эндолизина gp11 на основе штамма *Escherichia coli* BL21(DE3)pLysS. Были выделены и очищены полученные препараты фермента, для которых были определены основные параметры активности по отношению к живым клеткам *Curtobacterium flaccumfaciens* различных (в том числе и фитопатогенных) штаммов из коллекции лаборатории, была определена зависимость активности от pH, концентрации соли, а также присутствия различных веществ (в том числе и используемых в процессе очистки белков).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-74-00027, <https://rscf.ru/project/25-74-00027/>.

## СЕКЦИЯ 2

### ГЕНЫ И ГЕНОМЫ. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ. ГЕНОМНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ. ГЕНОМНЫЕ И МУЛЬТИОМИКСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

#### 2.1. РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ВЫШЕЛЕЖАЩЕЙ ОТКРЫТОЙ РАМКИ СЧИТЫВАНИЯ В ВЫБОРЕ СТАРТ-КОДОНА КОДИРУЮЩЕЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА *MCRSI*

Афанасьева А.А.<sup>1</sup>, Шенелев Н.М.<sup>1,2</sup>, Рубцова М.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

AfanasievaAA@my.msu.ru

Ген *MCRSI* участвует в организации цитоскелета и регулирует клеточное деление. Общедоступные данные рибосомного профилирования указывают на то, что мРНК *MCRSI* содержит активно транскрибируемую вышележащую открытую рамку считывания (uORF) в 5'-нетранскрибируемой области. Эта uORF особенна тем, что она перекрывает первый старт-кодон кодирующей последовательности, но завершается до второго старт-кодона. Наличие двух старт-кодонов позволяет клетке синтезировать две разные протеоформы белка, отличающиеся друг от друга N-концами.

В этой работе мы проверили гипотезу о том, что данная uORF действует как переключатель, который меняет баланс синтеза между короткой и длинной протеоформами *MCRSI*. Мы обнаружили, что наличие uORF значительно ограничивает инициацию трансляции кодирующей последовательности, но способствует реинициации трансляции на ее втором старт-кодоне. Из-за различий в первичной структуре длинная протеоформа имеет специфические мотивы, каковых нет у короткой протеоформы. В связи с этим выбор точки начала трансляции может определять стабильность, локализацию и функции укороченного полипептида. Мы предполагаем, что такой механизм регуляции через uORF потенциально позволяет клетке адаптивно менять соотношение между синтезируемыми протеоформами *MCRSI* в ответ на стрессовые условия.

## 2.2. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА DMD У СВИНЕЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР СТРЕСС-ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ОБЪЕКТ ГЕНОМНОГО КОНТРОЛЯ В СЕЛЕКЦИИ

*Бакоева Г.М.<sup>1</sup>, Луконин Н.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела,  
Королев

<sup>2</sup>МБОУ Городского округа Королёв Московской области "лицей № 5",  
Королев  
bakoeva02@mail.ru

Повышение стрессоустойчивости является одной из приоритетных задач в современном свиноводстве, так как стресс-чувствительность напрямую связана с экономическими потерями из-за падежа животных и снижения качества продукции. Одним из перспективных генов-кандидатов, контролирующих этот признак, является ген дистрофина (DMD). Цель исследования - провести сравнительный анализ частот аллельных вариантов гена DMD у свиней пород ландрас, дюрок и крупная белая и оценить перспективность использования данного полиморфизма в качестве селекционного маркера для снижения предрасположенности к стресс-синдрому. Исследование проведено на поголовье чистопородных свиней, принадлежащих племенному хозяйству РФ: хряки ландрас (n=41), свиноматки ландрас (n=121), хряки дюрок (n=40) и хряки крупная белая (n=80). Материалом для исследования служили образцы венозной крови, из которых выделяли геномную ДНК. Полногеномное генотипирование проводили с использованием ДНК-чипов высокой плотности GeneSeek® GGP SNP80x1\_XT (Illumina Inc., США). Данные по целевому полиморфизму в локусе гена DMD были извлечены из общего массива генотипов для последующего анализа. Расчет частот аллелей и генотипов осуществляли стандартными популяционно-генетическими методами. Анализ генотипов показал полное отсутствие аллеля A у обследованных животных пород дюрок и крупная белая. В данных популяциях зафиксирован референсный аллель G. В то же время, в породе ландрас была установлена циркуляция аллеля A. Его частота среди хряков-производителей составила 11% (генотип X?Y), что указывает на наличие носительства в отцовской части популяции. У свиноматок породы ландрас частота аллеля A достигла 28%, подтверждая его стабильное наследование и распространение в стаде. Выявленный полиморфизм в гене DMD является высокоинформативным ДНК-маркером для идентификации животных-носителей нежелательного аллеля A в породе ландрас. Внедрение геномного тестирования по данному маркеру позволит проводить целенаправленную выбраковку и целенаправленный подбор родительских пар для элиминации стресс-чувствительности из популяции. Помимо этого, наличие в породе ландрас спонтанной мутации в гене, ортологичном гену дистрофинопатий человека, открывает уникальные возможности. Животные-носители представляют собой ценнейшую крупную биомодель для изучения патогенеза X-сцепленных кардиомиопатий, что позволит не только решать задачи племенного дела, но и вносить вклад в развитие биомедицинских технологий.

### 2.3. РОЛЬ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИЗОФОРМ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ RUNX3 ЧЕЛОВЕКА В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ

**Батин А.О.<sup>1,2</sup>, Краснова Т.С.<sup>2</sup>, Рубцов П.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва  
artyom.batin.2000@gmail.com

Семейство транскрипционных факторов RUNX включает три члена RUNX1, RUNX2, RUNX3, которые характеризуются наличием высоко консервативного ДНК-связывающего домена runt. RUNX3 может выполнять функцию как онкосупрессора, так и протоонкогена, в зависимости от контекста.

Гены семейства *RUNX* содержат два промотора: р1-дистальный и р2-проксимальный, с которых транскрибируются альтернативные изоформы, содержащие различное количество экзонов. RUNX3 имеет, по меньшей мере, три изоформы (р46, р44, р33). Цель настоящей работы - выяснение роли альтернативных изоформ транскрипционного фактора RUNX3 человека в регуляции экспрессии генов-мишеней.

Нами были клонированы кДНК трех изоформ RUNX3 человека и сконструированы векторы для их экспрессии в клетках млекопитающих. Экспрессия изоформ RUNX3 в трансфицированных клетках НЕК293 и их транслокация в ядра клеток были подтверждены с помощью иммуноблотинга.

На основе литературных данных было установлено, что RUNX3 влияет на экспрессию таких генов, как *EXOC4*, *BCL2*, *CCR7*, *WNT5a*, *CZMB*, *GDF-6* и *SHOP*. Для изучения вклада альтернативных изоформ RUNX3 в регуляцию экспрессии этих генов были получены репортерные конструкции, содержащие репортерный ген люциферазы светлячка под контролем промоторов этих генов. Влияние экспрессии изоформ RUNX3 на промоторную активность определяли в условиях временной контранфекции клеток НЕК293 человека плазмидами, кодирующими изоформы RUNX3, и репортерными плазмидами. Было показано, что в большинстве случаев трансактиваторная активность изоформ р46 и р44 на разных промоторах совпадает, в отличие от трансактиваторной активности изоформы р33. Полученные данные свидетельствуют о зависимости уровней экспрессии генов-мишеней от соотношения альтернативных изоформ RUNX3 в клетках.

## 2.4. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ miR-122 В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АЦЕТАМИНОФЕН-ЗАВИСИМОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

*Бирюкова Д.А., Федорин Д.Н.*

Воронежский государственный университет, Воронеж  
biryukova028@yandex.ru

При нормальных дозах ацетаминофен метаболизируется безопасно. Но при передозировке он превращается в токсичный метаболит - N-ацетил-парабензохинонимин (NAPQI), который вызывает окислительное повреждение митохондрий и некроз гепатоцитов. Данные процессы сопровождаются повышением билирубина в крови, что указывает на печёночную недостаточность. Воспалительный процесс в печени влияет на уровень miR-122, которая участвует в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне.

В связи с этим целью исследования являлось изучение роли miR-122 в ответной реакции гепатоцитов крыс при токсическом гепатите, индуцированном ацетаминофеном.

Модель токсического гепатита была создана путём введения крысам ацетаминофена в дозе 500 мг/кг в течение 14 дней. Контрольным крысам был введён физраствор.

РНК выделено методом фенол-хлороформной экстракции, а её качество проверено электрофорезом в агарозном геле.

Для количественной оценки экспрессии miR-122 использован метод ПЦР в реальном времени. Были задействованы специфические праймеры и специфический зонд на основе 44 нуклеотидов, представляющий собой вариант "стебель-петля".

Развитие гепатита подтверждено биохимическим анализом крови по увеличению билирубина с 9,8 до 45,6 мкмоль/л. Это достоверно указывает на развитие повреждения печени. При исследовании влияния ацетаминофен-индуцированного гепатита на содержание зрелой микроРНК 122 было выявлено, что содержание зрелой miR-122 у больных особей увеличивается в 5,25 раза по сравнению с контрольными не пораженными образцами. Это подтверждает, что miR-122 - чувствительный молекулярный маркер цитолиза гепатоцитов при токсическом поражении печени. miR-122 принимает участие в регуляции белков, связанных с метаболизмом железа. Это может оказывать действие на ферментные процессы, включая Fe-S кластеры, например, АГ в цикле Кребса. При сравнительном анализе мРНК митохондриальной формы аконитатгидратазы и miR-122 были выявлены абсолютные совпадения 9 нуклеотидов на 3' конце и 4 нуклеотида с 5' конца, что может свидетельствовать о возможности её регуляции на посттранскрипционном уровне.

## 2.5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТРАНСКРИПЦИИ В ХОДЕ МЕТАМОРФОЗА *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Евдокимова А.А.<sup>1</sup>, Воробьёва Н.Е.<sup>1</sup>, Колесникова Т.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии гена РАН, Москва

<sup>2</sup>Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск  
evdokimovaa@genebiology.ru

Во время метаморфоза ткани личинок *Drosophila melanogaster* проходят через специфические программы развития, которые осуществляются за счёт изменениями активности различных генов. Физиологические и цитологические аспекты этого процесса изучены хорошо, однако молекулярные механизмы остаются менее охарактеризованными. В данном исследовании для изучения механизмов тканеспецифической транскрипции генов мы использовали полногеномные данные по транскрипции, доступности хроматина и связыванию белков в тканях личинки в ходе метаморфоза.

Мы проанализировали промоторы генов, специфичных для слюнных желез, мозга и крыловых имагинальных дисков. Мы обнаружили, что промоторы этих генов связаны с РНК-полимеразой II и ТВР-субъединицей общего фактора транскрипции TFIID только в тех тканях, где происходит активная транскрипция соответствующего гена. Таким образом, реализация тканеспецифичной транскрипции идёт путём привлечения РНК-полимеразы II и ТВР к промоторам генов. Более того, для генов, специфичных для слюнных желез, мы показали, что рекрутинг ТВР и РНК-полимеразы II на промоторы регулируется гормоном экдизоном.

Кроме того, с помощью анализа доступности хроматина и ацетилирования гистона H3K27 мы идентифицировали энхансеры, ассоциированные с тканеспецифичными генами. Наш анализ показал, что обогащение H3K27Ac этих энхансеров происходит только в ткани, где транскрибируются соответствующие гены. Однако большинство энхансеров сохраняют доступность хроматина даже в тканях, где гены неактивны. Это показывает, что активность энхансеров тканеспецифичных генов в ходе метаморфоза регулируется не изменениями в доступности хроматина, а изменениями в активности ассоциированных белков. Для идентификации транскрипционных факторов, специфично задействованных в тканеспецифической транскрипции, мы использовали модель политенных хромосом слюнных желез *Drosophila*.

Используя наши антитела против транскрипционных корегуляторов, мы проводили окрашивание политенных хромосом для идентификации корегуляторов, избирательно участвующих в тканеспецифической транскрипции.

## 2.6. НАРУШЕНИЕ РЕДАКТИРОВАНИЯ И СПЛАЙСИНГА пре-мРНК ВЫЗЫВАЕТ НАКОПЛЕНИЕ R-ПЕТЕЛЬ И АКТИВАЦИЮ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ СБОРКИ ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ

Проскуряков Т.А.<sup>1,2</sup>, Гончаров А.О.<sup>1,2</sup>, Кудрявский В.В.<sup>1,2,3</sup>, Иванова О.М.<sup>1</sup>, Лукина М.М.<sup>1</sup>, Бржозовский А.Г.<sup>3</sup>, Кононихин А.С.<sup>3</sup>, Николаев Е.Н.<sup>3</sup>, Шендер В.О.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина  
ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва

<sup>3</sup>Сколковский институт науки и технологий, Москва

<sup>4</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
iefomit124@yandex.ru

Процессы сплайсинга и редактирования РНК с заменой аденозина на инозин, катализируемые ферментом ADAR1, играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов и поддержании клеточного гомеостаза. Несмотря на различие их функций, нарушения обоих процессов могут приводить к сходным клеточным последствиям, включая активацию врожденного иммунного ответа. Для изучения взаимосвязи между редактированием и сплайсингом пре-мРНК была создана линия клеток аденокарциномы яичников SKOV3 с нокдауном *ADAR*, после чего была исследована её чувствительность к ингибитору сплайсосомы пладиенолиду В (PI-B). Мы показали, что нокдаун *ADAR* не оказывал цитотоксического эффекта на опухолевые клетки, а PI-B эффективнее вызывал апоптоз в клетках с нокдауном *ADAR* по сравнению с контрольными клетками без нокдауна. Протеомный анализ клеток с нокдауном *ADAR*, обработанных PI-B, выявил повышенную представленность белков, участвующих в контрольной точке сборки веретена деления (SAC) по сравнению с контрольными клетками. Известно, что как нарушение сплайсинга пре-мРНК, так и дефицит ADAR1 могут способствовать образованию R-петель, вызывающих репликационно-транскрипционные конфликты и активацию стрессовых ответов. Мы предположили, что активация SAC может быть следствием накопления R-петель и связанного с ними транскрипционного стресса. Иммуноцитохимическое исследование показало значительное увеличение количества R-петель в клетках с нокдауном *ADAR*, обработанных PI-B по сравнению с контрольными группами, что подтверждает связь между нарушением редактирования РНК и митотическим стрессом. Таким образом, наши результаты показывают, что одновременное ингибирование сплайсинга и редактирования РНК приводит к накоплению R-петель, активации SAC и усилению апоптоза. Эти данные подчёркивают функциональную взаимосвязь между процессами редактирования и сплайсинга РНК и открывают перспективу комбинированного нацеливания на них при лечении аденокарциномы яичников.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 25-15-00520.

## СЕКЦИЯ 3

# СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

### 3.1. ВЛИЯНИЕ КЛАССИЧЕСКИХ И НЕКЛАССИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ НА РЕЦЕПТОРЫ ЭНДОКАННАБИНОИДНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Гремпель П.О., Акимов М.Г.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
grempel.polina@gmail.com

Рак молочной железы остаётся одной из ведущих причин смертности среди женщин. Трижды негативный подтип (TNBC) характеризуется отсутствием таргетных препаратов и низкой эффективностью стандартной химиотерапии [1]. В связи с этим актуален поиск новых молекулярных мишеней, регулирующих пролиферацию опухолевых клеток. Одной из них является эндоканнабиноидная система (ЭКС), активация которой может вызывать апоптоз и снижать метастатический потенциал. Роль взаимодействия классических и неклассических лигандов ЭКС в росте клеток TNBC остаётся недостаточно изученной.

Целью работы являлась экспериментальная оценка действия классических (анандамид, 2-арахидоноилглицерин) и неклассического (олеоилэтаноламид OI-EA) лигандов эндоканнабиноидной системы на клетки трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231, а также выявление характера их взаимодействия при их совместном применении.

В качестве модели использовали клеточную линию рака молочной железы MDA-MB-231. В качестве исследуемых веществ применяли анандамид (AEA), 1,3-дифтор-2-арахидоноилглицерин (2-ADFG) и олеоилэтаноламид (OI-EA).

Обнаружено дозозависимое снижение жизнеспособности клеток под действием всех трёх соединений. Наибольшую активность проявил анандамид ( $EC_{50} = 14,8$  мкМ, 95% CI 13,3-16,6 мкМ), затем OI-EA (26,9 мкМ, 95% CI 22,0-32,1 мкМ) и 2-ADFG (43,7 мкМ, 95% CI 33,2-81,1 мкМ). Комбинированное воздействие AEA или 2-ADFG с OI-EA усиливало ингибирующий эффект, что указывает на взаимодействие сигнальных путей классических и неклассических рецепторов эндоканнабиноидной системы.

Таким образом, классические и неклассические лиганды эндоканнабиноидной системы проявляют антипролиферативную активность в отношении клеток линии MDA-MB-231. Совместное применение лигандов усиливает цитотоксический эффект, что свидетельствует о перекрёстной регуляции сигнальных каскадов. В дальнейшем планируется исследование молекулярных механизмов взаимодействия рецепторов CB1/CB2, TRPV1 и PPAR- $\alpha$ .

*Литература*

1. Garrido-Castro A.C., Lin N.U., Polyak K. // Cancer Discovery. - 2019. - Vol.9, №2. - P.176-198. - DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177.

### **3.2. МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕЙРОТРАВМЕ**

***Румянцева А.А.<sup>1</sup>, Клычникова Е.В.<sup>2</sup>, Пеков С.И.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва  
rumiantseva.aa@phystech.edu

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) зачастую сопровождается развитием не только острых, но и отсроченных осложнений. Лечение пациентов с ЧМТ требует непрерывного мониторинга их состояния, проводимого, в первую очередь, с использованием современных методов нейровизуализации, применение которых, однако, затруднено доступностью инфраструктуры, делая их непригодными для ежедневного контроля состояния пациента. В данном исследовании метаболомный анализ с использованием хромато-масс-спектрометрии был применен для выявления биомаркеров, позволяющих повысить временное разрешение оценки состояния пациентов с ЧМТ, субарахноидальным кровоизлиянием и нейровоспалением.

Образцы спинномозговой жидкости и плазмы крови пациентов с нейротравмами подвергались двухфазной жидкостной экстракции для выделения фракций полярных и неполярных метаболитов. Полярные метаболиты дериватизировались при помощи метоксиамина и N-метил-N-(триметилсилил)фторацетамида, в то время как неполярные этерифицировались и перэтерифицировались метанолом в присутствии соляной кислоты. Все образцы, затем, подвергались хромато-масс-спектрометрическому анализу с использованием газовой хроматографии.

Статистический анализ хромато-масс-спектрометрических данных позволил выявить набор метаболитов, чье содержание в пробах спинномозговой жидкости или плазмы крови коррелирует с типом поражения головного мозга, а также, находится в зависимости от срока нахождения пациента отделении нейрореанимации. Таким образом, в рамках проделанной работы были выявлены кандидаты в биомаркеры, позволяющие разработать новые диагностические и прогностические модели для лабораторной диагностики с использованием хромато-масс-спектрометрического оборудования, в настоящий момент уже применяемого в рутинной клинической практике.

### 3.3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КАННАБИНОИДОВ И АГОНИСТОВ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ U-87MG

Садонова Е.А., Акимов М.Г.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

[liza.sadonova@gmail.com](mailto:liza.sadonova@gmail.com)

Онкологические заболевания, включая опухоли головного мозга, остаются одной

из основных причин смертности в мире. Глиобластома - наиболее агрессивная форма первичных опухолей ЦНС, устойчивая к традиционной терапии. В последние годы активное внимание привлекают липидные медиаторы, такие как эндоканнабиноиды, способные модулировать пролиферацию и гибель опухолевых клеток [1]. Ацетилхолиновые рецепторы, в том числе никотиновые, также экспрессируются в клетках глиобластомы и могут участвовать в регуляции опухолевого роста. Однако взаимодействие этих двух сигнальных систем в контексте опухолевой биологии изучено недостаточно. Мы предположили, что эндоканнабиноиды и никотин могут оказывать различное - возможно, взаимозависимое - влияние на жизнеспособность клеток глиобластомы, и оценили эффекты индивидуальных компонентов обеих систем.

В качестве модели использовалась клеточная линия глиобластомы человека U87MG. Клетки инкубировали с анандамидом (AEA), 2-арахидоноил-1,3-дифторглицерином (2-ADFG) и никотином. Концентрации подбирали на основе предварительных расчетов и данных литературы. Жизнеспособность клеток оценивали рессазуриновым тестом.

Полученные результаты показали, что оба компонента эндоканнабиноидной системы - AEA и 2 ADFG - вызывали дозозависимое снижение жизнеспособности клеток. Значения EC<sub>50</sub> составили 12.97 мкМ (95% CI 10.50 - 15.78) для AEA и 14.84 мкМ (95% CI 13.37 - 16.43) для 2ADFG. Кривые "доза-ответ" имели S-образную форму, типичную для рецепторно-опосредованных эффектов. В то же время никотин, в диапазоне физиологических концентраций, не оказывал достоверного влияния на жизнеспособность клеток U87MG. Также было изучено сочетанное действие каждого из исследуемых эндоканнабиноидов с никотином и установлен вид их взаимодействия.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что эндоканнабиноиды способны оказывать антипролиферативное действие на клетки глиобластомы. Никотин, по-видимому, в данном контексте не влияет на жизнеспособность опухолевых клеток.

Дальнейшие исследования будут направлены на оценку действия эндоканнабиноидов и никотина в присутствии специфических блокаторов CB1, CB2 и ацетилхолиновых рецепторов. Это позволит более детально понять потенциальные механизмы перекрестной регуляции и их значение для противоопухолевой терапии.

*Литература*

1. Di Marzo V. // Pharmacological Research. - 2009. - Vol. 60, № 2. - P. 77-84.

### 3.4. СОСТАВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЛИШАЙНИКА *LOBARIA PULMONARIA* (L.) HOFFM.

Хайруллина А.Ф.<sup>1,2</sup>, Хабибрахманова В.Р.<sup>1,3</sup>, Минибаева Ф.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

<sup>3</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань

a162801108@gmail.com

Лишайники характеризуются уникальным составом разнообразных вторичных метаболитов. К наиболее известным относятся усниновая, леканоровая, эверновая, фумаропротетаровая, гиروفоровая кислоты, париедин и атранорин. Для этих соединений изучены физико-химические свойства, показано, что они обладают антимикробными, антиоксидантными, противоопухолевыми свойствами. При этом спектр лишайниковых метаболитов очень разнообразен, на сегодняшний день идентифицированы свыше 1000 соединений. Среди них наибольший интерес для изучения представляют фенольные соединения, т.к. они занимают достаточно большую долю сухих веществ лишайника и проявляют выраженные биологически активные свойства. Целью настоящей работы являлось исследование состава и антиоксидантной активности этанольного экстракта лишайника *Lobaria pulmonaria*.

Для анализа использовали талломы лишайника *L. pulmonaria*, собранные в окрестностях г. Сыктывкар, Республика Коми. Талломы лишайника измельчали растиранием с жидким азотом, и проводили исчерпывающее экстрагирование 96% этанолом. В полученном экстракте определяли содержание экстрактивных веществ гравиметрическим методом, суммы фенольных веществ с помощью спектрофотометрии. Качественный состав и количественное содержание фенольных веществ исследовали с помощью инструментальной тонкослойной хроматографии (САМАГ, Швейцария). Антиоксидантную активность этанольного экстракта лишайника определяли в отношении радикала ДФП спектрофотометрическим методом и с помощью биоавтографии.

Установлено, что выход веществ при исчерпывающем экстрагировании лишайника 96% этанолом составляет около 30%. В полученном экстракте на долю фенольных веществ приходится почти 17%. Основными лишайниковыми веществами, обнаруженными в экстрактах, являются депсисидоны - стиктовая и норстиктовая кислоты. Кроме того, в экстракте показано наличие хинонов и производных пульвиновой кислоты. Определено, что этанольный экстракт лишайника эффективно ингибирует восстановление свободных радикалов ДФП ( $IC_{50}=80$  мкг/мл). С помощью биоавтографии установлено, что среди веществ экстракта, именно хиноны обеспечивают его высокую антирадикальную активность.

Таким образом, полученные данные указывают, что лишайник *L. pulmonaria* является перспективным объектом для получения биологически активных веществ фенольной природы, на основе которых могут быть разработаны препараты с высоким антиоксидантным действием.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-24-00910.

## СЕКЦИЯ 4

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЗНАВАНИЯ БИОМОЛЕКУЛ И ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ В КЛЕТКЕ

#### 4.1. НОВЫЕ ПЕПТИДНЫЕ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ $\alpha 7$ НИКОТИНОВОГО АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

*Владыкина М.В., Кокаева И.С., Егорова Н.С., Грецкая Н.М., Зинченко Г.Н., Цетлин В.И., Безуглов В.В., Шелухина И.В.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
vmv.r18@mail.ru

Ингибиторы  $\alpha 7$  и  $\alpha 9$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) проявляют ряд фармакологически перспективных свойств как противораковые агенты, анальгетики при нейропатической боли, гипотензивные соединения и др. Недавно открытые эндогенные ингибиторы этих рецепторов, ацилхолины, являются модуляторами холинергической системы. В настоящей работе методом кальциевого имиджинга исследовались свойства ряда новых катионных пептидов и липидов в качестве ингибиторов  $\alpha 7$  nAChR нейробластомы SH-SY5Y.

Эффективность ингибирования  $\alpha 7$  nAChR аргинин-богатыми линейными пептидами (WRR, WRRWRR, RRRRRR (R6), RRRRRRRR (R9)) увеличивалась с возрастанием числа остатков аргинина в аминокислотной последовательности ( $IC_{50}$  для WRR равен 6,67 мкМ, для W2R4 и R9 - 54,34 и 15 нМ, соответственно). При этом аминокислотная замена [R6Q]R9 или циклизация (cyclic R9) заметно снижали ингибирующие свойства олигоаргинина R9.

В настоящей работе впервые проведено сравнение ингибиторной активности двух форм олеoilхолина (иодида и мезилата), а также двух его диолеoilных аналогов (DOTAP\*MeS (1,2-бис-(9Z-октадеценилокси)-3-триметиламмоний пропан мезилат) и DOGG-Chol\*I (иодид холинового эфира 4-(((1,3-бис(олеoilокси)пропан-2-ил)окси)карбонил)амино)бутановой кислоты). Наиболее эффективным ингибитором оказался олеoilхолин мезилат ( $IC_{50} = 0,79$  мкМ), в форме иодида его эффективность снижалась в 5 раз. DOGG-Chol\*I и DOTAP\*MeS уступали по эффективности мезилату олеoilхолина в 9 и 19 раз, соответственно. Впервые установлено, что в отличие от олеoilхолина его диолеoilные аналоги оказывали выраженное цитотоксическое действие на клетки нейробластомы SH-SY5Y ( $IC_{50} = 26,18 \pm 0,16$  мкМ для DOTAP\*MeS и  $IC_{50} = 65,21 \pm 16,05$  мкМ для DOGG-Chol\*I).

## 4.2. ХРАНЕНИЕ И СЧИТЫВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИНЦИПОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КОММУТАЦИИ

Жилыева М.А.<sup>1</sup>, Никитин М.П.<sup>1,2</sup>, Мочалова Е.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>Научно-технологический университет "Сириус", федеральная территория Сириус, Краснодарский край  
zhiliaeva.ma@phystech.edu

Стремительный рост объёма обрабатываемой информации требует создания новых подходов её записи, хранения и считывания, поэтому наряду с традиционными электронными активно развиваются новые молекулярные и квантовые технологии (Zhang M., IEEE Trans. Nanobioscience, 2006). Одна из недавних работ описывает явление молекулярной коммутации (МК), при котором взаимодействие некомплементарных ДНК/РНК-цепей используется для выполнения логических операций ("И", "ИЛИ", "НЕ", "ДА") и создания сложных молекулярных вычислительных систем, включая реализацию 3-битной ячейки памяти - основной единицы хранения данных (Nikitin M.P., Nat. Chem., 2023).

Цель данного исследования заключалась в реализации ячейки памяти, основанной на механизмах МК, с увеличенным числом входов. Для этого был сформирован набор олигонуклеотидных компонентов: S - цепи с флуоресцентными метками на 5'-конце; Q - цепи с тушителями флуоресценции на 3'-конце, взаимодействующие с S и блокирующие их свечение; I - входные олигонуклеотиды, обладающие большей аффинностью к Q и способные "высвободить" S, восстанавливая флуоресцентный сигнал; Qr - универсальный олигонуклеотид с тушителем флуоресценции для всех S; R - универсальный вход, "высвобождающий" все S от Qr.

Каждая пара SQ имела спектральный канал, соответствующий одному входному сигналу. Для записи информации в систему добавлялся набор входных олигонуклеотидов ( $I_1, I_2, \dots, I_{10}$ ). Однако восстановления флуоресцентного сигнала не возникало, поскольку все S оставались "заблокированными" общим тушителем Qr. Считывание информации осуществлялось добавлением универсального входа R, который тем самым "высвобождал" S. Таким образом, происходило восстановление флуоресценции только по тем каналам, где были добавлены I, и сигнал на разных длинах волн указывал на записанное значение. Для преодоления перекрытия спектров красителей мы применили алгоритм компенсации, позволивший восстановить индивидуальные флуоресцентные сигналы. Нами была экспериментально подтверждена корректность работы SQI, SQrR и SQIQrR-систем, а также оптимизирован набор флуоресцентных меток. В результате была разработана ячейка памяти на основе ДНК с десятью независимыми входами, что демонстрирует высокую функциональность молекулярных вычислительных платформ и подтверждает потенциал неклассических механизмов межмолекулярного взаимодействия для хранения информации.

### **4.3. ЯВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КОММУТАЦИИ КАК ОСНОВА РЕАЛИЗАЦИИ ПРОСТЕЙШИХ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОНЕНТОВ СЛОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ**

**Литвиненко А.В.<sup>1</sup>, Никитин М.П.<sup>1,2</sup>, Мочалова Е.Н.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>Научно-технологический университет "Сириус", федеральная территория Сириус, Краснодарский край  
aleksandra.litvinenko.2001@gmail.com

Биологические макромолекулы способны обрабатывать и передавать информацию. Так, например, работают реакции матричного синтеза, лежащие в основе центральной догмы молекулярной биологии. Это свойство отражает фундаментальный принцип самоорганизации живых систем и используется в биокомпьютинге - направлении, где биомолекулы выполняют логические операции различной сложности (Benenson, Y., *Nat. Rev. Genet.*, 2012).

Вычислительные системы на основе ДНК и РНК традиционно используют принцип комплементарности цепей. Однако недавно предложенный механизм молекулярной коммутации (МК), основанный на обратимых взаимодействиях некомплементарных нуклеиновых кислот, представляет собой альтернативный принцип хранения и передачи информации. Этот подход открывает возможность создания новых архитектур биологических вычислительных систем и расширяет спектр исследуемых взаимодействий. Ранее механизм был применён для реализации как базовых логических функций булевой алгебры, так и более сложных вычислений, например, для решения алгебраических уравнений с непрерывно изменяющимися переменными или реализации ячейки памяти (Nikitin, M.P., *Nat. Chem.*, 2023).

В рамках данного исследования мы изучили потенциал использования компонентов сложных биологических систем в роли естественных молекулярных входов для реализации простейших логических функций на основе механизмов МК. Полученные результаты подтверждают, что механизм МК может служить основой для описания процессов узнавания и передачи сигналов как в клетке, так и в межклеточном пространстве. Использование сложных биологических систем позволяет приблизить модель к нативным условиям и демонстрирует возможность построения новых вычислительных архитектур. Дальнейшая интеграция таких систем с наночастицами потенциально открывает перспективы для разработки платформ для тканеспецифичной доставки терапевтических агентов и персонализированной диагностики с автономным проведением одновременного анализа сразу множества маркеров.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ соглашение 075-03-2025-662, проект FSMG-2025-0082.

#### 4.4. ОПТИМИЗАЦИЯ СВОЙСТВ ФЛУОРОГЕН-АКТИВИРУЮЩЕГО БЕЛКА *picoFAST* КАК ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМОЙ МЕТКИ

Мустафин Д.А.<sup>1,2</sup>, Краснова С.А.<sup>1</sup>, Баранов М.С.<sup>1,3</sup>, Богданова Ю.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

denis.a.mustafin@yandex.ru

Флуороген-активирующий белок FAST (Fluorescence-Activating and Absorption-Shifting Tag), применяемый в современной флуоресцентной микроскопии, обладает компактным размером (125 а.о., 14 кДа) и не требует созревания хромофора или присутствия кислорода для развития флуоресценции, поскольку использует внешние флуорогены. Благодаря нековалентному связыванию флуорогена комплекс FAST устойчив к фотообесцвечиванию. Ранее в нашей лаборатории был получен его укороченный вариант *papoFAST* (98 а.о.). При изучении возможности создания сплит-форм *papoFAST* было обнаружено, что N-концевой фрагмент (далее *picoFAST*, 87 а.о.) способен самостоятельно, без C-концевого фрагмента, связывать флуороген арилиден-имидазолонового ряда HBR-DOM2 с развитием флуоресценции.

Для повышения яркости комплекса *picoFAST* с HBR-DOM2 был проведен ненаправленный случайный мутагенез. Скрининг  $\sim 1,5 \times 10^4$  колоний выявил 10 улучшенных вариантов, которые были секвенированы методом Сэнгера. На основании полученных последовательностей были построены структурные модели с использованием сервиса AlphaFold и проведено их сравнение с ЯМР-структурой *papoFAST*. Для улучшенных вариантов было предсказано смыкание  $\beta$ -тяжей с N- и C-концов в параллельной ориентации и формирование флуороген-связывающего кармана меньшего размера по сравнению с *papoFAST*. В модели исходного *picoFAST* наблюдалось увеличение расстояния между остатками E46 и Y42 (нумерация полноразмерного FAST), критичными для связывания HBR-DOM2, тогда как в трех улучшенных вариантах эта особенность отсутствовала.

Два наиболее перспективных варианта были использованы в качестве матриц для второго раунда случайного мутагенеза, в результате которого были отобраны еще два варианта *picoFAST* с повышенной яркостью. Для них также были построены модели с помощью AlphaFold; для одного из вариантов было предсказано увеличение объема флуороген-связывающего кармана. Анализ полученных структур позволил определить перспективные позиции для проведения сайт-направленного насыщающего мутагенеза.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №24-74-00013.

#### **4.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ БЕЛКА VirChR1 В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

***Петрова Е.А., Сударев В.В., Бухалович С.М.***

Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний, МФТИ, Долгопрудный  
petrova.ekaterina@phystech.edu

Родопсины - светочувствительные семи- $\alpha$ -спиральные мембранные белки, которые используют ретиналь в качестве протетической группы. Семейство микробных канальных родопсинов имеет широкое применение в нейробиологии, являясь основным инструментом для реализации оптогенетического подхода. Оптогенетика - это подход к управлению жизнедеятельностью клетки при помощи света. Оптогенетика позволяет проводить исследования активности электрически-возбудимых клеток с высоким пространственно-временным разрешением и минимальной инвазивностью.

Перспективным оптогенетическим инструментом может оказаться VirChR1, новый канальный родопсин, обнаруженный в геноме вирусов. На сегодняшний день функция и биологическая роль представителей семейства вирусных родопсинов не до конца определена.

В данной работе проведено исследование внутриклеточной локализации белка VirChR1. Для этого были получены генетические конструкции, содержащие ген белка VirChR1, сшитого с отрезной меткой и флуоресцентным красным белком. Проведена трансфекция клеток SH-SY5Y данной конструкцией. С клетками, трансфицированными конструкцией VirChR1, были проведены эксперименты с помощью методов локальной фиксации потенциала (patch-clamp) и проточной флуоресцентной цитометрии. Из полученных результатов следует, что белок обладает высоким уровнем поверхностной экспрессии.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (номер темы FSMG-2021-0002, соглашение 075-03-2024-117).

#### 4.6. ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКОГО МИКРОЧИПА

Романова К.А.<sup>1</sup>, Гейдаров Р.Н.<sup>1</sup>, Лазарева А.В.<sup>2</sup>, Садеева З.З.<sup>2</sup>, Самойлова Е.А.<sup>2</sup>, Гусельникова Е.П.<sup>3</sup>, Гордеева Е.И.<sup>3</sup>, Суржиков С.А.<sup>1</sup>, Емельянова М.А.<sup>1</sup>, Михайлович В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

<sup>2</sup>НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза

Минздрава России, Новосибирск

kselunc@gmail.com

Муковисцидоз (МВ) - одно из наиболее распространенных наследственных моногенетических заболеваний в европеоидной популяции, часто ассоциированное с летальным исходом. Основной причиной смертности являются респираторные осложнения, связанные с хронической инфекцией, вызванной вариабельным спектром инфекционных агентов. Данные о составе и разнообразии бактериального сообщества можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести течения заболевания, оценки риска его прогрессирования, назначения эффективной персонализированной терапии и ее коррекции с учетом изменения состава и свойств бактериального сообщества в динамике инфекционного процесса.

Целью данной работы являлась разработка биологического микрочипа для идентификации инфекционных агентов респираторного тракта при муковисцидозе.

Разработанный микрочип позволяет количественно идентифицировать ключевые микроорганизмы, ассоциированные с МВ, анаэробные и требовательные к условиям культивирования бактерии: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Haemophilus* spp., *A. xylosoxidans*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*, *Burkholderia* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Gemella* spp., *Granulicatella adiacens*, *Prevotella* spp., *Rothia* spp., *Veillonella* spp., *M. catarrhalis*, *Campylobacter* spp. Анализ на микрочипе включает стадии ПЦР амплификации с одновременным введением флуоресцентной метки и гибридизации продуктов амплификации на микрочипе. Предложенный метод не требует предварительного культивирования, выполняется в течение суток, обладает высокой специфичностью и воспроизводимостью результатов. Аналитическая чувствительность составила  $10^1$ - $10^2$  копий ДНК в образце.

Разработанный метод был испытан в сравнительном эксперименте на 115 клинических образцах пациентов с МВ, охарактеризованных ранее рутинным культивированием и методом MALDI-TOF MS. Показано, что анализ на микрочипе является высокочувствительным методом, позволяющим избежать ложноотрицательных результатов и идентифицировать значительно более широкий спектр бактерий по сравнению с культуральным анализом.

## СЕКЦИЯ 5

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА

#### 5.1. АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НК-КЛЕТОК НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕПТИД *HELICOBACTER PYLORI*

Заика Е.А.<sup>1,2</sup>, Устюжанина М.О.<sup>1,3</sup>, Вавилова Ю.Д.<sup>1</sup>, Коваленко Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

[lizzaika@yandex.ru](mailto:lizzaika@yandex.ru)

Натуральные киллеры (НК-клетки) врождённого иммунитета несут на своей поверхности иммуноглобулин-подобные рецепторы клеток-киллеров (KIR), которые связываются с HLA-I и регулируют их активность. Ранее была обнаружена повышенная дегрануляция KIR2DS4<sup>+</sup> НК-клеток в ответ на пептид *Helicobacter pylori*, но формирование НК-клеточной памяти при стимуляции пептидом остается малоизученным. Целью работы было выявление клеточной памяти НК-клеток доноров, экспрессирующих KIR2DS4<sup>+</sup>, при стимуляции бактериальным пептидом *H. pylori*.

С помощью отрицательной магнитной сепарации выделяли клетки CD3<sup>-</sup> из мононуклеаров периферической крови здоровых доноров, несущих аллель HLA-C\*05 и имеющих KIR2DS4<sup>+</sup> НК-клетки. Проводили функциональный тест на пролиферацию НК-клеток при добавлении пептида IVDKSGAWL (L) и последующий сортинг делящихся клеток. Высокопролиферирующие НК-клетки инкубировали с IL-2 и фидерной культурой, в качестве которой использовали облучённые клетки линии K562, презентующие на своей поверхности IL-21. Полученные образцы клеток делили на группы, подвергавшиеся повторной инкубации с пептидом и без него. В качестве антиген-презентирующих клеток использовали CD3<sup>-</sup> клетки этих же доноров. Через сутки методом проточной цитометрии были исследованы доля живых НК-клеток, доля дегранулирующих НК-клеток, и доля KIR2DS4<sup>+</sup> и KIR2DL1<sup>+</sup> НК-клеток. Проведено РНК-секвенирование пролиферирующих НК-клеток при стимуляции пептидом и без.

Полученные данные показали, что ответ НК-клеток на пептид L зависит от позитивности донора к *H. pylori*. Об этом свидетельствуют изменения долей KIR2DS4<sup>+</sup>, KIR2DL1<sup>+</sup> НК-клеток, что говорит об изменении структуры популяции. Таким образом, в работе показана вариативность ответа НК-клеток, предполагающая наличие клеточной памяти у НК-клеток на бактериальный патоген, через активацию KIR2DS4<sup>+</sup>.

Работа поддержана грантом РФФ № 24-75-10136.

## 5.2. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НК-КЛЕТОК НА КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИПСК

*Кастуева Э.А.<sup>1,2</sup>, Шерман Д.К.<sup>1</sup>, Богомякова М.Е.<sup>1,3</sup>, Богомазова А.Н.<sup>1,3</sup>, Лагарькова М.А.<sup>1,2,3</sup>*

<sup>1</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>Центр "Генетическое репрограммирование и генная терапия" ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва

elyakastueva@gmail.com

Дифференцированные производные индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) рассматриваются как перспективный источник клеток для регенеративной медицины и в будущем могут быть использованы для преодоления дефицита донорских тканей и органов. Однако ранее в нашей лаборатории была показана их чувствительность к цитотоксическому действию НК-клеток, что обусловлено смещением баланса сигналов, поступающих от активирующих и ингибирующих рецепторов НК-клеток. Целью данного исследования является изучение роли активирующих рецепторов в иммунном ответе НК-клеток на кардиальные производные ИПСК.

В ходе направленной дифференцировки линий ИПСК дикого типа и ИПСК с нокаутом гена *B2M* были получены кардиальные производные (далее - *iPS-CD* и  $\Delta$ *iPS-CD* соответственно), положительно окрашивающиеся на сердечный тропонин Т. Анализ экспрессии НК-клеточных лигандов методом проточной цитометрии показал, что по сравнению с исходными фибробластами, использованными для репрограммирования, *iPS-CD* характеризуются повышенной экспрессией лигандов активирующих рецепторов DNAM-1 (PVR и Nectin-2) и NKG2D (MICA). В то же время экспрессия *B2M* и HLA-I - лигандов ингибирующих рецепторов - была снижена у *iPS-CD* дикого типа и полностью отсутствовала у  $\Delta$ *iPS-CD*. Таким образом, на поверхности кардиальных производных ИПСК формируется профиль, смещенный в сторону преобладания активирующих сигналов. Далее полученные клетки сокультивировали с мононуклеарами периферической крови (PBMC), выделенных из крови 7 аллогенных доноров. Функциональные иммунные тесты подтвердили высокую чувствительность *iPS-CD* к НК-клеточному ответу. В то же время нокаут гена *B2M* дополнительно усиливал цитотоксичность НК-клеток, что согласуется с механизмом "отсутствия своего". Эксперименты с блокирующими антителами продемонстрировали, что блокирование DNAM-1 значимо снижает цитотоксический ответ НК-клеток против *iPS-CD*, тогда как блокирование NKG2D оказывает менее выраженное влияние. В случае  $\Delta$ *iPS-CD* оба рецептора вносили сопоставимый вклад в активацию НК-клеток. Полученные данные указывают на ключевую роль сигнального пути DNAM-1 в распознавании кардиальных производных ИПСК и целесообразность редактирования генов его лигандов (PVR и Nectin-2) для создания универсальных клеточных продуктов с пониженной иммуногенностью.

### **5.3. АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ АУТОАНТИТЕЛ К ФАКТОРУ Н У БОЛЬНЫХ АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

***Комлева Л.А., Авдонин П.П.***

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва  
lidia.komlevaa@yandex.ru

Атипичный гемолитический уремиический синдром (аГУС) - это орфанное заболевание, проявляющееся триадой клинических признаков, таких как тромбоцитопения на фоне тромбоза микрососудистого русла, микроангиопатическая гемолитическая анемия и ишемия внутренних органов, в частности ЦНС и почек. В основе патогенеза аГУС лежит дисрегуляция системы комплемента, которая приводит к повреждению эндотелия сосудов. Одна из причин развития аГУС - выработка аутоантител к фактору Н (CFH). CFH является ключевым ингибитором системы комплемента, блокирующим формирование C3-конвертазы альтернативного пути и опосредующим её деградацию в сыворотке и на поверхности клеток. CFH состоит из 20 доменов SCR. Ключевую роль в регуляции системы комплемента играют домены SCR1-4 и SCR19-20. Они связывают фактор C3b, компонент C3-конвертазы, и обеспечивают его инактивацию. Кроме того, домены SCR19-20 связываются с полианионными молекулами на поверхности клеток. Антитела к CFH выявляют у 20-30% больных аГУС, что делает их важной мишенью для исследований, направленных на установление патогенетических механизмов, задействованных в развитии аГУС. Нами была создана тест-система для определения в сыворотке крови человека антител, специфичных к функциональным доменам SCR1-4 и SCR19-20 CFH методом иммуноферментного анализа. У всех больных аГУС был измерен общий титр антител к CFH. На основании этого показателя больные были разделены на 3 группы: с высоким (более 10000U), средним (1000 - 10000U) и низким (менее 1000U) общим титром аутоантител к CFH. В качестве контроля выступали образцы сыворотки здоровых доноров. Нами были получены следующие данные. Средний уровень аутоантител как к домену SCR1-4, так и к SCR19-20 в сыворотке больных аГУС оказался выше, чем в сыворотке здоровых доноров ( $p \leq 0,05$ ). Мы не выявили достоверных отличий в уровне аутоантител к регуляторному домену SCR1-4 между группами больных, в то время как уровень антител к доменам SCR19-20 возрастал с увеличением общего титра аутоантител к CFH. Мы не выявили связь между титром антител к SCR1-4 и SCR19-20 и тяжестью течения аГУС в общей выборке больных, однако выявили высокую корреляцию между уровнем аутоантител к SCR19-20, уровнем Д-димера ( $R=0,87$ ) и дефицитом АТIII ( $R=0,91$ ) в группе больных со средним титром антител к CFH. В общей выборке больных наиболее выраженной связью с показателями тяжести аГУС наблюдалась при сопоставлении их с общим титром аутоантител к CFH.

Работа поддержана грантом РФФ №22-15-00409.

#### 5.4. СРАВНЕНИЕ МОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ С- И N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТОВ БТШ70 НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НК-КЛЕТОК

*Овсяникова О.В.<sup>1</sup>, Гарбуз Д.Г.<sup>2</sup>, Давлетиин А.И.<sup>2</sup>, Гречихина М.В.<sup>1</sup>, Бойко А.А.<sup>1</sup>, Стрельцова М.А.<sup>1</sup>, Шевченко М.А.<sup>1</sup>, Евгеньев М.Б.<sup>2</sup>, Сапожников А.М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва  
Olgaovsyanickova@yandex.ru

Белок теплового шока БТШ70 является главным шапероном, отвечающим за нормальный протеостаз в клетках человека. БТШ70 состоит из АТФ-связывающего (N) и субстрат-связывающего (С) доменов, взаимодействующих с белками ко-шаперонами. В последние годы описана двойственная роль БТШ70 в процессах канцерогенеза. Ранее мы показали усиление противоопухолевой активности НК с помощью адресной доставки рекомбинантного человеческого БТШ70 на поверхность опухолевых клеток-мишеней. Кроме этого, наши предварительные результаты указывали на связь эффективности распознавания цитотоксическими лимфоцитами мембрано-ассоциированных молекул БТШ70 с пространственной ориентацией этих молекул, способных экспонировать во внеклеточное пространство свои С- или N-домены. В связи с этим, в данной работе мы провели сравнительный анализ уровня цитотоксической реакции НК-клеток в культурах опухолевых клеток, при добавлении как целой молекулы БТШ70, так и её субклонированных доменов (С или N). В этих экспериментах в качестве клеток-эффекторов использовали линию натуральных киллеров НК-92. Клетками-мишенями являлась опухолевая линия аденокарциномы молочной железы SkBr3, клетки которой как было показано ранее, не несут молекул БТШ70 на своей поверхности. Для оценки уровня цитотоксической активности эффекторов применяли стандартный тест с предварительным окрашиванием опухолевых клеток красителем Calcein AM. После этого проводили анализ интенсивности флуоресценции кальцеина в бесклеточных надосадках культуральной среды, полученных из опытных и контрольных лунок смеси клеток мишеней и эффекторов после их совместного инкубирования в течение 16-18 часов в нормальных физиологических условиях. В начале инкубирования в лунки вносили одинаковые молярные концентрации полноразмерного БТШ70 и его доменов. Полученные результаты продемонстрировали, что полноразмерный БТШ70 активирует цитотоксические свойства НК-клеток лучше, чем N- и С-концевые его фрагменты по отдельности, или в смеси. Существенно, что эффект присутствия в лунках N-концевого фрагмента БТШ70 достоверно превышал таковой, полученный с добавлением С-концевого фрагмента. Данный результат говорит в пользу преимущественного взаимодействия НК-клеток с N-концевым доменом молекул БТШ70, экспонированных на поверхности опухолевых клеток.

## 5.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЕФЕНСИНОВ NaD1 И HBD2 НА ЭКСПРЕССИЮ В ЭНТЕРОЦИТАХ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ TLR

Фатеева С.И.<sup>1,2</sup>, Шевченко О.В.<sup>1</sup>, Богданов И.В.<sup>1</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1,2</sup>, Финкина Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

finkina@mail.ru

Грибы рода *Candida* spp. способны при иммунодефицитных состояниях вызывать развитие кишечного кандидоза. Защитное действие эндогенных антимикробных пептидов, в частности, синтезируемого энтероцитами бета-дефенсина человека 2 (HBD-2), осуществляется посредством проявления не только прямой фунгицидной активности, но и иммуномодулирующего действия. Известно, что HBD2 повышает представленность в эпителиальных клетках толл-подобных рецепторов, участвующих в распознавании патогенных грибов и активации иммунного ответа.

В данной работе мы исследовали влияние HBD2, а также противогрибкового дефенсина табака NaD1 на экспрессию генов, кодирующих заякоренные в мембране (TLR2) и внутриклеточные (TLR9) рецепторы, в клетках эпителия. Иммунный ответ оценивался в системе кокультивирования *in vitro* эпителиальных клеток Caco-2 с мононуклеарными клетками периферической крови человека (PBMC) в условиях заражения и без него. Для этого использовали 24-луночные планшеты с суспензией PBMC и вставками, на которых находились клетки Caco-2 в виде поляризованного монослоя. Во вставки вносили растворы пептидов в концентрации 0,2 мкМ в питательной среде DMEM/F12 без или в присутствии суспензии клеток *C. albicans* (10<sup>4</sup> КОЕ/мл) и инкубировали планшеты в течение 4 или 24 часов. После инкубации из клеток Caco-2 выделяли тотальную РНК, методом ОТ-ПЦР получали кДНК и проводили ПЦР в реальном времени с интеркалирующим красителем для оценки уровней экспрессии генов, кодирующих TLR2 и TLR9. Было установлено, что клетки гриба в основном ингибировали экспрессию генов паттерн-распознающих рецепторов. HBD2, как и ожидалось, активировал экспрессию генов, кодирующих TLR2 и TLR9, и компенсировал ингибирующее действие *C. albicans*, но его действие проявлялось только при инкубации в течение 24 часов. Интересно, что NaD1, обладающий выраженным противогрибковым действием, также стимулировал иммунную защиту клеток эпителия, но его действие было более выраженным при инкубации в течение 4 часов.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-00482).

## 5.6. АНТИОКСИДАНТЫ ПОДАВЛЯЮТ ПРОДУКЦИЮ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, НО НЕ СУБКЛАССОВ IgG, В МОДЕЛИ СТИМУЛИРУЕМОГО БЕНЗО(А)ПИРЕНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА

*Чудаков Д.Б.<sup>1</sup>, Коцарева О.Д.<sup>1</sup>, Шустова О.А.<sup>1</sup>, Овсянникова О.В.<sup>1,2</sup>, Фаттахова Г.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

boris-chudakov@yandex.ru

**Введение.** Одной из главных причин увеличения числа и распространённости IgE-зависимых патологий называют загрязнение воздуха различными аэрополлютантами, в том числе продуктами неполного сгорания топлива - полициклическими ароматическими углеводородами, прототипным представителем которых является бензо(а)пирен. Поскольку локальное аллергическое воспаление сопровождается выработкой активных форм кислорода (АФК), продукция анафилактогенных антител класса IgE и протективных антител классов IgG и IgA также может ими регулироваться.

**Целью настоящей работы** было определить роль АФК в продукции аллергенспецифических антител и перспективность использования антиоксидантов как средств профилактики формирования IgE-зависимого иммунного ответа.

**Методы.** В работе использовались мыши линии BALB/c, самки. Животным в течение 10 недель, дважды в неделю, осуществляли введение низких доз модельного аллергена овальбумина (0,3 мкг) и бензо(а)пирена BaP (4 нг) интраназально. Опытным группам осуществляли введение антиоксидантов - скавенджера различных АФК N-ацетил-L-цистеина, NAC (150 мг/кг), специфического скавенджера супероксидрадикалов MnTBAP (3 мг/кг) или специфического скавенджера пероксидрадикалов эбселена, Ebs (3 мг/кг). По окончании протокола у животных была взята кровь из подглазничного синуса, методом ИФА определены титры аллерген-специфических антител.

**Результаты.** Введение антигена с BaP вызывало достоверную продукцию специфических антител. Введение антиоксидантов достоверно ( $p < 0.05$  в случае NAC и MnTBAP;  $p < 0.01$  в случае Ebs) и примерно на порядок снижало продукцию специфического IgE. Соответствующие титры в контрольной группе, группе с NAC, MnTBAP, Ebs были  $3700 \pm 800$ ;  $500 \pm 200$ ;  $600 \pm 400$ ;  $310 \pm 70$ . Антиоксиданты не оказывали достоверного влияния на продукцию специфических IgG1, несмотря на тенденцию к более низким значениям титров IgG1 в соответствующих группах. Продукция IgG2a была достоверно ( $p < 0.05$ ) повышена в группе с Ebs, но не другими антиоксидантами, в сравнении с контрольной группой, что может указывать на небольшой сдвиг в сторону иммунного ответа 1-го типа. Антиоксиданты в не оказывали достоверного влияния на продукцию IgG2b и IgA-антител.

## СЕКЦИЯ 6

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

#### 6.1. ИЗУЧЕНИЕ БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО СВОРАЧИВАНИЯ БЕЛКА ПИРУВАТ-ФОРМИАТ ЛИАЗЫ *ESCHERICHIA COLI IN VIVO*

Горшкова М.А.<sup>1,2</sup>, Макарова А.О.<sup>1</sup>, Плеханова Н.С.<sup>1</sup>, Юркова М.С.<sup>1</sup>, Федоров А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва  
gorshkovamary@gmail.com

До сих пор остается неизвестным механизм сборки гомоолигомерных белков, несмотря на множество публикаций научных работ, посвященных изучению этой области. Наше исследование направлено на изучение процесса сборки белков, а именно происходит ли образование гомоолигомеров в процессе котрансляционного сворачивания или после завершения синтеза в цитоплазме.

На основании анализа совокупности опубликованных данных нами выдвинута идея проверки возможности реализации котрансляционной сборки белковых комплексов. В качестве модельного организма выбрана бактерия *Escherichia coli*. В качестве модельного белка выбран фермент пируват-формиаат лиаза *E. coli* (PflB).

Был разработан и реализован уникальный подход к изучению процесса сборки белка из субъединиц. Для этого были получены две формы белка PflB - нативный белок и белок PflB, слитый на N-конце с тиоредоксином (Trx-PflB). Таким образом, при одновременной экспрессии PflB и TrxPflB в клетке могут получиться димеры белков разного состава: при котрансляционной сборке - димеры, состоящие только из одинаковых форм белка, а при сборке в цитоплазме после полного синтеза субъединиц на рибосоме - также и гибриды.

Для повышения уровня экспрессии ген *pflB* был клонирован в векторы pACYC-Duet, pRSF-Duet и pET-15b под контроль индуцибельного T7lac-промотора. Аналогичным образом были получены конструкции с геном *trxpflB*. Индукцию и экспрессию обоих генов проводили в штамме *E. coli* BL21 (DE3). Очистка целевого белка проводилась методом Ni-NTA аффинной хроматографии с последующим анализом с помощью нативного электрофореза.

В ходе работы была экспериментально выбрана система нативного электрофореза, оптимизирована методика его проведения. Применение отработанного метода позволило впервые установить, что сборка олигомерной структуры PflB происходит после завершения синтеза субъединиц на рибосоме, что свидетельствует в пользу посттрансляционного механизма формирования данного белкового комплекса.

## 6.2. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ СИСТЕМА Trx/TrxR КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ СЛАБОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

*Гурьев Н.А., Иванова Ю.С., Пуговкина Н.А., Люблинская О.Г.*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург  
guriev.nik.and@gmail.com

Повышение внешней окислительной нагрузки на клетку инициирует окислительный стресс в клеточных компартментах. Известно, что справляться с окислительным стрессом клеткам удаётся за счёт активности внутриклеточных антиоксидантных систем, и, в первую очередь - за счет пероксидазной активности, которая обеспечивается преимущественно тиоредоксин (Trx)- и глутатион (GSH)-зависимыми ферментативными путями. Однако, как распределены роли между этими путями в условиях внешнего окислительного стресса, и какие ферменты играют при этом ключевую роль - до сих пор не ясно. В этом исследовании мы использовали генетически кодируемый биосенсор НуPer для количественной оценки кумулятивной пероксидазной активности модельных клеток человека K-562 в условиях внешнего H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированного стресса разной интенсивности. Измерения проводили с использованием проточно-цитометрической методики, разработанной ранее в нашей лаборатории (Zenin et al., 2022). В первую очередь мы выявили два режима окислительного стресса: при низких внеклеточных концентрациях H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> пероксидазная активность клеток максимальна, но снижается с ростом окислительной нагрузки; при интенсивном стрессе она истощается и более не реагирует на дальнейшее повышение концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ингибиторный анализ показал, что при элиминации пероксида в условиях слабого окислительного стресса основную нагрузку несёт Trx-зависимый путь, тогда как при интенсивном - GSH-зависимый. Полученные результаты мы позднее подтвердили нокдауном NADPH-зависимых дисульфидредуктаз, опосредующих работу обоих ферментативных путей. На следующем этапе мы проверили, было ли снижение пероксидазной активности в условиях слабого окислительного стресса вызвано окислительной инактивацией пероксиредоксинов (Prx), Trx-зависимых пероксидаз. Однако, нокдаун Prx1/2 не снижал пероксидазную активность, а, напротив, усилит Trx-зависимую редуктазную активность. В отличие от этого, нокдаун Trx1 продемонстрировал значительное снижение как пероксидазной, так и дисульфид-редуктазной активности клеток. Таким образом, Trx-зависимый путь определяет первичную реакцию клеток, обеспечивая антиоксидантную защиту при слабом окислительном стрессе, однако Prx не являются её ключевыми медиаторами. Примечательно, что наши данные согласуются с выводами, подчеркивающими роль Trx-зависимого редокс-активного протеома в поглощении пероксида, о которых ранее сообщалось на моделях дрожжей (Tomalin et al., 2016), а также с результатами экспериментов, направленных на изучение молекулярных механизмов формирования внутриклеточных градиентов H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Mishina et al., 2019).

### 6.3. КОНЦЕНТРАЦИЯ $H_2O_2$ В ЯДРЕ И ЦИТОПЛАЗМЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНДУКЦИИ ВНЕШНЕГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Егорова Н.А.<sup>1,2</sup>, Люблинская О.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург  
nickase@mail.ru

Повышение концентрации перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) во внеклеточном пространстве - это физиологический контекст, с которым клетки в организме человека сталкиваются при развитии различных патологий и воздействии внешних неблагоприятных факторов (радиация, табачный дым, ксенобиотики). Известно, что в условиях внешнего окислительного стресса концентрация  $H_2O_2$  в клеточных компартментах оказывается существенно ниже внеклеточной, благодаря активности систем антиоксидантной защиты клеток [1]. Однако, насколько при этом может различаться уровень  $H_2O_2$ , устанавливающийся в разных клеточных органеллах, пока точно неизвестно. В настоящей работе мы задались целью сравнить - в какой мере системы антиоксидантной защиты способны предотвращать избыточное накопление  $H_2O_2$  в цитоплазме и ядре мезенхимных стволовых/прогениторных клеток человека (МСК) в условиях внешнего  $H_2O_2$ -индуцированного стресса разной интенсивности. Для проведения исследований использовали линии мезенхимных стволовых/прогениторных клеток человека (МСК), экспрессирующие HyPer, генетически кодируемый биосенсор  $H_2O_2$ , локализованный в ядре или в цитоплазме. С помощью методики, разработанной недавно в нашей лаборатории [2], определялись концентрации  $H_2O_2$ , устанавливающиеся в цитоплазме и ядре МСК после добавления к клеткам экзогенного пероксида: 10, 20, 30 и 50  $\mu M$ . В результате проведенных измерений не было выявлено значимых отличий между цитоплазматической и ядерной концентрацией  $H_2O_2$ . Таким образом, мы пришли к заключению, что ядерный аппарат МСК защищён от избыточного накопления  $H_2O_2$  не более, чем цитоплазматические структуры.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-74-20178-П).

*Литература*

1. Sies H. Oxidative eustress: on constant alert for redox homeostasis // Redox Biology. - 2021. - Vol. 41. - DOI: 10.1016/j.redox.2021.101867.
2. Lyublinskaya O., Antunes F. Measuring intracellular concentration of hydrogen peroxide with the use of genetically encoded H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biosensor HyPer // Redox Biology. - 2019. - Vol. 24. - DOI: 10.1016/j.redox.2019.101200.

#### 6.4. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ТЕРАПИЕЙ СЕКРЕТОМОВ В УВЕЛИЧЕНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК РАКА ЯИЧНИКА

*Лашкин А.И.<sup>1</sup>, Шнайдер П.В.<sup>1</sup>, Арапиди Г.П.<sup>1,2</sup>, Иванова О.М.<sup>1</sup>, Гончаров А.О.<sup>1</sup>, Лагарькова М.А.<sup>1</sup>, Говорун В.М.<sup>3</sup>, Шендер В.О.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина  
ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва  
arseniy.lashkin@gmail.com

Несмотря на разнообразие терапевтических методик и химиопрепаратов, полное излечение от онкологических заболеваний не гарантируется из-за высокой пластичности опухолей, приводящей к химиорезистентности и рецидивам. Помимо известных механизмов формирования химиорезистентности, последние исследования показывают, что погибающие во время химиотерапии опухолевые клетки, становясь значительной частью микроокружения опухоли, могут стимулировать рост и выживание оставшихся опухолевых клеток, способствуя быстрому восстановлению новообразования [Shender et al., *Nat Commun* (2024)].

С помощью МТТ-тестов мы оценили эффективность устойчивости к цисплатину реципиентных клеток после их инкубации с секретоматами от погибающих или контрольных клеток. Для этого использовали клеточную линию рака яичника SKOV3. Иммуноцитохимическими (ИЦХ) методами исследовали влияние секретоматов на образование  $\gamma$ H2AX, фосфо-RPA2 и платиновых сшивок в клетках. На последнем этапе были проанализированы протеомные профили секретоматов с помощью методов масс-спектрометрии, электрофореза и вестерн-блоттинга.

Мы показали, что инкубация хемонаивных опухолевых клеток с секретоматами от погибающих клеток повышает их устойчивость только к ДНК-повреждающим химиопрепаратам. ИЦХ-исследование фокусов  $\gamma$ H2AX, pRPA2 и платиновых сшивок в реципиентных клетках подтвердило, что после инкубации с секретоматами такие клетки быстрее справляются с повреждениями ДНК. С помощью протеомного анализа и вестерн-блота индуцированных терапией секретоматов было доказано наличие в них сплайсосомных белков. Мы предположили, что ядерные белки сплайсосомы могут оказываться во внеклеточном пространстве в результате образования стрессовых гранул в цитоплазме под действием стресса и далее секретироваться в составе внеклеточных везикул. Обработка донорных клеток цисплатином одновременно с ингибитором сборки стрессовых гранул (эпигаллокатехин-3-галлатом) отменило эффект секретоматов. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для разработки и усовершенствования более эффективных схем комбинированной терапии для лечения рака яичника.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №25-75-10152.

## 6.5. СПОСОБЫ БОРЬБЫ С НЕОДНОРОДНОСТЬЮ АКТИВАЦИИ QS-РЕГУЛИРУЕМОЙ ЭКСПРЕССИОННОЙ СИСТЕМЫ

Небиева С.А., Щеглова Е.С., Механцева К.В., Баженов С.В., Манухов И.В.

Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
nebieva.sa@phystech.edu

Чувство кворума (QS) - механизм, обеспечивающий бактериям возможность координированного изменения экспрессии генов в связи с ростом плотности клеточной популяции. Это реализуется посредством обмена в клеточной популяции синтезируемых клетками специфических сигнальных молекул - аутоиндукторов (АИ). С использованием генов QS-систем различных бактерий был сконструирован ряд экспрессионных векторов для *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*.

Известно, что активация QS-систем в популяции бактериальных клеток происходит неоднородно - в некоторых клетках активируется раньше и сильнее, в других с задержкой [1]. Одной из причин такого явления может быть низкая скорость выхода аутоиндуктора из клеток, вырабатывающих его самостоятельно, и положительная обратная связь между его концентрацией в клетке и скоростью его синтеза. Аналогичная неоднородность индукции в популяции клеток была выявлена нами при исследовании экспрессии гена *gfp*, клонированного в экспрессионный вектор pIR-DPA1 [2] в клетках *E. coli*: количество флуоресцирующих клеток зависело от концентрации добавляемого экзогенного аутоиндуктора. Для проверки гипотезы о внутриклеточном накоплении эндогенного АИ из экспрессионного вектора был удален ген АИ-синтетазы *luxI*. Мы предполагаем, что в результате реконструкции плазмиды можно добиться гомогенности экспрессии, при которой концентрация экзогенного аутоиндуктора будет влиять на интенсивность флуоресценции каждой отдельной клетки, а не на количество флуоресцирующих клеток.

Отличительной чертой экспрессионной системы на основе генов *luxIR* *Aliivibrio logei* (плазмидные вектора pIR-DPA1 и pBMS10) и клеток *E. coli* является возможность выключения индукции за счет подъема температуры до 37°C, что дает альтернативный способ обеспечения гомогенности экспрессии. Активация системы добавлением АИ в концентрациях от 1 мкМ позволяет обеспечить однородную экспрессию целевого гена по бактериальной популяции, а своевременный нагрев культуры позволяет зафиксировать промежуточные значения содержания целевого белка в клетках.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (номер темы FSMG-2025-0003, соглашение 075-03-2025-662).  
*Литература*

1. Bettenworth V. et al. Phenotypic Heterogeneity in Bacterial Quorum Sensing Systems. *J Mol Biol.* 2019; 431(23):4530-4546.
2. Bazhenov S.V. et al. New temperature-switchable acyl homoserine lactone-regulated expression vector. *Appl Microbiol Biotechnol* 2023, 107:807-818.

## 6.6. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИНАМИКИ АПОПТОЗА С ЦИТОПРОТЕКТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ СЕКРЕТОМА ПОГИБАЮЩИХ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА

*Проволович С.О.<sup>1,2</sup>, Шнайдер П.В.<sup>2</sup>, Бекбаева И.В.<sup>2,3</sup>, Манукян А.А.<sup>2</sup>, Иванова О.М.<sup>2</sup>, Шохина А.Г.<sup>5,6</sup>, Арапиди Г.П.<sup>2,3,4</sup>, Шендер В.О.<sup>2,4</sup>*

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва

<sup>3</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>4</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>5</sup>РНМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

<sup>6</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва  
sofiprovol@gmail.com

Аденокарцинома яичника - одна из наиболее агрессивных гинекологических опухолей. Основным химиопрепаратом, применяемым в её терапии, остаётся цисплатин, который формирует сшивки с ДНК, вызывая репликативный стресс и приводя к гибели клеток. Несмотря на высокую первоначальную эффективность цисплатина, у подавляющего большинства пациентов с аденокарциномой яичника развивается рецидив заболевания, связанный с формированием у опухолевых клеток более агрессивного фенотипа и устойчивости к данному препарату. Недавние исследования показывают, что важный вклад в формирование химиорезистентности вносят секретлируемые апоптотизирующими опухолевыми клетками компоненты, способствующие выживанию соседних опухолевых клеток.

В рамках данного исследования мы оценили временную динамику апоптоза опухолевых клеток с использованием генетически кодируемого сенсора внутриклеточного кальция, так как именно всплеск кальциевого сигнала в клетках предшествует началу апоптоза. Секретом, собранный в различные временные промежутки (0-7, 7-24, 24-48, 7-48 часов) от донорных клеток аденокарциномы яичника SKOV3, обработанных или необработанных цисплатином, был проанализирован методом протеомного профилирования. Также мы провели оценку цитопротективного эффекта полученных фракций секретомов клеток SKOV3.

В результате было показано, что наиболее выраженным цитопротективным эффектом на реципиентные опухолевые клетки обладает фракция секретома, собранная в интервале с 24 до 48 часов после обработки донорных опухолевых клеток цисплатином. При этом концентрация кальция в донорных клетках достигает своего пика к этому же временному интервалу. Среди белков, которые стабильно повышают свою представленность в секрете от погибающих клеток в этот период, было обнаружено большое количество белков сплайсосомы, а также белков, отвечающих за регуляцию транскрипции и метаболизма РНК. Мы предполагаем, что процесс апоптоза в донорных опухолевых клетках сопровождается секрецией именно этих молекул, которые, в дальнейшем, повышают устойчивость реципиентных опухолевых клеток к цисплатину, обеспечивая цитопротективный эффект.

Работа поддержана грантом РФФ № 25-75-10152.

## 6.7. СИСТЕМА BREX ТИПА IV АССОЦИИРОВАНА С ФОСФОТИОЛИРОВАНИЕМ ДНК И ПРОЯВЛЯЕТ АНТИФАГОВУЮ АКТИВНОСТЬ В ГЕТЕРОЛОГИЧНОЙ СИСТЕМЕ ЭКСПРЕССИИ

Смирнов А.<sup>1,2</sup>, Дёмкина А.<sup>2</sup>, Ярема П.<sup>2</sup>, Котовская О.<sup>2</sup>, Скутель М.<sup>2</sup>, Исаев А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет Москва

<sup>2</sup>Сколковский институт науки и технологий, Центр молекулярной и клеточной биологии, Москва  
mikhail.skutel@skoltech.ru; tcft18@gmail.com

Самые распространённые в прокариотических геномах противофаговые системы рестрикции-модификации (РМ) различают собственную и чужеродную ДНК по наличию метилирования нуклеотидов. Однако также существуют системы *dnd* и *ssr*, которые используют для этой цели другой тип модификации - фосфотиолирование (РТ) - замену атома кислорода на атом серы в сахарофосфатном остове ДНК. Эту модификацию осуществляют белки с PAPS-редуктазным доменом, который можно обнаружить в составе кластеров других защитных систем, например, в BREX типа IV. Тип IV отличается от других BREX заменой белка метилтрансферазы на белок с PAPS-редуктазным доменом. Мы предположили, что этот вариант системы способен использовать РТ-модификацию. Для проверки этой гипотезы с помощью анализа нуклеотидов методом ВЭЖХ-МС мы обнаружили РТ-модификацию геномной ДНК *Denitrovibrio acetiphilus*, который кодирует в геноме кластер BREX типа IV. РТ-связь между нуклеотидами чувствительна к действию йода, поэтому мы адаптировали метод РТ-seq, основанный на секвенировании фрагментов ДНК в местах разрывов, возникающих после обработки ДНК йодом. Это позволило нам определить сайт модификации - AAG, где модифицируется связь между аденинами. Одна из проблем при изучении системы BREX типа IV заключается в том, что она встречается исключительно у анаэробных организмов, которых невозможно культивировать в стандартных лабораторных условиях. Чтобы показать, что именно кластер генов BREX типа IV ответственен за внесение модификации в геном и защиту от фагов, мы клонировали этот кластер в плазмиду и экспрессировали его в гетерологичной системе *E. coli* BL21AI. Первоначальные попытки не продемонстрировали ни модификацию, ни защитную активность кластера BREX типа IV. Мы создали ряд мутантов с делециями белков, контролирующих транскрипцию и трансляцию или усвоение серы. Делеция нуклеотид-связывающего белка HNS позволила нам проявить антифаговую активность BREX типа IV. Система эффективно защищает от заражения различными фагами: лямбда-подобными, LF82, P2 и Quepо. В дальнейшем мы планируем подтвердить молекулярный механизм внесения РТ-модификации системой BREX типа IV и её роль в отличии собственной ДНК от чужеродной ДНК фага.

## 6.8. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ БЕЛКА SYNCRIP В РЕГУЛЯЦИИ ПОЛИАДЕНИЛИРОВАНИЯ ТРАНСКРИПТОВ В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ

Солдунова А.О.<sup>1</sup>, Иванова О.М.<sup>1</sup>, Казакова А.Н.<sup>1</sup>, Климина К.М.<sup>1</sup>, Арапиди Г.П.<sup>1,2</sup>, Шендер В.О.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина  
ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
soldunovaanna@gmail.com

Поли(А)-хвосты мРНК играют ключевую роль в регуляции стабильности, ядерного транспорта и трансляции транскриптов в эукариотических клетках, а динамическое изменение их длины связано с разнообразными физиологическими условиями и ответом клетки на стресс. Помимо классического семейства поли(А)-связывающих белков (PABP) ряд других РНК-связывающих белков (ELAVL, IGF2BP, FMRP) обладают высоким сродством к поли(А)-последовательности и также сопровождают РНК на всем протяжении ее существования в клетке. РНК-связывающий белок SYNCRIP изначально характеризовался, как классический сплайсосомный белок, принимающий участие в сплайсинге пре-мРНК. В последнее время методами меченя белков вблизи целевой РНК [Lin et al.//*RNA biology*, 2021] и анализа сдвига электрофоретической подвижности были получены данные о том, что SYNCRIP тоже способен напрямую взаимодействовать с поли(А)-последовательностью и предположительно влиять на метаболизм определенных мРНК в клетке. Особое внимание к изучению SYNCRIP обусловлено его повышенной представленностью в клетках аденокарциномы яичников, что указывает на его возможную роль в патогенезе заболевания. В рамках нашей работы мы провели прямое нанопоровое секвенирование молекул мРНК, выделенных из клеток аденокарциномы яичников SKOV3 с нокдауном SYNCRIP. Нокдаун SYNCRIP не привел к значимым изменениям средней длины поли(А)-хвостов мРНК в транскриптоме. Однако были выявлены 259 транскриптов со значимо более короткими и 689 - со значимо более длинными поли(А)-хвостами по сравнению с контролем. Функциональный анализ по базе данных Reactome показал, что укорочению подвергались поли(А)-хвосты транскриптов, ассоциированных с ответом клеток на повреждение ДНК (*PRIMPOL*, *POLL*, *PARP3*) и ядерным импортом белков (*NUP50*, *NUP98*), тогда как удлинению - поли(А)-хвосты транскриптов, связанных с ингибированием прогрессии клеточного цикла (*CDK11A*, *CDKN1A*, *CDK19*). Для валидации этих изменений мы применили несколько методов анализа длины поли(А)-хвостов. С помощью метода достройки поли(А)-хвоста гуанозинном/инозинном с последующей амплификацией удалось экспериментально подтвердить модификацию длины поли(А)-хвоста у транскриптов генов *PRIMPOL* и *DCLRE1A*, выявленную в ходе биоинформатического анализа.

Работа поддержана грантом РФФ № 25-75-10152.

## 6.9. МЕХАНОРЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-СКЕЙЛЕРОВ *br10* И *span* ПРИ ЭМБРИОНАЛЬНОМ СКЕЙЛИНГЕ У МОРСКОГО ЕЖА

*Тимошина П.С.<sup>1</sup>, Коллюпанова Н.М.<sup>1</sup>, Соловьева Д.О.<sup>1</sup>, Воронежская Е.Е.<sup>2</sup>, Зарайский А.Г.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва  
timoshina-polina@yandex.ru

Эмбриональный скейлинг - явление масштабирования пространственной разметки эмбриона при изменении его размеров. В частности, у морских ежей разделение эмбриона на две части приводит к образованию нормальных, но уменьшенных близнецов. В нашей лаборатории показано, что для скейлинга необходимы гены-скейлеры, экспрессия которых зависит от размера эмбриона и чьи продукты регулируют градиенты морфогенов. У морского ежа такими генами являются *br10* и *span*, кодирующие секретлируемые металлопротеазы *BR10* и *SpAN*. В уменьшенных эмбрионах их экспрессия усиливается, позволяя скорректировать масштаб градиентов BMP и Chordin вдоль дорсо-вентральной оси. Механизмы регуляции активности самих *br10* и *span* по размеру эмбриона оставались неизвестными.

Мы предположили, что размер эмбриона влияет на его механические свойства, регулирующие экспрессию генов-скейлеров. Измерения упругости эпителия методом микроаспирации и АСМ показали, что уменьшенные эмбрионы менее жёсткие, что согласуется с данными о том, что их актиновый цитоскелет развит слабее. Снижение гидростатического давления бластоцеля убаином и разрушение цитоскелета цитохалазином у нормальных зародышей также вызывало падение жёсткости эпителия и рост экспрессии *br10* и *span* - аналогично уменьшенным эмбрионам. Эти данные подтверждают связь механических свойств эпителия с активацией генов-скейлеров.

Мы также предположили участие механочувствительного сигнального пути ERK1/2 в регуляции экспрессии *br10* и *span*. Иммуногистохимия показала более сильный сигнал pERK в нормальных эмбрионах, где экспрессия скейлеров ниже, что указывает на ингибирующую роль ERK. Обработка эмбрионов ингибиторами различных компонентов ERK-пути (интернализации EGFR, самих EGFR, MEK и ERK1/2) вызвала повышение экспрессии *br10* и *span* во всех случаях, кроме ингибирования MEK. Таким образом, ERK-сигнальный путь участвует в механочувствительной регуляции экспрессии генов-скейлеров при скейлинге градиентов морфогенов BMP и Chordin у морского ежа.

Работа поддержана грантом РФФ №23-74-30005.

## 6.10. ИЗМЕНЕНИЕ ДИСУЛЬФИДРЕДУКТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ЦИТОПЛАЗМЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗВИТИИ СЕНЕСЦЕНЦИИ

Усатых А.А., Иванова Ю.С., Гурьев Н.А., Пуговкина Н.А., Люблинская О.Г.

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

andrew.usatih@yandex.ru

Клеточное старение (сенесценция) является усугубляющим фактором возрастного старения человека и способствует развитию различных возраст-ассоциированных заболеваний. Переход клеток в сенесцентное состояние всегда ассоциировался с изменением клеточного редокс-гомеостаза, в то же время имеющиеся данные, в особенности касающиеся модуляции активности систем антиоксидантной защиты клеток, противоречивы. Одной из ключевых функций этих систем является дисульфидредуктазная активность - способность ряда ферментов антиоксидантных путей катализировать реакцию восстановления дисульфидных связей окисленных белков. Восстановление окисленных белков играет важную роль как в реакции клеток на повреждающий окислительный стресс, так и в обеспечении внутриклеточного редокс-зависимого сигналинга, однако недостаток подходящих методик затрудняет оценку функциональной активности дисульфидредуктазных ферментативных систем в живой клетке.

В настоящей работе была применена недавно разработанная в нашей лаборатории методика, использующая генетически-кодируемый биосенсор перекиси водорода  $\text{H}_2\text{Per}$  в качестве репортерного белка. Проточно-цитометрический анализ кинетики восстановления биосенсора в условиях внешнего окислительного стресса позволяет количественно оценить дисульфидредуктазную активность в клеточной цитоплазме. В качестве модели сенесцентных клеток были выбраны репликативно состаренные мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК) человека, полученные путем их долговременного ведения в культуре и экспрессирующие цитоплазматический вариант  $\text{H}_2\text{Per}$ . На первом этапе, используя ингибиторный анализ, мы показали, что в восстановлении сенсора  $\text{H}_2\text{Per}$  в клеточной цитоплазме как молодых, так и репликативно состаренных МСК принимает участие тиоредоксин-, но не глутатион-зависимая ферментативная система. Дальнейший анализ продемонстрировал снижение тиоредоксин-зависимой дисульфидредуктазной активности в сенесцентных МСК по сравнению с молодыми клетками. При этом изменения, обнаруженные в кинетическом эксперименте, не коррелировали с выявленными изменениями профиля экспрессии генов и экспрессии белков тиоредоксин-зависимой ферментативной системы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска посттрансляционных механизмов регуляции антиоксидантной активности в сенесцентных МСК.

Работа поддержана грантом РФФ № 25-74-10129.

## СЕКЦИЯ 7

# СОВРЕМЕННЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

### 7.1. ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОФЛЮИДНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ДНК-МОЛЕКУЛ

*Акимов М.И.<sup>1</sup>, Никитин М.П.<sup>1,2</sup>, Мочалова Е.Н.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>Научно-технологический университет "Сириус", федеральная территория Сириус, Краснодарский край  
akimov.mi@phystech.edu

Благодаря своим уникальным свойствам наночастицы (НЧ) находят широкое применение в науке и медицине. Способность НЧ проникать через клеточные мембраны, направленно двигаться в магнитном поле и высокая биосовместимость делают их ценными инструментами для визуализации биологических процессов, создания вакцин и адресной доставки лекарственных веществ. В приложениях адресной доставки особое значение имеет способность НЧ избирательно взаимодействовать со своей мишенью, например, опухолью. Специфичность зачастую достигается иммобилизацией на поверхности НЧ различных распознающих молекул (антител, ДНК, белков, низкомолекулярных соединений и др.). Таким образом, при создании подобных наноагентов важно изучать особенности гибридизации молекул на поверхности НЧ и разрабатывать эффективные методы мониторинга процессов образования молекулярных комплексов.

В нашей работе мы использовали микрофлюидные системы на основе явления электросмачивания на диэлектрике (EWOD) для изучения процессов гибридизации молекул как в растворе, так и на поверхности НЧ. В частности, на подложку микрофлюидной системы наносился раствор НЧ, несущих на поверхности молекулы ДНК с флуоресцентной меткой. Полученная капля за счёт направленного изменения потенциалов смешивалась с раствором, содержащим олигонуклеотиды, меченые тушителем. Затем взаимодействие молекул в микролитровом объёме детектировалось системой оптической визуализации. В результате работы удалось отследить гибридизацию ДНК-молекул при динамическом смешивании растворов объёмом ~1-2 мкл с помощью измерения интенсивности флуоресценции с течением времени. Кроме того, нами были получены данные о влиянии типа НЧ (магнитных, флуоресцентных, белковых), плотности ДНК на поверхности НЧ и других параметров на процесс гибридизации.

Предложенная платформа на основе EWOD даёт возможность дальнейшего изучения более сложных молекулярных процессов за счёт многократного смещения и разделения большого количества компонентов с разными взаимными аффинностями в микролитровых объёмах.

Различные части этого исследования были выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ соглашение 075-03-2025-662, проект FSMG-2025-0023.

## 7.2. НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛАКТОГЛЮКОМАНАНА

***Боровкова В.С.<sup>1,2</sup>, Маляр Ю.Н.<sup>1,2</sup>, Серeda М.В.<sup>1,2</sup>, Дрозд Н.Н.<sup>3</sup>***

<sup>1</sup>Институт химии и химической технологии СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск

<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск

<sup>3</sup>НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва  
bing0015@mail.ru

Получение новых лекарственных веществ с использованием "зеленых" химических методов является актуальным направлением, которое подразумевает увеличение биологической активности фармацевтических ингредиентов и снижение их дозировки. Одним из новаторских подходов является использование биополимеров как самостоятельных фармацевтически активных веществ, так и основы для носителей контролируемой доставки лекарств. Существующие природные сульфатированные полисахариды (ПС) зарекомендовали себя в качестве биологически активных веществ, однако исходное сырье для их получения специфично и не всегда доступно. При этом включение сульфатных групп в структуру различных ПС посредством химической модификации позволяет создавать новые вещества с аналогичными или улучшенными свойствами.

В настоящей работе галактоглобукоманнан (ГГМ) или был модифицирован комплексами на основе сульфаминовой кислоты с получением производных с различной степенью замещения с целью изучения особенностей структуры сульфатированных производных, а также установления зависимости "структура-антикоагулянтная активность" *in vitro*. Методами элементного анализа и мультidetекторной гель-проникающей хроматографии (ГПХ) установлены максимальные значения степени замещения (1,2) и средневесовой молекулярной массы (27,8 кДа). Кроме того, методом ГПХ установлено, что в процессе модификации получены ПС с более однородным составом и повышенной разветвленностью в сравнении с нативным ГГМ. При этом конформация молекулы ГГМ претерпевает трансформацию от плотной сферической формы до подвижного клубка ( $\alpha$  от 0,30 до 0,76). Методом инфракрасной спектроскопии идентифицированы полосы поглощения высокой интенсивности в областях 1200, 990 и 940 см<sup>-1</sup>, принадлежащие колебаниям S=O, а так же при 860 и 800 см<sup>-1</sup>, свидетельствующих о присутствии сульфатной группы C-O-S.

Методами биохимического анализа было установлено, что с увеличением степени замещения в ГГМ время появления фибринового сгустка плазмы возрастает. Кроме того, установлено, что инкубация плазмы, обогащенной тромбоцитами с сульфатом ГГМ с наивысшей степенью замещения, приводит к снижению агрегации почти в 3 раза по сравнению с контролем.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10212-П, <https://rscf.ru/project/22-73-10212-П/>. В работе использовано оборудование Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

### **7.3. СТИРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ BODIPY ДЛЯ МЕЧЕНИЯ ЖИВЫХ КЛЕТОК И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ РЕДОКС СТАТУСА**

*Дубецкая А.А., Кутяков С.В., Фролова А.Ю., Мартынов В.И., Пахомов А.А.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
akinyan03@mail.ru

Производные флуоресцентного красителя BODIPY в последнее время стали исключительно популярны благодаря с одной стороны отличным фотофизическим характеристикам, с другой стороны за счёт широких возможностей для получения на их основе различных производных с заданными свойствами. В настоящей работе была получена серия производных 1,3,5,7-тетраметил-BODIPY (ТМВ), обладающих высокой липофильностью. С использованием реакции Кновенагеля возможно расширение  $\pi$ -системы хромофора ТМВ, сопровождающееся bathochromным смещением спектров поглощения и флуоресценции красителя. Таким образом с помощью одной реакции из ТМВ, флуоресцирующего в зелёной области спектра, были получены жёлтое и красное производное. Было показано, что полученные соединения можно использовать для мечения живых клеток, не требующего отмывки не связавшегося красителя. За счёт агрегации в водной среде красители тушились снаружи клетки, тогда как при попадании в мембранные структуры начинали ярко флуоресцировать. Соединения не проявляли цитотоксичности при концентрациях даже выше 10 мкМ. Оказалось, что в живых клетках жёлтое и красное производное со временем превращаются в зелёную форму, что можно объяснить окислением двойных связей возле ядра BODIPY. Эту особенность можно использовать для детекции генерации активных форм кислорода и определения редокс статуса клетки.

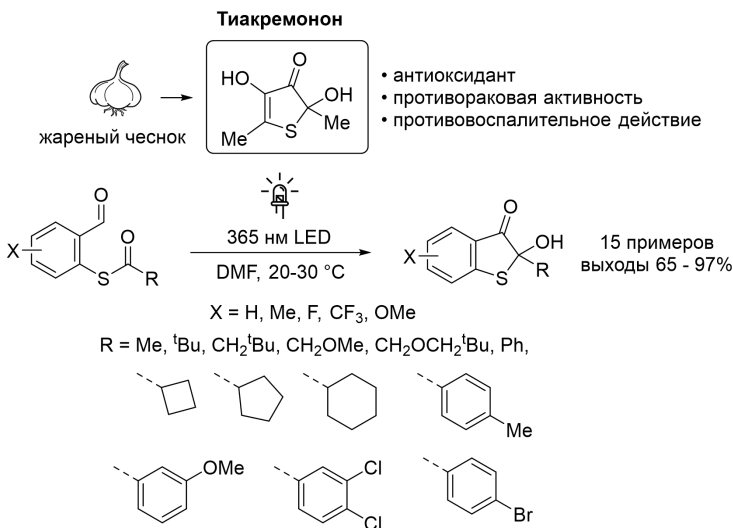
Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-73-20147).

## 7.4. ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ТИАКРЕМОНОНА

*Иванов Д.С., Смирнов А.Ю.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
d-ivanov.dmitry@yandex.ru

Модификация природных соединений позволяет повысить биологическую активность и служит надежной стратегией разработки новых лекарственных препаратов. Фотохимия демонстрирует исключительную эффективность в подходах скелетного редактирования и изменения структуры биомолекул на поздних стадиях. В данной работе мы пополняем инструментарий фотохимического синтеза аналогов биологически активных веществ и предлагаем метод получения бензанеллированных аналогов тиакремонона.



Тиакремонон, обнаруженный в штамме гриба *Acremonium* sp. и в жареном чесноке (*Allium sativum*), демонстрирует противораковую, антиоксидантную и противовоспалительную активность. Предложенный нами подход позволяет получать разнообразные бензанеллированные аналоги тиакремонона и может применяться для разработки новых лекарственных препаратов. Фотохимическая реакция протекает в мягких условиях (365 нм светодиод (LED), диметилформамид (DMF), комнатная температура) и использует доступные субстраты - производные 2-меркаптобензальдегида. Для синтезированных аналогов тиакремонона проведена оценка антиоксидантной активности методом DPPH.

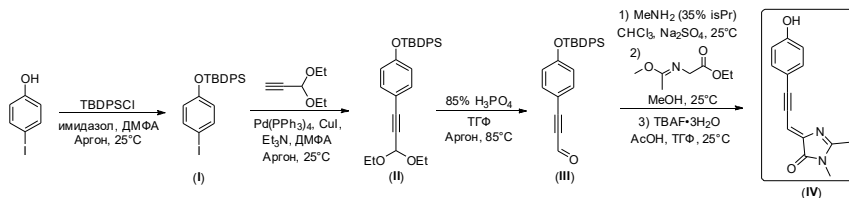
## 7.5. НОВЫЙ АНАЛОГ ХРОМОФОРА ЗЕЛЕНОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА С *sp*-ГИБРИДИЗОВАННЫМ УГЛЕРОДНЫМ ФРАГМЕНТОМ

*Краснова С.А.*<sup>1,2</sup>, *Баранов М.С.*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва  
svetlanakr2002@mail.ru

В последние годы визуализация клеточных структур флуоресцентными и флуорогенными красителями стала удобным инструментом при проведении исследований в молекулярной биологии. Одним из важных классов подобных веществ являются арилиден-азолонны - аналоги хромофора белка GFP. Известно, что в процессе мечения живых объектов нежелательно использовать фототоксичное коротковолновое излучение, поэтому предпочтение отдается соединениям, отличающимся длинноволновым положением спектральных максимумов. Добиться батохромного сдвига можно за счет введения различных заместителей в арилиденовый фрагмент или расширения  $\pi$ -системы молекулы. В настоящей работе мы впервые получили арилиден-азолон, содержащий *sp*-гибридизованный углеродный фрагмент, сопряженный с ароматической частью молекулы, и исследовали его оптические свойства.



Новый арилпропинилиден-имидазолон (**IV**) был получен в шесть стадий из коммерчески доступного 4-йодфенола. Исследование оптических свойств соединения (**IV**) в серии растворителей различной степени полярности показало, что введение тройной связи в арилиденовую часть молекулы красителя приводит к батохромному сдвигу спектральных максимумов относительно оригинального хромофора белка GFP. Максимумы абсорбции арилпропинилиден-имидазола (**IV**) находятся в диапазоне 380-440 нм, а максимумы эмиссии - в области 443-561 нм. В ходе спектрофотометрического титрования было установлено, что соединение (**IV**) демонстрирует заметное изменение положения и формы спектров поглощения при различных значениях pH и имеет два pH-зависимых перехода: в слабощелочной ( $pK_a = 8.5$ ) и сильнокислой областях ( $pK_a = 2.1$ ). Таким образом, оптические свойства полученного арилиден-азолона (**IV**) оказались вполне подходящими для дальнейшего исследования возможности его использования в качестве потенциального флуорогенного красителя.

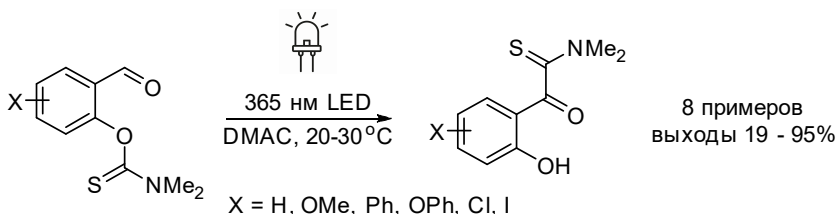
## 7.6. ФОТОИНДУЦИРОВАННАЯ 1,4-ТРАНСПОЗИЦИЯ ТИОАМИДОВ

*Молчанова М.В., Иванов Д.С.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

marina-molchanova-04@mail.ru

Синтез сероорганических соединений является стратегическим направлением на стыке химии и биологии. Разработка эффективных методов их получения открывает доступ к уникальному классу биологически активных соединений, которые служат незаменимыми инструментами для создания инновационных лекарственных средств. В данной работе мы синтезировали новую линейку серосодержащих соединений путем фотоиндуцированной 1,4-транспозиции тиамидной группы.



Предложенный нами подход к фотоиндуцированному синтезу не требует жестких условий и труднодоступных реагентов, реакция протекает при 365 нм (светодиод LED) в диметилацетамиде (DMAC) с использованием в качестве субстратов производных салицилового альдегида. Уникальный альфа-карбонил-тиокарбонильный мотив в полученных продуктах открывает пути для последующих химических и биохимических трансформаций. Для синтезированной линейки соединений предполагается провести оценку антиоксидантной активности методом DPPH.

## 7.7. ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ СКРИНИНГА БИОАКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ *FOMITOPSIS OFFICINALIS* И *FLAMMULINA VELUTIPES*

Новиков А.В., Ярыгин Д.А., Казакова А.С., Вздорова К.С., Пермякова М.С., Юринова Г.В., Михайленко В.В., Саловарова В.П.

Иркутский государственный университет, Иркутск  
artem.ru88@mail.ru

Базидиомицеты родов *Fomitopsis* и *Flammulina* представляют собой ценные объекты для извлечения лекарственных соединений. Эти грибы обладают богатым спектром биоактивных соединений с выраженным фармакологическим и биотехнологическим потенциалом. Данные соединения демонстрируют антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, что обуславливает перспективы их использования в терапии онкологических заболеваний, патологиях сердечно-сосудистой системы и для иммунной модуляции. Помимо медицинской области базидиомицеты играют ключевую роль в биотехнологических процессах, включая биоремедиацию, производство биотоплива и инновационные решения в области функционального питания. Сочетание традиционных этномедицинских знаний с современными научными достижениями акцентирует биомедицинскую и промышленную значимость разных родов *Fomitopsis* и *Flammulina* [1,2].

Целью настоящего исследования являлось качественное определение биоактивных веществ, продуцируемых штаммами *F.officinalis* и *F.velutipes* (из коллекции кафедры физико-химической биологии, биоинженерии и биоинформатики ИГУ) с использованием метода тонкослойной хроматографии (ТСХ). Микроорганизмы культивировали на средах Чапека-Докса и Сабуро в течение 4, 6 и 12 месяцев. Анализ метаболитов высших базидиальных грибов, выделяемых в культуральную жидкость, осуществляли с использованием метода ТСХ. Анализ хроматограмм показал, что варьирование сроков культивирования не оказывало влияния на их выявление: выделение данных метаболитов происходило независимо от времени культивирования. Вместе с тем, в образцах *F.velutipes*, культивированных на среде Чапека-Докса, биоактивные вещества не выявлены.

### *Литература*

1. Karunarathna, S. C., et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025,15, 1534617.
2. Li, Mohan & Yue, Xiqing & Zheng, Yan. *International Journal of Food Science & Technology*.2024. 59. 9571-9591.

## 7.8. ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ 2-АЦИЛОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДОВ В 2-ГИДРОКСИБЕНЗОФУРАНОНЫ

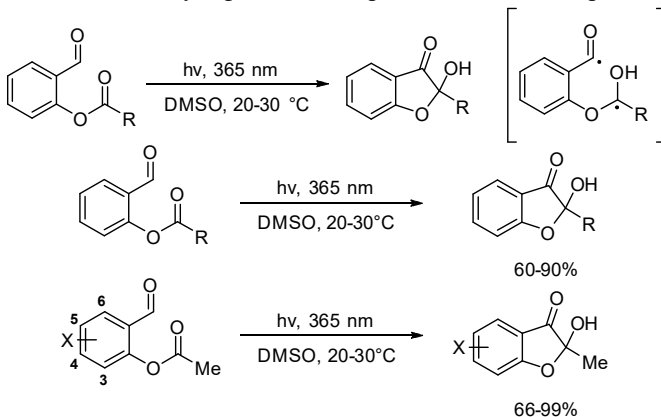
Опрышко В.Е.<sup>1,2</sup>, Смирнов А.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

victoriaopryshko@mail.ru

Фотохимические превращения успешно используются в синтезе биологически активных соединений, поскольку позволяют проводить реакции с высокой регио- и стереоселективностью, часто в мягких условиях, и открывают новые пути к сложным и нужным молекулам. Благодаря тому, что при фотоиндуцировании может происходить инвертирование полярности, возможно проведение необычных процессов. Так, ранее мы продемонстрировали образование ацильных радикалов из производных бензальдегида, которые были использованы для внутримолекулярной циклизации в хроманы. В этой работе мы продолжаем систематическое исследование фотоиндуцированных превращений ортозамещенных бензальдегидов и предлагаем метод синтеза гидроксibenзофуранонов из 2-ацилоксибензальдегидов под действием облучения светодiodом с длиной волны 365 нм в диметилсульфоксиде, не применяя катализаторов.



В результате работы нами с хорошими выходами была синтезирована большая группа гидроксibenзофуранонов с различными заместителями. Было показано, что эти вещества могут быть использованы в качестве 1,2-дикарбонильных соединений в синтезе гетероциклических производных, что подтверждает их нахождение в таутомерном равновесии в растворе. Также был доказан внутримолекулярный механизм реакции.

Результаты данного исследования опубликованы в журнале *Molecules*.

## 7.9. КИНЕТИКА РАСКРЫТИЯ ПАР ОСНОВАНИЙ ГУАНИНОВОЙ ТЕТРАДЫ: ВЛИЯНИЕ ТОПОЛОГИИ G-КВАДРУПЛЕКСА И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Орешков С.Д.<sup>1,2</sup>, Камзеева П.Н.<sup>2</sup>, Шенкарев З.О.<sup>1,2</sup>, Аралов А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
serynut@gmail.com

G-квадруплексы (G4) - неканонические вторичные структуры нуклеиновых кислот, образованные стопками G-тетрад. В свою очередь, G-тетрада состоит из четырех остатков гуанина, удерживаемых вместе восемью водородными связями и моновалентным катионом. G4 в промоторах генов и 5'-НТО мРНК способны ингибировать транскрипцию и трансляцию и, таким образом, дестабилизация G4 может быть использована для специфического понижения уровня экспрессии генов при заболеваниях, характеризующихся дефицитом функционального белка [1]. Однако подходы к рациональному дизайну G4-дестабилизаторов пока развиты недостаточно. Для определения оптимальных сайтов связывания G4-дестабилизаторов, определяющих стабильность G4, была изучена кинетика образования водородных связей в G-тетрадах. Для исследования был выбран репрезентативный пул G4 с различными топологиями, а также со структурными особенностями: прерыванием G-тракта и включением изолированного основания.

Были получены кинетические константы образования  $k_{cl}$  и разрыва  $k_{op}$  водородных связей в G-тетрадах, в том числе в составе промоторных G4 skit-1, BS33 и LTR-IV. Нам удалось количественно охарактеризовать влияние прерывания G-тракта, вставки в него изолированного основания или возвратной петли. Методом спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР было оценено влияние молекулярного краудинга и концентрации  $K^+$  на подвижность изолированного основания G10 в составе квадруплекса skit-1. В условиях краудинга (PEG400, 10% об/об) время жизни пары оснований G10-G6 возросло вдвое, в то время как скорость ее образования  $k_{cl}$  не менялась. В то же время снижение концентрации калия существенно увеличило  $k_{op}$  пары G10-G6, вероятно за счет уменьшения заселенности ионного контакта G10-K<sup>+</sup>-G21 [2]. Повышение температуры не имело столь значительного эффекта на подвижность G10. Это говорит о "сжимающей силе" молекулярного краудинга, ограничивающей внутримолекулярную подвижность оснований, определяемую конформацией петель и общей топологией G4.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 24-15-00236.

*Литература*

1. Varshney, D.; Spiegel, J.; Zyner, K.; Tannahill, D.; Balasubramanian, S. The Regulation and Functions of DNA and RNA G-Quadruplexes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020, 21, 459-474, doi:10.1038/s41580-020-0236-x.
2. Wei, D.; Parkinson, G.N.; Reszka, A.P.; Neidle, S. Crystal Structure of a C-Kit Promoter Quadruplex Reveals the Structural Role of Metal Ions and Water Molecules in Maintaining Loop Conformation. *Nucleic Acids Res.* 2012, 40, 4691-4700, doi:10.1093/nar/gks023.

## 7.10. АРИЛИДЕН-ИМИДАЗОЛОНЫ С РАСШИРЕННОЙ $\pi$ -СИСТЕМОЙ НА ОСНОВЕ КУМАРИНА

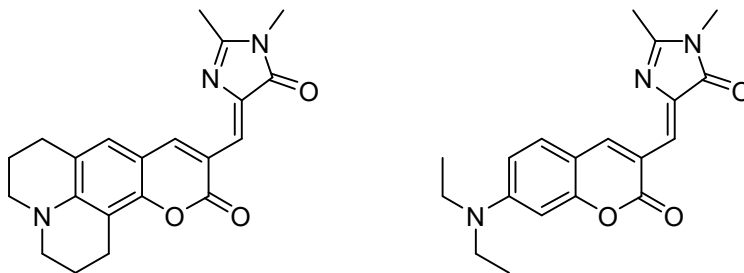
*Рудик Д.И.<sup>1</sup>, Богданова Ю.А.<sup>1</sup>, Баранов М.С.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

rudikdany@gmail.com

Флуоресцентная визуализация с применением низкомолекулярных красителей является широко востребованным методом для исследования внутриклеточных структур в живых клетках. Ключевым требованием при разработке таких флуорофоров является расположение спектров поглощения и испускания в длинноволновой спектральной области, что минимизирует фототоксичность, вызываемую коротковолновым излучением, а также снижает фон от автофлуоресценции клеток и повышает проникающую способность света в биологических тканях. Классическим подходом для bathochromного смещения спектров поглощения и эмиссии является расширение системы сопряженных  $\pi$ -связей. В представленной работе данная задача была решена путем введения в молекулу арилиден-имидазолонов остатка кумарина - известного флуорофорного фрагмента, обладающего высоким коэффициентом молярной экстинкции и квантовым выходом флуоресценции. Синтезированные соединения флуоресцируют в оранжево-красной области спектра, что подтверждает эффективность выбранного подхода.



Синтезированные красители содержат в арильной части фрагмент 7-аминокумарина. Были изучены их оптические свойства и показана возможность селективно окрашивать богатые липидами клеточные структуры.

## 7.11. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СОПОЛИМЕРОВ АНИЛИНА С ЗАМЕЩЕННЫМИ АНИЛИНАМИ ПО СТРУКТУРЕ ОПТИЧЕСКИХ СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ ИХ РАСТВОРОВ

Субботин Н.С.<sup>1</sup>, Капустин Д.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РТУ-МИРЭА, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
nikita.subbotin.2002@bk.ru

При разработке функциональных покрытий в составе биодетекторов особое место занимают сополимеры анилина с замещёнными анилинами, свойства которых определяются их составом. Поэтому разработка простого метода экспресс-определения состава сополимеров представляется актуальной задачей. В ходе исследования разработан алгоритм определения состава сополимеров анилина с 3-аминобензойной кислотой (3-АБК) на основе анализа структуры спектров оптического поглощения их растворов.

Подобраны оптимальные условия сополимеризации анилина с 3-АБК, взятых в различных мольных соотношениях (4:1; 3:1; 2:1; 1:1; 1:2; 1:3; 1:4), с целью увеличения выхода продуктов и повышения содержания звеньев менее реакционноспособного сомономера в цепи. При разработке алгоритма спектрофотометрического определения состава сополимеров в качестве основного параметра использовали отношение интенсивностей характеристических пиков поглощения звеньев анилина и 3-АБК в сополимерах. Определена зависимость состава получаемых сополимеров от состава исходных реакционных смесей. Разработан способ нанесения полимерных покрытий на поверхность синтетических мембран с целью получения композитов, хроматографически-активных в отношении белков. Исследованы сорбционные свойства полученных покрытий в отношении модельных белков. Выявлено, что сорбционная способность зависит как от состава полимерного покрытия, так и от рН белка и значения рН среды.

Подобран коэффициент соответствия структуры спектра оптического поглощения раствора сополимера его составу, отражающий зависимость сорбционных свойств полимерных покрытий в отношении белков от состава синтезированных сополимеров.

Показано, что в качестве хроматографически-активных подложек, обеспечивающих селективное разделение белков в зависимости от значений их изоэлектрической точки, следует выбирать сополимеры анилина с 3-АБК, имеющие в составе не менее 30% звеньев 3-АБК. Предложенный алгоритм полезен при разработке новых детекторов для биоанализа, в частности, мемристорных устройств.

## 7.12. ИНТЕРФЕРОМЕТРИЯ БИОСЛОЕВ КАК МЕТОД ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНЫХ АПТАМЕРОВ

Сулима А.О.<sup>1</sup>, Иско В.Л.<sup>1,2,3</sup>, Антипова О.М.<sup>1,2,3</sup>, Копылов А.М.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup>НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва  
anniesulima@yandex.ru

EGFR - рецептор эпидермального фактора роста, трансмембранный белок, участвующий в запуске пролиферации и дифференцировки клеток. EGFR признан ВОЗ важным маркером для классификации опухолей головного мозга. Аптамеры к EGFR - потенциально перспективные инструменты в области медицины. В связи с этим существует необходимость в изучении взаимодействия аптамеров с мишенями в изолированном виде, в сложных белковых смесях и в присутствии конкурентных аптамеров.

Методом интерферометрии биослоёв (ИБС) оценили связывание анти-тромбиновых ДНК-аптамеров 15ТВА и RE31 в модельных системах 15ТВА-тромбин-альбумин и 15ТВА-RE31-тромбин, а также связывание анти-EGFR ДНК-аптамеров GR20 и GR20\* в системе GR20 - GR20\* - EGFR.

На модельных системах показана возможность использования метода ИБС для оценки кинетики связывания аптамеров с мишенью в присутствии нецелевого белка и в присутствии конкурентного аптамера. Присутствие 100-кратного избытка альбумина вносит заметный вклад во взаимодействие 15ТВА с тромбином. RE31 проявляет большую аффинность, чем 15ТВА. При переходе к конкурентной системе сигнал, в сравнении с исходной системой, значительно снижается для иммобилизованного 15ТВА и свободного RE31, но менее значительно снижается для иммобилизованного RE31 и свободного 15ТВА. Метод конкурентной оценки аффинности на основе ИБС можно экстраполировать на анти-EGFR аптамеры. В конкурентных экспериментах важно учитывать не только численные значения констант, но и амплитуду и скорость изменения кинетических кривых ассоциации и диссоциации.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2024-561 от 24.04.2024 г.

## СЕКЦИЯ 8

### БИОИНФОРМАТИКА И ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА БОЛЬШИХ ОБЪЕМОВ ДАННЫХ

#### 8.1. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ УЧАСТКОВ АУТОЗИГОТНОСТИ (РОН) И ПРИМЕНЕНИЕ СВЁРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ У СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

*Ахмедли В. Ф.<sup>1</sup>, Бакоева И. С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела,  
Лесные Поляны

<sup>2</sup>РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева, Москва  
vaqifakhmedli205@mail.ru

Современные методы геномного анализа открывают новые возможности для изучения структуры популяций, оценки инбридинга и выявления наследственных патологий у животных. Одним из ключевых показателей генетической архитектуры являются участки аутозиготности (Runs of Homozygosity, ROH), отражающие происхождение идентичных по происхождению гаплотипов. Традиционные подходы, основанные на суммарных параметрах (например, FROH), не учитывают пространственные особенности распределения гомозиготных регионов по геному.

В работе предложен подход, основанный на визуализации ROH в виде цветных изображений и их анализе методами компьютерного зрения. На основе генотипических данных свиней пород "Крупная белая" (n = 568) и "Дюрок" (n = 600) построены индивидуальные ROH-карты, где сегменты разных классов длины отображались разными цветами. Для анализа изображений применена свёрточная нейронная сеть, автоматически выявляющая пространственные закономерности в распределении участков аутозиготности и различающая породы, а также признаки наследственных дефектов.

Модель показала 100% точность при классификации пород и 78,6% при распознавании дефектов конечностей у свиней "Крупная белая" (чувствительность 73,3%, специфичность 81,5%). Высокое отрицательное прогностическое значение (84,6%) подтверждает её надёжность в идентификации здоровых животных.

Полученные результаты демонстрируют, что визуальный анализ ROH с использованием CNN - перспективный инструмент для диагностики наследственных дефектов и оценки генетического статуса животных, объединяющий наглядность визуальных карт и возможности глубокого обучения.

## 8.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ РАЗЛИЧЕНИЯ РЕТИНАЛЬНЫХ И ТЕКТАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ ЭКСТРАКТЕЛЬНО, ПО ЧАСТОТНЫМ СПЕКТРАМ ИХ СПАЙКОВ

*Левченко А.В.<sup>1</sup>, Максимова Е.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва  
levchenko1alena@gmail.com

Дирекционально-избирательные нейроны (ДИ) - нейроны, реагирующие только на движение стимула в предпочтительном направлении, встречаются у разных животных на разных этапах обработки зрительных образов. У разных видов рыб, используемых в качестве модельных объектов, выделены дирекционально-избирательные ганглиозные клетки (ДИ ГК) и дирекционально-избирательные нейроны тектума (ДИ ТН). Относительно недавно был обнаружен еще один тип тектальных нейронов - SIN (superficial inhibitory neuron), ответы которых часто регистрируются одновременно с ДИ ГК. На одном из нескольких этапов тестирования гипотезы об общей природе ДИ ГК и SINs возможно проверить способность модели глубокого обучения классифицировать три типа нейронов (ДИ ГК, ДИ ТН и SIN) по образцам частотных спектров их спайков.

Модель обучалась на платформе Hugging Face AutoTrain с использованием предобученной архитектуры ResNet-50. Из исходного набора в 342 образца платформа автоматически сформировала обучающую (258 образцов) и валидационную (84 образца) выборки в соотношении 75:25. Для независимой оценки была подготовлена тестовая выборка из (по 86 образцов каждого класса). Модель продемонстрировала уверенную способность различения классов, о чём свидетельствует micro-average AUC=0,944, что подтверждает наличие различий между исследуемыми группами. Анализ по классам показал следующее: "retinal" (ДИ ГК) определяются практически безошибочно (F1=0,96, AUC=0,991), что подтверждает их выраженное отличие от двух других групп; "sin" (F1=0,71, AUC=0,920) и "tectal" (ДИ ТН) (F1=0,74, AUC=0,903) демонстрируют высокую дискриминационную способность модели при более умеренной точности, что, возможно, согласуется с их более близкой природой. Результаты ROC-анализа подтверждают, что различия между частотными спектрами от SINs и ДИ ТН статистически значимы и распознаваемы моделью. Это означает, что, несмотря на меньшую выраженность различий по сравнению с ДИ ГК, эти группы не являются тождественными и в дальнейшем могут быть классифицированы с указанием характерных признаков.

### 8.3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР И ИФА В МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

*Муртазев С.Р., Залата О.А.*

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, КФУ имени В.И. Вернадского, Симферополь  
seidaly\_murtazaev@mail.ru

Среди высокоточных методов диагностики медицинской генетики лидирующие позиции продолжают занимать полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА). Несмотря на появление новых технологий, эти методы остаются "золотым стандартом" для решения широкого круга задач благодаря своей надежности, доступности и экономической эффективности. В тоже время необходима разработка новых интегрированных подходов в использовании уже хорошо зарекомендовавших себя методов лабораторной диагностики. В работе Rossi F.&Padoan R. (2024) аргументировано показана необходимость комбинированного подхода в диагностике ПЦР и ИФА муковисцидоза, а исследование Wang L, et al. (2022) демонстрирует пример технологической платформы, где эти методы объединены физически, что подтверждает тренд на их интеграцию в задачах онкогенетики.

Целью настоящей работы является разработка практического диагностического алгоритма для студентов и лаборантов, оптимизирующего последовательность применения и обучения методам ПЦР и ИФА при диагностике наиболее распространенных наследственных заболеваний. К разработке диагностического алгоритма планируется создание интеллектуальной веб-платформы для оптимизации диагностики наследственных заболеваний, реализующая пошаговые решения в случае комбинированного применения ПЦР и ИФА.

Среди ключевых этапов работы, подразумеваются следующее: анализ требований (интервью с врачами-генетиками для выявления типичных диагностических ошибок); формирование базы знаний "ген-белок-симптом" для 15+ заболеваний; создание алгоритмического ядра (построение древовидных сценариев "если/то" для каждого заболевания).

Пример: если ПЦР(+) → ИФА для оценки экспрессии белка; если ПЦР(-) → расширенная панель). Далее разработка генератора комплексных заключений; проектирование интерфейса (визуализация диагностических путей с блок-схемами); инструменты динамического выбора симптомов и анализов; интеграция с лабораторными системами через API; клиническая валидация (тестирование на 50+ виртуальных случаях (точность  $\geq 90\%$ )).

Таким образом, предполагаем, что разработанный нами алгоритм будет представлять собой эффективный инструмент обучения и практической работы, позволяющий оптимизировать процесс диагностики наследственных заболеваний с использованием современных лабораторных методов на одной технологической платформе.

#### 8.4. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИАЛАНИНПРОЛИНА И ПОЛИГЛИЦИНПРОЛИНА МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

*Прицислый К.С.<sup>1</sup>, Сырко Д.С.<sup>2,3</sup>, Соловьев Я.В.<sup>3</sup>, Домнин А.В.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

<sup>3</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

st106276@student.spbu.ru

Для моделирования регулярных биологических систем чаще используют эмпирические методы молекулярной динамики, а неэмпирические подходы часто игнорируются из-за высокой вычислительной стоимости. Однако применение теории цилиндрических групп симметрии в периодическом квазиодномерном приближении позволяет эффективно моделировать спиральные полипептиды, значительно снижая вычислительные затраты.

В работе методами квантовой химии исследованы спиральные конформации полидипептидов поли(GlyAla)<sub>n</sub>, поли(GlyPro)<sub>n</sub> и поли(AlaPro)<sub>n</sub>. Учёт цилиндрической симметрии и периодичности структур позволил провести детальный анализ их энергетического ландшафта в зависимости от числа мономеров на виток.

Цель исследования - определить геометрические параметры энергетических минимумов, соответствующих каноническим спиральным конформациям, а также оценить энергетические характеристики переходов между этими конформациями.

Расчёты выполнены в программе CRYSTAL17[1] с использованием базиса атомных орбиталей и теории функционала плотности. Начальные структуры получены модификацией известной конформации поли(Ala). Используемая методика[2] позволила построить зависимости энергии и структурных параметров рассматриваемых полидипептидов от угла скручивания.

В результате определены структуры энергетических минимумов для указанных полидипептидов и описаны переходы между различными спиральными конформациями. Впервые численно охарактеризовано влияние пролина на структурные параметры канонических спиральных конфигураций, а также его роль в переходах между ними.

##### *Литература*

1. Dovesi R. и др. The CRYSTAL code, 1976-2020 and beyond, a long story // J. Chem. Phys. 2020. Т. 152, № 20. С. 204111.
2. Domnin A.V. и др. Computational design of helical artificial metallopeptides: from sequence to activity in Pd-peptide systems // Inorg. Chem. Front. The Royal Society of Chemistry, 2025.

## 8.5. РАЗЛИЧНЫЕ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДОВ ИЗ МИКРООРГАНИЗМОВ ДЕМОНСТРИРУЮТ ГОМОЛОГИЮ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК С АНТИГЕНОМ МИЕЛИНА В СОСТАВЕ ТРОЙНОГО АУТОИММУННОГО КОМПЛЕКСА

Радченков Н.С.<sup>1</sup>, Данилкович А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Университет РОСБИОТЕХ (Филиал в Пущино), Пущино

<sup>2</sup> ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Филиал в Пущино), Пущино  
radchenkov2004@gmail.com

Учитывая разнообразие антигенов HLA и TCR человека, специфичность связывания различных лигандов, загруженных в тройной иммунный комплекс HLA/p/TCR, может варьировать. В настоящее время доминирующей моделью аутоиммунных заболеваний человека, таких как рассеянный склероз (РС), является экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) грызунов, вызванный антигенами миелина. Поскольку число пациентов с диагнозом РС постоянно растет, поиск истинной причины заболевания является вопросом, требующим постоянного внимания, ввиду того, что этиология РС до сих пор не ясна, а лечение довольно дорогое и пожизненное.

Тройной иммунный комплекс MHC/p/TCR отвечает за развитие иммунных стимулов, приводящих к воспалению и ауто-токсичности лимфоцитов у людей. Мы провели поиск в базе данных белков (GenProt) на предмет гомологов первичной структуры антигена миелина и смогли найти несколько кандидатов для дальнейшей оценки их свойств. Молекулярный докинг использовали для построения новых трехмерных моделей иммунных комплексов и расчета энергии связывания для каждого изучаемого лиганда.

Мы обнаружили, что некоторые белки микроорганизмов *Blautia faecis*, *Psittacid alphaherpesvirus 6*, *Coprococcus eutactus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Nahellaceae bacterium* содержат участки структур, демонстрирующих гомологию термодинамических характеристик с антигеном миелина в составе иммунного комплекса с молекулами HLAII (DQ) и *Hu.1B11* T-клеточного рецептора (TCR), что следует из сравнения величин энергии взаимодействия.

Наши данные фактически указывают, что экологические факторы могут быть ключевым элементом, индуцирующим развитие рассеянного склероза (РС) в течение жизни человека. Ранее мы показали, что укороченный пептидный лиганд может служить эффективным терапевтическим средством для уменьшения симптомов ЭАЭ у крыс с DA. Безусловно, биологическую активность новых пептидных структур можно дополнительно оценить *in vitro* и *in vivo*, используя стандартную модель рассеянного склероза (ЭАЭ) для грызунов.

## **СЕКЦИЯ 9 БИМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ТЕРАНОСТИКА. АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА**

### **9.1. РЕДОКС-РЕГУЛИРУЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОГЛИОМНОЙ АКТИВНОСТИ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С N-ЭТИЛТИОМОЧЕВИНОЙ *IN VITRO***

Амозова В.И.<sup>1</sup>, Терехова А.А.<sup>1</sup>, Ступина Т.С.<sup>1,2</sup>, Санина Н.А.<sup>1,2</sup>, Балакина А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка

<sup>2</sup>Государственный университет просвещения", Москва  
amozovavi@gmail.com

В настоящее время химиотерапия опухолей головного мозга наряду с низкой эффективностью, часто приводит к развитию резистентности и появлению более агрессивных фенотипов. Поскольку опухолевая трансформация клеток всегда сопровождается изменением редокс-гомеостаза, большой интерес вызывает изучение цитотоксических соединений, способных влиять на функционирование антиоксидантной системы (АОС) клеток. Синтетические аналоги динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), помимо цитотоксической активности, могут влиять на изменения редокс гомеостаза клеток. Цель работы - изучение редокс-регулируемых механизмов цитотоксического действия нитрозильного комплекса железа с N-этилтиомочевинной.

Исследование было проведено на трех клеточных линиях глиобластомы *in vitro*. Определено, что цитотоксическое действие комплекса связано с быстрым и значительным повышением внутриклеточных АФК, способствующим снижению митохондриального мембранного потенциала и индукции каспаза3-зависимого апоптоза. Основной ответ АОС опухолевых клеток на действие комплекса заключался в реализации Keap1-независимой регуляции активности Nrf2, и индукции Nrf2/НО1-опосредованных защитных механизмов. Повышение активности гемоксигеназы 1 (НО-1) способствовало подавлению провоспалительных реакций, опосредованных NF-κB, которые часто сопровождают действие химиотерапевтических препаратов. Однако, наряду с этим, активность НО-1 способствует и предотвращению ферроптоза, который помог бы избежать развития резистентности.

Показано, что исследуемые клеточные линии демонстрировали различную динамику в изменении редокс-статуса, сохраняя общие черты в механизмах клеточного ответа. Можно предположить, что реализация подобных сценариев гибели клеток глиобластомы при действии активаторов Nrf2, будет в значительной степени зависеть от способности клеток быстро перестраивать работу АОС в условиях окислительного стресса.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (госзадание № 124020500019-2 и KFRF-2025-0023).

## 9.2. КОНСТРУИРОВАНИЕ МЕТОДОМ РАЦИОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНА И ПОЛУЧЕНИЕ МОЗАИЧНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ПОЛИПЕПТИДА Gly m 4-СТВ-Bet v 1, СОДЕРЖАЩЕГО ФРАГМЕНТЫ АЛЛЕРГЕНОВ Gly m 4 СОИ И Bet v 1 БЕРЁЗЫ

Богданов И.В., Овчинникова Т.В.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
contratron@mail.ru

Аллергические заболевания в последние десятилетия привлекают к себе всё более пристальное внимание врачей и исследователей. В мире неуклонно растёт число больных, страдающих бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим риноконъюнктивитом, крапивницей и отёками Квинке, атоническим дерматитом, пищевой аллергией и другими аллергическими заболеваниями. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) - это единственный метод лечения аллергии, который воздействует на её причину, а не только на симптомы. При этом в организм пациента постепенно вводится аллерген в возрастающих дозах с целью выработки к нему устойчивости (толерантности) иммунной системы. Перспективным направлением АСИТ является создание вакцин на основе мозаичных полипептидов, одновременно содержащих фрагменты нескольких аллергенных белков. Целью данной работы являлось конструирование мозаичного рекомбинантного полипептида Gly m 4-СТВ-Bet v 1, содержащего в своём составе фрагменты мажорных аллергенов класса PR-10 из бобов сои Gly m 4 (Uniprot P26987) и пыльцы берёзы Bet v 1 (Uniprot P15494).

Методом рационального дизайна был сконструирован мозаичный полипептид, содержащий гексагистидиновый участок, фрагмент аллергена Bet v 1 (30-74 а.о.), фрагмент аллергена Gly m 4 (2-54 а.о.), В-субъединицу холерного токсина СТВ, фрагмент аллергена Gly m 4 (55-158 а.о.) и фрагмент аллергена Bet v 1 (60-104 а.о.). Целевой ген был синтезирован *de novo* и переклонирован в экспрессирующий штамм. Для получения рекомбинантного белка был выбран штамм ClearColi BL21(DE3), содержащий модифицированный ЛПС (липид IV<sub>A</sub>), который не вызывает пирогенного эффекта в организме лабораторных животных. Экспрессию белка в клетках проводили в среде LB при 37°C с помощью автоиндукции лактозой. Для выделения целевого мозаичного полипептида из клеток *E. coli* получали клеточный осадок, который затем ресуспендировали в буфере с 6М гидрохлоридом гуанидина, проводили металл-хелатную хроматографию на смоле с Ni<sup>2+</sup>-сефарозой в денатурирующих условиях и ОФ-ВЭЖХ. Соответствие выделенного белка сконструированной мозаичной аминокислотной последовательности оценивали методом времяпролётной МАЛДИ масс-спектрометрии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-75-10116; <https://rscf.ru/project/23-75-10116/>).

### **9.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОАЛЛЕРГЕННОСТИ ХИМЕРНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ АЛЛЕРГЕНОВ Gly m 4 СОИ И Bet v 1 БЕРЕЗЫ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЛЕЙКОЗА RBL-2H3**

***Богданов И.В., Финкина Е.И., Овчинникова Т.В.***

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
contraton@mail.ru

Перспективным подходом аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) является использование гипоаллергенных химерных белков, содержащих одновременно фрагменты нескольких клинически важных аллергенов, с целью сохранения их иммуногенности, но снижения IgE-реактивности. Ранее нами были сконструированы методом рационального дизайна и получены биотехнологическим способом три химерных полипептида - Bet v 1-Gly m 4, СТВ-Bet v 1-Gly m 4 и Gly m 4-СТВ-Bet v 1 - содержащие фрагменты мажорных аллергенов класса PR-10 из бобов сои Gly m 4 и пыльцы берёзы Bet v 1. Конструкции двух из трёх химерных белков содержали последовательность СТВ, кодирующую В-субъединицу холерного токсина и обеспечивающую повышенную иммуногенность при введении лабораторным животным.

Для дальнейшего исследования данных белков на моделях мышей с аллергической сенсибилизацией необходимо было сначала оценить способность данных белков к запуску аллергического ответа на клеточной модели. Для этого была использована полученная нами ранее гуманизированная линия клеток крысиного базофильного лейкоза RBL-2H3, экспрессирующих на своей поверхности  $\alpha$ -цепь высокоспецифичного человеческого рецептора Fc $\epsilon$ RI к антителам класса IgE. Клетки данной линии засевали в ячейки 96-луночного планшета и осуществляли пассивную сенсибилизацию, добавляя к неполной питательной среде RPMI-1640 сыворотку пациента с высокими титрами IgE к аллергену пыльцы берёзы Bet v 1. Для исследования были использованы сыворотки 4 пациентов с титрами специфических антител к экстракту пыльцы берёзы > 100 МЕ/мл и содержащие sIgE к Bet v 1. После инкубации в течение ночи и последующей отмывки клеток их дегрануляцию вызывали добавлением либо Bet v 1, либо Gly m 4, либо одного из трёх химерных белков, а степень дегрануляции оценивали с помощью измерения активности фермента  $\beta$ -гексозаминидазы, содержащегося в секретлируемых гранулах. Было показано, что все три химерных белка обладают гипоаллергенными свойствами. Химерные белки Bet v 1-Gly m 4 и СТВ-Bet v 1-Gly m 4 также были использованы в экспериментах на мышах с моделью аллергии. Было показано, что полипептид Bet v 1-Gly m 4 обладает сниженной иммуногенностью.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-75-10116; <https://rscf.ru/project/23-75-10116/>).

#### 9.4. СОЗДАНИЕ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА мРНК, НЕСУЩЕЙ ГЕНЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ БЕЛКОВ

Богословская Е.Д.<sup>1,2</sup>, Решетников В.В.<sup>3</sup>, Ракитина О.А.<sup>1</sup>, Кондратьева С.А.<sup>1</sup>, Алексеев И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>3</sup>Научно-технологический университет "Сириус", федеральная территория "Сириус", Краснодарский край  
katebog1712@mail.ru

Разработка новых эффективных препаратов в иммунотерапии онкологических заболеваний остается актуальной задачей для современной медицины. Одним из перспективных подходов является использование липидных наночастиц, несущих матричную РНК (мРНК), кодирующую иммуномодулирующие белки. Целью данной работы являлась сборка конструкций, кодирующих последовательности иммуномодулирующих белков Sxc19, 4-1bb1 и Ох401, для наработки мРНК методом *in vitro* транскрипции, а также оценка функциональной активности полученных мРНК в составе липидных наночастиц (ЛНЧ) *in vitro*.

В ходе работы были сконструированы плазмидные ДНК (плДНК), содержащие последовательности генов целевых белков (Sxc19, Ох401 и 4-1bb1) под контролем Т7 промотора. Ключевой особенностью конструкций является наличие сегментированного полиаденильного хвоста, что исключает необходимость ферментативного полиаденилирования при *in vitro* транскрипции, а также снижает вероятность потери адениловых остатков в ходе клонирования. Последовательность полученных плДНК конструкций была подтверждена посредством секвенирования по Сэнгеру и нанопорового секвенирования. Экспрессия целевых белков подтверждена *in vitro* с помощью проточной цитометрии и иммуоферментного анализа на клеточной линии аденокарциномы кишечника мыши (СТ26wt), трансфицированной мРНК-ЛНЧ.

Таким образом, в ходе работы были получены плДНК конструкции, позволяющие нарабатывать функциональную мРНК, несущую гены иммуномодулирующих белков. В дальнейшем будет произведена оценка противоопухолевой эффективности полученных мРНК-ЛНЧ на мышинных моделях *in vivo*.

## 9.5. ВЛИЯНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ НА ИХ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА

***Бородулина Д.А.<sup>1</sup>, Чадина Н.А.<sup>1</sup>, Котельникова П.А.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
borodulina.dinara@phystech.edu

Исследование взаимодействия наночастиц (НЧ) с биологическими системами представляет фундаментальный интерес для нанотехнологий и клеточной биологии. Ключевым аспектом этого взаимодействия является способность НЧ проникать в клетки и влиять на клеточные процессы. Интенсивность и последствия этого воздействия критически зависят от физико-химических свойств НЧ: размера, поверхностного заряда и молекул, образующих покрытие. Эти параметры определяют механизм и эффективность клеточного захвата НЧ, их внутриклеточную транспортную судьбу, что, в свою очередь, модулирует их способность генерировать активные формы кислорода (АФК), которые влияют на гомеостаз клетки.

Объектом исследования являлись плазмонные наночастицы с варьируемыми физико-химическими свойствами (размер, заряд, поверхностное покрытие). Гидродинамический размер НЧ определялись методом динамического светорассеяния (DLS), поверхностный заряд - методом электрофоретического светорассеяния. Количественную оценку связывания с клетками в работе проводили с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС); оценка эффективности фотосенсибилизации включала измерение генерации АФК с использованием флуоресцентного красителя H<sub>2</sub>DCEFDA и метода проточной цитометрии.

Тип поверхностного лиганда (например, полимер или белок) определяет специфичность поглощения через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Положительно заряженные НЧ демонстрируют более высокую аффинность к отрицательно заряженной клеточной мембране.

## 9.6. ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ХИТОЗАНОВЫХ ГУБОК, СШИТЫХ ПОЛИДОФАМИНОМ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЯХ

Вуль М.В.<sup>1</sup>, Вихров А.А.<sup>2</sup>, Простякова А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РГУ-МИРЭА, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, РАН, Москва  
vulmargo@yandex.ru

Разработка новых материалов, способных эффективно останавливать кровотечения, - одна из актуальных задач современного материаловедения. Несмотря на выраженные гемостатические свойства хитозана, материалы на его основе часто обладают недостаточной механической прочностью. В данной работе исследована стратегия повышения прочностных характеристик и упругой памяти хитозановых губок за счёт их модификации *in situ* полидофамином с образованием ковалентных сшивок типа оснований Шиффа.

Цель работы - повышение гемостатической активности и улучшение механических свойств хитозановых губок путем модификации состава полидофамином. Для решения поставленной задачи была синтезирована серия пористых губок путём формирования криогеля при пониженной температуре с последующей лиофилизацией с варьированием концентрации дофамина в исходной смеси в диапазоне 4.5-7.5 мг/мл. Механические свойства полученных материалов оценивали по зависимости напряжения от деформации при одноосном сжатии, вычисляя модуль Юнга в нескольких интервалах деформации (0-25%, 25-50%, 50-60%, 60-70%). Обнаружено, что зависимость прочности от концентрации модификатора немонотонна. Наибольшую устойчивость к деформации в интервале 60-70% показали губки, полученные из смеси с 6.0 мг/мл дофамина, их модуль Юнга достигал ~500-800 кПа, что на порядок превышает аналогичный показатель для образцов с 4.5 мг/мл (~50 кПа). Образцы с концентрацией смеси 7.5 мг/мл разрушались при деформации ~50-60%, демонстрируя хрупкость.

Поскольку способность к набуханию напрямую влияет на гемостатическую эффективность, была проведена серия тестов по первичной оценке данного свойства на модельных растворах. Установлено, что образец с оптимальной концентрацией дофамина 6.0 мг/мл демонстрирует и наибольшую степень водопоглощения, достигающую ~72%, что в 1.5 раза превышает показатели для образцов 4.5 и 7.5 мг/мл (~45%).

Таким образом, концентрация дофамина 6.0 мг/мл определена как оптимальная для создания механически стабильных хитозановых губок с высокой способностью к набуханию. Улучшенные функциональные характеристики делают полученные материалы перспективными для дальнейших исследований в качестве гемостатических средств нового поколения.

## 9.7. СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ MIL-101(Cr)

Гамбург Е.В.<sup>1,2</sup>, Согомоян А.С.<sup>1,2</sup>, Грязнова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Миркасымов А.Б.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва  
<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
gamburgekkt@gmail.com

Металл-органические каркасные структуры (МОКС) - перспективный класс координационных полимеров, характеризующийся кристаллической структурой, образованной кластерами многовалентных металлов и органическими лигандами. Среди свойств данных соединений выделяют высокую удельную поверхность, контролируемый объем пор и значительную способность к биodeградации. Такое сочетание открывает широкие возможности для их использования в области биомедицины, в частности, для создания платформ направленной доставки фармакологических препаратов. В рамках настоящего исследования был осуществлен синтез адресных МОКС MIL-101(Cr) и проведена оценка специфичности их связывания с клетками-мишенями.

Синтезированные сольватермальным методом наноструктуры продемонстрировали высокую коллоидную и химическую стабильность в буферах, необходимых для последующей модификации их поверхности направляющим модулем, что было подтверждено несколькими методами, включающими динамическое и электрофоретическое светорассеяние, ИК-Фурье спектроскопию.

В качестве направляющего модуля на поверхности МОКС было применено моноклональное антитело трастузумаб, специфически связывающее рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2), с целью придания им адресных свойств. Специфичность взаимодействия адресных МОКС с HER2-положительными раковыми клетками подтверждена с помощью метода проточной цитометрии.

Кроме того, МТТ-тест показал низкую цитотоксичность исследуемых МОКС *in vitro*. Результаты работы открывают возможность создания системы адресной доставки лекарств в клетки на основе пористых металл-органических каркасов.

Работа была поддержана грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № 075-15-2024-536.

## **9.8. ПОИСК ГЕННЫХ СИГНАТУР РАКОВЫХ КЛЕТОК, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ, В ОПУХОЛЯХ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ЛЮМИНАЛЬНОГО В ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Глушак Р.А.<sup>1</sup>, Ракитина О.А.<sup>1</sup>, Кондратьева С.А.<sup>1</sup>, Сухова М.В.<sup>2</sup>, Филоненко Д.А.<sup>2</sup>, Иванюк М.А.<sup>2</sup>, Горбунова М.И.<sup>2</sup>, Алексеенко И.В.<sup>1</sup>, Жукова Л.Г.<sup>2</sup>, Дидыч Д.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва  
roma272731@mail.ru

Подтип люминальный В (люмВ) рака молочной железы (РМЖ) отличается высокой молекулярной гетерогенностью. Внутри люмВ выделяется группа пациентов, характеризующаяся быстрым прогрессированием заболевания. Точное разделение субподтипов и выявление прогностических маркеров на основе транскриптомных данных является важным этапом для разработки новых диагностических и терапевтических подходов. Целью данной работы было на основе анализа транскриптомов раковых клеток, полученных из биоптатов опухолей, определить молекулярные различия между агрессивными и неагрессивными субподтипами люминального В РМЖ и с помощью новой классификации опухолевых образцов TCGA (The Cancer Genome Atlas) выявить генные сигнатуры, ассоциированные с выживаемостью. В результате анализа транскриптомов были определены гены, специфичные для каждого исследуемого субподтипа РМЖ, а также сигнальные пути, определяющие функциональные различия между обоими вариантами. В частности, для агрессивной формы была подтверждена повышенная экспрессия генов, связанных с клеточным делением и неблагоприятным прогнозом при РМЖ. Кроме того, анализ данных TCGA позволил в рамках каждого исследуемого субподтипа РМЖ определить группы пациентов с различной выживаемостью, для которых были определены специфические наборы генов. Найденные гены могут быть использованы для создания диагностических и прогностических тест-систем.

Исследование выполнено при поддержке гранта Правительства Москвы (проект №0810-8/25).

## 9.9. ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И ТРАНСПОРТА У БЕРЕМЕННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Дудкина Е.С.<sup>1</sup>, Пронина И.В.<sup>1</sup>, Козырко Е.В.<sup>2</sup>, Руженцева Д.А.<sup>2</sup>, Лужина Е.А.<sup>2</sup>, Ходырев Д.С.<sup>1</sup>, Хохлова С.В.<sup>2</sup>, Заварыкина Т.М.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

<sup>2</sup>НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.

Кулакова Минздрава России, Москва

esd06012005@gmail.com

К наиболее частым солидным опухолям, развивающимися на фоне беременности, относятся рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки (РМШ), рак яичника (РЯ). В зависимости от вида рака применяются различные схемы химиотерапевтического лечения. На метаболизм и транспорт препаратов, работу системы апоптоза могут влиять ключевые ферменты системы глутатиона - гены глутатионтрансфераз *GSTP1* и *GSTT1*, а также наиболее представленный белок-транспортер в плаценте - р-гликопротеин, который кодируется геном *ABCB1*. Показано, что эти две системы тесно связаны и играют важную роль в ответе на противоопухолевое лечение.

**Целью работы** было исследование экспрессии генов *ABCB1*, *GSTP1* и *GSTT1* в плаценте беременных женщин с РМЖ, РШМ и РЯ, развившихся на фоне беременности, после цитостатической химиотерапии по сравнению со здоровыми пациентками, изучение влияния полиморфных маркеров гена *ABCB1* rs2032582 и rs1045642 в плаценте на уровень экспрессии изученных генов.

**Материалы и методы.** В исследование была включена 31 пациентка с РМЖ, РШМ, РЯ, получавшая цитостатическую ХТ, и 10 здоровых беременных в качестве контроля. Методом ПЦР была определена относительная экспрессия генов *ABCB1*, *GSTP1* и *GSTT1* и проведен анализ полиморфных маркеров гена *ABCB1* rs2032582 и rs1045642 в плаценте.

**Результаты.** Выявлено изменение экспрессии генов *GSTT1* и *GSTP1* в плаценте беременных с онкологическими заболеваниями. Наблюдалась связь маркера rs2032582 гена *ABCB1* в плаценте с уровнем экспрессии данного гена, а также маркера rs1045642 гена *ABCB1* с уровнем экспрессии *GSTP1*.

**Выводы.** Выявлено изменение экспрессии генов *GSTT1*, *GSTP1* в плаценте больных с рядом онкологических заболеваний на фоне беременности. Обнаружена связь полиморфных маркеров гена *ABCB1* с уровнем экспрессии генов *ABCB1* и *GSTP1*.

## 9.10. СОЗДАНИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОАГЕНТОВ НА ОСНОВЕ СЕРЕБРА И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФОТОИНАКТИВАЦИИ БАКТЕРИЙ

Душина А.О.<sup>1,2</sup>, Демина П.А.<sup>2,3,4</sup>, Степанов М.Е.<sup>3</sup>, Кольченко А.М.<sup>3</sup>,  
Егорова Т.В.<sup>3</sup>, Акасов Р.А.<sup>2,3,4</sup>, Хайдуков Е.В.<sup>4</sup>, Генералова А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>Московский педагогический государственный университет, Москва

<sup>4</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва  
dushina02@gmail.com

Проблема антибиотикорезистентности представляет собой одну из наиболее серьезных проблем современной медицины, что стимулирует активный поиск новых терапевтических стратегий. Перспективной альтернативой традиционным антибиотикам выступает антибактериальная фотодинамическая терапия (аФДТ), эффективность которой может быть повышена за счет применения наноматериалов. Результативность метода определяется физико-химическими характеристиками используемых фотосенсибилизаторов (ФС) и наночастиц. Комбинирование наночастиц серебра (AgНЧ), обладающих собственной антибактериальной активностью, с ФС позволяет достичь синергетического эффекта. Такой подход направлен на усиленное повреждение бактериальных клеток за счет совместного действия активных форм кислорода, генерируемых при облучении, и собственных бактерицидных свойств наноматериала, что открывает новые возможности в борьбе с устойчивыми штаммами.

В данной работе на основе стабилизированных цитрат-ионами AgНЧ с характерным пиком плазмонного резонанса на длине волны 435 нм получены наноконплексы с двумя типами ФС - метиленовым синим (МС) и флавиномононуклеотидом (ФМН). Исследование физико-химических свойств подтвердило формирование наноагентов, которое сопровождалось изменением оптических характеристик и увеличением гидродинамического радиуса за счет адсорбции ФС на поверхности AgНЧ. Наноагенты продемонстрировали концентрационно-зависимый антибактериальный эффект в отношении *E. coli* BL21(DE3), который усиливался при облучении светом с длинами волн 450 нм (для ФМН) и 660 нм (для МС).

Полученные наноагенты AgНЧ с ФМН и МС могут стать эффективным инструментом для борьбы с устойчивыми к антибиотикам бактериям.

Данная работа была выполнена в рамках государственного задания НИЦ "Курчатовский институт".

## 9.11. КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ EGFR mCAR T КЛЕТКАМИ И ДАКАРБАЗИНОМ В СИНГЕННОЙ МЫШИНОЙ МОДЕЛИ

*Емельянов Е.А.<sup>1</sup>, Кушлинский Н.Е.<sup>2</sup>, Рубцов Ю.П.<sup>1</sup>, Волков Д.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва  
Emelianov.ea@phystech.edu

Адоптивная клеточная терапия Т клетками, модифицированными химерным антигенным рецептором (CAR Т клетками), существенно улучшила лечение гематологических злокачественных новообразований. Однако её эффективность при солидных опухолях, таких как меланома, ограничена рядом факторов, одним из которых является иммуносупрессивное, профиброзное опухолевое микроокружение (ТМЕ), препятствующее миграции цитотоксических Т клеток в опухоль, а также их персистенции и цитотоксической активности. В результате, ответы пациентов, получающих монотерапию CAR Т клетками, при меланоме и других солидных опухолях, как правило, слабые, кратковременные или полностью отсутствуют. Накопленные данные свидетельствуют, что сочетание классических химиотерапевтических препаратов с CAR Т терапией может усилить противоопухолевую активность CAR Т клеток при солидных новообразованиях. Частичная гибель опухолевых клеток под действием химиотерапии ремоделирует ТМЕ, изменяя его структуру и создавая более благоприятные условия для иммунного ответа. В данной работе мы получили иммунокомпетентную сингенную модель мышинной меланомы В16 для оценки терапевтического потенциала комбинации классической химиотерапии дакарбазином (ДТИС) с терапией мышинными CAR Т клетками, специфичными к человеческому рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Клетки В16 несли на своей поверхности человеческо мышинный гибрид EGFR. Мышьиные EGFR-специфичные CAR Т клетки (EGFR mCAR Т клетки) экспрессировали химерный антигенный рецептор второго поколения, содержащий одноцепочечный варибельный фрагмент моноклонального антитела к EGFR - цетуксимаб, одобренного для лечения колоректального рака и ряда других солидных опухолей. Перед введением EGFR mCAR Т клеток проводили лимфодеплецию с помощью циклофосфида. Мы показали, что терапия ДТИС с последующей инфузией EGFR mCAR Т клеток значительно замедляет рост опухоли и увеличивает выживаемость по сравнению с монотерапией. Полученные результаты подтверждают перспективность комбинированного подхода к лечению меланомы, включающего применение химиотерапевтического агента ДТИС с последующей инфузией CAR Т клеток, специфичных к EGFR.

## 9.12. ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА БЕЛКА ЧЕЛОВЕКА SLURP-1, - Oncotag, НА МИГРАЦИЮ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Ермилова В.Ю.<sup>1,2</sup>, Шлепова О.В.<sup>1</sup>, Бычков М.А.<sup>1</sup>, Шулепко М.А.<sup>3</sup>,  
Кирпичников М.П.<sup>1,4</sup>, Люкманова Е.Н.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

<sup>3</sup>Шэньчжэньский МГУ-ППИ Университет, Шэньчжэнь, Китай

<sup>4</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия  
ermilova.viu@phystech.edu, ekaterina-lyukmanova@yandex.ru

Разработка инновационных препаратов, направленных на создание таргетных и персонализированных подходов для лечения онкологических заболеваний является одной из приоритетных задач современной медицины. Известно, что активация никотинового ацетилхолинового рецептора  $\alpha 7$ -типа ( $\alpha 7$ -nAChR) стимулирует миграцию раковых клеток, что способствует росту и метастазированию опухолей. Секретируемый белок человека SLURP-1 является негативным модулятором  $\alpha 7$ -nAChR. Ранее показано, что рекомбинантный аналог белка SLURP-1 (rSLURP-1) подавляет рост и миграцию клеток различных карцином, экспрессирующих  $\alpha 7$ -nAChR. Синтетический пептид Oncotag, имитирующий петлю I белка SLURP-1, также взаимодействует с  $\alpha 7$ -nAChR. Ранее показано, что Oncotag имеет схожую с полноразмерным белком противоопухолевую активность и подавляет рост и миграцию клеток карциномы легкого A549 *in vitro* и рост и метастазирование опухоли карциномы кожи A431 в ксенографтной модели *in vivo*.

В данной работе было изучено влияние пептида Oncotag на скорость миграции клеток линий карциномы молочной железы (SKBR3) и карциномы яичников (SKOV3) в тесте на зарастание "царапины" в монослое клеток (scratch-test). Было показано, что Oncotag значительно ингибирует скорость миграции клеток линии SKBR3 в концентрациях выше 1 нМ при 24-часовой инкубации, но не влияет на скорость миграции клеток линии SKOV3. Предполагается, что такое различие в действии Oncotag на миграцию клеток может быть обусловлено различиями в уровне поверхностной экспрессии  $\alpha 7$ -nAChR в клетках рассматриваемых линий. Так, согласно Human Protein Atlas уровень экспрессии *CHRNA7* (гена, кодирующего  $\alpha 7$  субъединицу) выше в ~10 раз в клетках SKBR3, чем в клетках SKOV3.

Таким образом, препараты на основе пептида Oncotag могут рассматриваться в качестве перспективной стратегии терапии опухолей с высокой экспрессией *CHRNA7*.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №23-74-00040).

### 9.13. ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Животова Ю.С.<sup>1,2</sup>, Сохранева В.А.<sup>1</sup>, Матюгина Е.С.<sup>1</sup>, Хандажинская А.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
zhivotova.ius@phystech.edu

Разработка новых противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов является одной из важнейших задач современной медицины ввиду высокой смертности и растущей устойчивости возбудителей к существующим средствам.

На сегодняшний день существует около 20 одобренных препаратов на основе производных нуклеозидов, и они успешно применяются для лечения широкого спектра онкологических заболеваний. Однако, наблюдается развитие лекарственной устойчивости, что существенно затрудняет лечение. Для преодоления этих проблем актуально создание новых поколений нуклеозидных аналогов с улучшенными фармакологическими свойствами, увеличенной селективностью и способностью обходить механизмы устойчивости.

В то же время в области туберкулеза существенной проблемой стала лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*, которая снижает эффективность классических схем лечения. Поэтому разработка новых противотуберкулезных препаратов с иными механизмами действия, меньшей токсичностью и способностью эффективно воздействовать на устойчивые штаммы становится жизненно необходимой.

Работа посвящена синтезу 5'-норкабоциклических аналогов уридина с модификацией по 5-положению азотистого основания, изучению противоопухолевой и антибактериальной активности *in vitro*, а также оптимизации синтеза соединений лидеров и изучению их острой токсичности на мышах.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Проект номер 25-14-00305).

#### 9.14. РАЗРАБОТКА ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НА СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА ОСТРОВКАМИ ЛАНГЕРГАНСА

Журавлева М.В.<sup>1</sup>, Карнов Р.М.<sup>2</sup>, Можжаев А.А.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва  
06042003maria@gmail.com

Сахарный диабет 1 типа (СД1) - заболевание эндокринной системы, характеризующееся разрушением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Важную роль в разрушении бета-клеток играет некроз, который развивается под действием активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов. АФК являются важными регуляторами инсулиновой секреции. В ходе данной работы была собрана плазмидная конструкция Ins2-HuPer7-DAAO, которая обеспечивает образование  $H_2O_2$  в  $\beta$ -клетках островков Лангенгарса при добавлении D-аминокислот за счет активности дрожжевой оксидазы D-аминокислот (DAAO), что приводит к изменению флуоресцентных характеристик биосенсора HuPer7 в ответ на увеличение концентрации генерируемой перекиси. Методом флуоресцентной микроскопии была подобрана оптимальная концентрация D-норвалина, активирующая плазмидную конструкцию Ins2-HuPer7-DAAO в выделенных из мышей C57Bl/6 островках Лангерганса, трансдуцированных аденоассоциированными вирусами серотипа DJ. Методом иммуноферментного анализа было показано изменение концентрации выделяемого в клеточную среду инсулина островками Лангерганса при моделировании окислительного стресса. Результаты, полученные с помощью использования разработанной конструкции для детекции АФК, предполагают возможность дальнейшего исследования роли окислительного стресса в патогенезе заболеваний поджелудочной железы, проведения экспериментов *in vivo* и *in vitro* с возможностью создания новых модулей изучения патогенеза сахарного диабета и разработки новых подходов к профилактике, диагностики и терапии сахарного диабета.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 124051400036-4.

## 9.15. ОЦЕНКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ G-КВАДРУПЛЕКСНОГО АПТАМЕРА bi-(AID-1-T) С КЛЕТКАМИ ПЕРЕВИВАЕМЫХ КУЛЬТУР ГЛИОБЛАСТОМЫ ПАЦИЕНТОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

*Захарова Ю.Г.<sup>1</sup>, Чуб А.С.<sup>1,2</sup>, Копылов А.М.<sup>1,2,3</sup>*

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва

<sup>2</sup>НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва  
jyliazaxar@gmail.com

Повышенный уровень нуклеолина (НУК) характерен для различных типов опухолевых клеток. В работе изучали возможность использования НУК как маркера для детекции и терапии глиобластомы (ГБ) - злокачественной опухоли мозга. bi-(AID-1-T) - би-модульный G-квадруплексный аптамер (G4-аптамер) с параллельным каркасом, обладающий антипролиферативной активностью (doi: 10.3390/ph17111435). Кроме того, его активность обеспечивает реализацию принципиально нового подхода в терапии опухолей - дифференцировочной терапии (doi: 10.1016/j.bbrc.2025.152877). Однако механизм действия bi-(AID-1-T) на клетки неизвестен. Мы предполагаем, что он может быть НУК-зависимым.

Методом компьютерного моделирования проведен докинг для взаимодействия НУК с bi-(AID-1-T) и с AS1411 - наиболее изученным анти-НУК G4-ДНК-аптамером.

В работе использовали FAM-меченный по 3'-концу ДНК-аптамер bi-(AID-1-T). Методом проточной цитофлуориметрии оценили взаимодействие аптамера с клетками стандартных линий MCF7 и HEK293, имеющим различное относительное количество мРНК НУК, и с клетками перевиваемой культуры глиобластомы пациента 107.

Относительное количество мРНК НУК определяли методом кПЦР. Результаты верифицировали сравнением с опубликованными данными для стандартных линий. Количество мРНК НУК в клетках культуры 107 находится в диапазоне значений для линейных клеток, поэтому может быть использовано для проведения экспериментов. По данным проточной цитометрии bi-(AID-1-T)-FAM взаимодействует с клетками; проведено титрование для определения концентрации полунасыщения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашения № 075-15-2024-561, № 24.04.2024).

## 9.16. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БЕКСАРОТЕНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

*Зотов И.Э.<sup>1</sup>, Терновая Н.Д.<sup>1</sup>, Коваленко Л.В.<sup>1</sup>, Акимов М.Г.<sup>2</sup>, Ощепков М.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
zotovigor3004@gmail.com

Образующиеся из ретинола ретиновые кислоты представляют собой факторы транскрипции, действие которых опосредованно семейством ядерных рецепторов RAR и RXR. Лекарственное применение биогенных ретиноидов осложнено невысокой стабильностью этих полиеновых соединений, низкой биодоступностью и их многофакторным действием в результате системного применения. Синтетические структурные аналоги пространственных изомеров ретиновой кислоты стабильны и более избирательны. Одним из них является бексаротен, используемый для лечения Т-клеточной лимфомы кожи. Исследования биологической активности этого вещества показали, что оно обладает широким спектром лекарственных свойств. В частности, установлена противовирусная и нейропротекторная [1] активность бексаротена. Исследовалась также биоактивность его производных со свойствами пролекарств.

Для изучения новых производных бексаротена нами разработан лабораторный способ его получения, включающий две стадии с участием магнийорганических соединений. Установлено, что для функционализации карбоксильной группы бексаротена не подходит метод "смешанных ангидридов", так как уходящей группой становится остаток бексаротена, тогда как О- и N-ацилирование карбодимидным и карбонилдимидазольным методами приводит к реакционным массам, выделение целевых продуктов из которых сопровождается потерями в выходах. Бексаротен легко переводится в стабильный хлорангидрид действием тионилхлорида и оксалилхлорида, однако ацилирование им многофункциональных соединений осложняется его высокой реакционной способностью.

В результате проведенных исследований нами получен ряд новых производных бексаротена, среди которых ацильные производные аминоспиртов, аминов с различными заместителями и эфиров аминокислот. Предварительные исследования их биологической активности показали, что многие из полученных соединений проявляют противораковую активность на линиях злокачественных клеток, которые нечувствительны к действию бексаротена.

### *Литература*

1. The novel function of bexarotene for neurological diseases / Y. Liu, P. Wang, G. Jin [et al.] // Ageing Research Reviews. - 2023. - V. 90. - 102021.

## 9.17. ПОЛИМЕРНЫЕ СКАФФОЛДЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ МАГНЕТИТА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

*Дроздова М.Г.<sup>1</sup>, Иванова А.Д.<sup>1,2</sup>, Толстова Т.В.<sup>3</sup>, Сажнев Н.А.<sup>4</sup>, Лапаник А.Д.<sup>5</sup>, Лопухов А.В.<sup>5</sup>, Веселов М.М.<sup>5</sup>, Кильдеева Н.Р.<sup>4</sup>, Клячко Н.Л.<sup>5</sup>, Марквичева Е.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

<sup>3</sup>НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва

<sup>4</sup>Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство), Москва

<sup>5</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

ivanova.add@mail.ru

Полимерные матриксы, содержащие магнитные наночастицы (МНЧ), перспективны для восстановления тканей, проводящих электрические биосигналы (мышечные, нервные).

Целью работы было изучение композитных матриксов, полученных из смеси хитозана (Хит) и фиброина (Фб), а также Хит и поливинилового спирта (ПВС) и содержащих МНЧ магнетита ( $Fe_3O_4$ ), в модели *in vitro*.

В работе получали матриксы на основе сшитого дженипином Хит двух типов (пленки и макропористые гидрогели) и содержащие МНЧ (2-10% масс.), получали из смеси Хит/Фб (1:1 w/w), а также Хит/ПВС (3:1, 1:1 и 1:3 w/w). Пленки (2D структуры) изготавливали методом полива, а макропористые трехмерные (3D) гидрогели - методом криоструктурирования. В матриксы включали МНЧ, содержащие на поверхности карбоксильные группы и аминокгруппы. В работе проводили длительное культивирование (7 дней) мезенхимальных стромальных клеток (МСК), выделенных из жировой ткани человека, на/в матриксах. С помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии и МТТ-теста показано, что все матриксы на основе Хит/Фб поддерживали адгезию, распластывание и пролиферацию МСК. В случае матриксов на основе Хит/ПВС увеличение содержания Хит улучшало морфологию МСК. С помощью иммуноферментного анализа и ПЦР в реальном времени было показано, что воздействие низкочастотного переменного магнитного поля (19/53 Гц, 100 мТл) по 1 ч/день в течение 5 дней на МСК, культивируемых на Хит/Фб пленках с МНЧ, модулировало секреторную активность и транскриптомный профиль клеток. Таким образом, пленки и макропористые гидрогели, содержащие МНЧ, могут быть перспективны в качестве магнитоуправляемых матриксов для тканевой инженерии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 22-13-00261Р). В работе использовано оборудование, купленное, в том числе, по Программе Развития МГУ.

## 9.18. ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА НАНОРАЗМЕРНЫХ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР ЦИРКОНИЯ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Ившина Н.К.<sup>2</sup>, Похорюков Д.А.<sup>1,2</sup>, Грязнова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Миркасымов А.Б.<sup>1</sup>, Деев С.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва  
natalia.inkam@gmail.com

Металл-органические каркасные структуры (МОКС) - класс пористых материалов с упорядоченной кристаллической решеткой, в которой ионы металлов связаны органическими лигандами. Благодаря уникальному сочетанию таких физико-химических свойств, как высокая удельная площадь поверхности, а также биоразлагаемость и биосовместимость МОКС расцениваются как перспективные носители для различных лекарств [1]. Морфологией данных структур можно управлять с помощью условий синтеза, включающих температуру, выбор металлического прекурсора, органического лигандера, молярной концентрации и растворителя [2].

Целью работы являлось сравнение физико-химических свойств металл-органических каркасных структур на основе циркония, синтезированных при различных температурах. Для этого были синтезированы МОКС  $\text{UiO-66 (Zr)}$  и  $\text{UiO-66-NH}_2 \text{ (Zr)}$  и охарактеризованы методами динамического рассеяния света, спектроскопией УФ-видимого диапазона, ИК-Фурье спектроскопией и рентгеновской кристаллографией [3].

Анализ полученных образцов подтвердил зависимость физико-химических свойств наночастиц от температуры синтеза. В частности, установлено, что повышение температуры приводит к увеличению гидродинамического размера и оптической плотности  $\text{UiO-66 (Zr)}$ . Полученные результаты демонстрируют возможность настройки характеристик наночастиц для конкретных задач за счет выбора температуры синтеза.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-24-00299, <https://rscf.ru/project/25-24-00299//>

### Литература

1. Guo, Z., et al. (2025). Metal-organic framework-based smart stimuli-responsive drug delivery systems for cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03252-x>.
2. Xuan, W. et al. (2018). Influence of synthesis temperature on cobalt metal-organic framework (Co-MOF) formation and its electrochemical performance towards supercapacitor electrodes. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 22(12), 3873-3881. <https://doi.org/10.1007/s10008-018-4096-7>.
3. Taddei, M. et al. (2015). Efficient microwave assisted synthesis of metal-organic framework UiO-66: optimization and scale up. *Dalton Transactions*, 44(31), 14019-14026. <https://doi.org/10.1039/c5dt01838b>.

## 9.19. СОЗДАНИЕ ПЛАЗМИДНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ мРНК, КОДИРУЮЩЕЙ ЦИТОКИНЫ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Конарева С.П.<sup>1,2</sup>, Решетников В.В.<sup>3</sup>, Ракитина О.А.<sup>1</sup>, Кондратьева С.А.<sup>1</sup>, Дидыч Д.А.<sup>1</sup>, Алексеев И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Научно-технологический университет "Сириус", федеральная территория "Сириус", Краснодарский край  
sonko-02@mail.ru

В России и мире онкологические заболевания занимают второе место среди причин смертности, а поиск новых терапевтических подходов в онкологии все еще остается востребованным. Активно развивающимся направлением является генная терапия опухолей с помощью мРНК, кодирующих цитокины, инкапсулированных в липидные наночастицы (ЛНЧ).

Цель исследования - создать генетические конструкции, кодирующие последовательности IFN- $\alpha$ 2b и P21 для последующей *in vitro* транскрипции и изучить эффективность трансляции полученной мРНК в составе генотерапевтического препарата (мРНК-ЛНЧ) *in vitro*.

Методами молекулярного клонирования были получены плазмидные ДНК (плДНК) для последующего синтеза мРНК, включающие в себя 3' и 5'-некодирующие последовательности, T7 промотор, сегментированную последовательность полиаденильного хвоста и последовательности целевых генов. Последовательность полученных плДНК конструкций была подтверждена посредством секвенирования по Сэнгеру и нанопорового секвенирования.

Последующая *in vitro* оценка эффективности трансляции полученных мРНК, инкапсулированных в ЛНЧ, на клеточной линии аденокарциномы кишечника мыши (СТ26wt) с помощью методов иммуноферментного анализа показала целесообразность дальнейшего исследования противоопухолевой активности мРНК-ЛНЧ на мышинной модели *in vivo*.

## 9.20. ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ МЕМБРАНАМИ ЭРИТРОЦИТОВ НА ИХ ПОГЛОЩЕНИЕ МАКРОФАГАМИ

**Короткова Н.А.<sup>1</sup>, Миркасымов А.Б.<sup>1</sup>, Котельникова П.А.<sup>1,2,3</sup>, Деев С.М.<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва

<sup>3</sup>Физический институт имени П.Н. Лебедева РАН, Москва

korotkovaha@yandex.ru

Низкая эффективность доставки лекарств и диагностических агентов в опухоли остается серьезной проблемой [1]. В среднем лишь 0,7% введенных наночастиц (НЧ) попадают в солидную опухоль [2]. Важнейшими факторами, ограничивающими эффективность доставки, являются захват наночастиц системой мононуклеарных фагоцитов (СМФ) или их быстрое выведение путем почечного клиренса.

В качестве альтернативы полиэтиленгликолю для увеличения времени циркуляции НЧ во многих литературных источниках рассматривается покрытие наночастиц мембранами эритроцитов (НЧ-РВС). Однако, результаты нашей работы показывают, что НЧ-РВС выводятся быстрее *in vivo*, а также лучше связываются с макрофагами *in vitro*. Предположительно мембрана эритроцитов наоборот может инициировать связывание с макрофагами, временно блокируя их рецепторы [3]. Данный эффект можно использовать для блокады СМФ.

В ходе нашего исследования было выявлено, что покрытие из мембран эритроцитов позволяет лучше связываться НЧ с макрофагами. Липосомы, покрытые мембраной эритроцитов, эффективнее блокировали СМФ, по сравнению с непокрытыми липосомами. Полученные результаты демонстрируют перспективность использования липосом, модифицированных мембраной эритроцитов для блокады СМФ.

### *Литература*

1. H. Liu, et al. Cell membrane-coated nanoparticles: a novel multifunctional biomimetic drug delivery system. *Drug Delivery and Translational Research*. (2023). V.13. No.3. P.716-737.
2. S. Wilhelm, A.J. Tavares, Q. Dai, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature Reviews Materials*. (2016). V.1. No.5.
3. Tang Y. et al. Overcoming the reticuloendothelial system barrier to drug delivery with a "don't-eat-us" strategy. *ACS nano*. (2019). V.13. No.11. P.13015-13026.

## 9.21. ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА МАССОЙ 65 кДа В КЛЕТКАХ *ESCHERICHIA COLI*

Ландер Е.Ю., Князева А.В., Савватеева Е.Н., Кандинов И.Д.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва  
lizalander@ya.ru

Глутаматдекарбоксилаза человека массой 65 кДа (GAD65) является одним из ключевых аутоантигенов при сахарном диабете 1 типа. Получение высокоочищенного белка GAD65 человека - важный этап для проведения биохимических, иммунологических и медицинских исследований. Получение рекомбинантных белков в клетках *E. coli* с использованием системы экспрессии T7 представляется одним из наименее трудозатратных и экономически эффективных методов. Целью настоящей работы является получение рекомбинантного белка GAD65 массой 65кДа в растворимой форме в клетках *E. coli*.

Сконструирован плазмидный вектор pET28a GAD65, состоящий из последовательностей, кодирующих область гена GAD65 человека, сигнальный пептид SP-CTX, сайт для расщепления TEV протеазой, аффинный тег с шестью гистидинами, а также сайты узнавания для рестриктаз *NcoI* и *XhoI*. Полученный фрагмент и вектор pET28a обрабатывали рестриктазами *NcoI* и *XhoI*, затем лигировали T4 ДНК-лигазой. Проводили химическую трансформацию клеток *E. coli* экспрессионного штамма BL21 DE3 с последующим выращиванием на селективной питательной среде, содержащей канамицин и IPTG. Очистку полученного рекомбинантного белка осуществляли с помощью металл-хелатной аффинной хроматографии. Анализ очищенного рекомбинантного белка проводили методами электрофореза и иммуноблоттинга.

Экспрессия GAD65 с помощью вектора pET28a\_GAD65 была подтверждена с использованием антител к гистидиновому тегу и специфичных антител к GAD65. Совпадение экспериментально определенной молекулярной массы белка с расчетным значением позволило доказать сохранение полноразмерной структуры белка. Таким образом, продемонстрировано, что с использованием созданного вектора pET28a\_GAD65 получены оптимальные условия для формирования полноразмерного белка GAD65 в растворимой форме.

Работа выполнена при поддержке Соглашения с Минобрнауки РФ № 075-15-2025-519 для реализации программы создания и развития центра геномных исследований мирового уровня: "Центр высокоточных генетических технологий для медицины" ИМБ РАН.

## 9.22. КАКОЙ В<sub>6</sub> ВЫБИРАЮТ БАКТЕРИИ: МОЛЕКУЛЯРНАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ ЕСF-ТРАНСПОРТЕРОВ

*Лубова К., Найланд М., Вацетцук Д., Рейенбергер Я., Гуськов А., Слотбом Д.*

Университет Гронингена, группа мембранной энзимологии, Гронинген, Нидерланды  
k.lubova@rug.nl

ЕСF-транспортёры (energy-coupling factor transporters) представляют собой бактериальные мембранные белки, обеспечивающие поступление микроэлементов и витаминов за счёт энергии АТФ. Эти системы уникальны тем, что состоят из общего транспортного модуля (Т-модуля и АТФаз) и специфичных S-компонентов, определяющих средство к конкретному субстрату. В рамках данной работы исследуется белок **ЕСF-PdxU2** из *Lactobacillus delbrueckii*, предполагаемый транспортер витамина В<sub>6</sub>, однако точный вид переносимого лиганда до сих пор не был установлен.

Мы провели серию экспериментов, направленных на выяснение специфичности ЕСF-PdxU2 к различным формам витамина В<sub>6</sub> - пиридоксину, пиридоксалу, пиридоксамину и их фосфорилированным аналогам. Наши данные демонстрируют, что разные бактерии развили уникальные стратегии взаимодействия с различными формами витамина В<sub>6</sub>, а белок PdxU2 является одним из ключевых элементов этой селективности.

### 9.23. НИТРОЗИЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗО-СЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Мазина Л.М.<sup>1</sup>, Новикова В.О.<sup>1</sup>, Руина К.С.<sup>1</sup>, Покидова О.В.<sup>1</sup>, Конюхова А.С.<sup>1</sup>, Санина Н.А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН,  
Черноголовка

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Москва

<sup>3</sup>Научно-образовательный центр "Медицинская химия", Черноголовка  
lmzina@icp.ac.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляют около 8% от всего объёма применяемых препаратов, что делает их одним из самых употребляемых классов лекарств. Проблемой является целый спектр нежелательных побочных эффектов, которые связаны с гастро- и кардиотоксичностью. Нитрозильные комплексы железа (НКЖ) самопроизвольно генерируют монооксид азота (NO) и могут стать настоящей альтернативой НПВП. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) - это основная терапевтическая мишень НПВП. Экспрессия данного фермента осуществляется преимущественно во время воспалительных реакций.

Противовоспалительный потенциал НКЖ с серосодержащими лигандами оценивался по степени ингибирования чистого фермента ЦОГ-2. Было отобрано соединение-лидер, активность которого была исследована с помощью специально разработанной методики *in vitro*, в которой фармакологический эффект НКЖ оценивался уже в более гетерогенной системе, а именно в гомогенате сердца, где предварительно индуцировалось воспаление. Заключительным этапом была постановка модели острого воспаления "Каррагениновый мешочек" на мышцах линии BDF1. В качестве раздражающего агента использован 1% раствор  $\lambda$ -каррагинана. Контрольным группам мышей вводился физиологический раствор. Экспериментальным мышам растворы НКЖ-лидера были введены перорально и внутривентриально. По завершению опыта проведён анализ лейкоцитарной формулы крови. В экссудате был определён уровень провоспалительных маркёров TNF $\alpha$  и PGE<sub>2</sub> с помощью метода ИФА. Согласно полученным результатам НКЖ демонстрирует выраженный противовоспалительный эффект относительно препарата сравнения (Целикоксиб).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-73-10055, <https://rscf.ru/project/25-73-10055>.

## 9.24. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В ХОДЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Мазина П.С.<sup>1,2</sup>, Пронина И.В.<sup>1,2</sup>, Розонова О.А.<sup>3</sup>, Московцев А.А.<sup>4</sup>,  
Зайченко Д.М.<sup>4</sup>, Ходырев Д.С.<sup>1</sup>, Стенина М.Б.<sup>3</sup>, Хохлова С.В.<sup>2</sup>,  
Артамонова Е.В.<sup>3</sup>, Заварыкина Т.М.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

<sup>2</sup>НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва

mazina-polina@bk.ru

Тройной негативный подтип рака молочной железы (ТНРМЖ) - наиболее неблагоприятный вариант рака молочной железы, характеризующийся агрессивностью течения. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в качестве предиктивного маркера, характеризующегося наличием опухолевоспецифических изменений, - новый подход к персонализации терапии у больных ТНРМЖ. Целью работы было исследование динамики концентрации цоДНК в ходе неoadъювантной лекарственной терапии (НАХТ) у больных ТНРМЖ, сопоставление результатов с выраженностью лекарственного патоморфоза опухоли.

В работе было проведено полноэкзомное секвенирование парных образцов опухолевой ткани и крови, биоинформатический анализ для отбора соматических мутаций. Цифровая ПЦР проводилась для оценки уровня цоДНК (отобранных мутаций) с образцами внеклеточной ДНК из плазмы крови, собранной на разных этапах лечения. Отбор образцов производился до лечения (Т0), перед вторым (Т1) курсом 1 блока и перед 2 блоком (Т2) НАХТ, после НАХТ перед операцией (Т3) и после операции (Т4).

Были собраны клинические данные о степени патоморфоза опухоли после НАХТ. У пациенток с полным патоморфологическим ответом (РСВ0) наблюдалось снижение уровня цоДНК к точкам Т2 и Т3, в ряде случаев с подъемом в точке Т1. Важным маркером при этом служит снижение уровня цоДНК относительно предыдущей временной точки для интервала Т2 ( $p = 0.111$ ) и Т3 ( $p = 0.040$ ). У пациенток, для которых не выявлено достижение полного патоморфоза опухоли, уровень цоДНК поднимался в точках Т2-Т3. При этом у пациентки с выраженной остаточной опухолью (РСВIII) количество цоДНК в точке Т4 было существенно выше, чем в Т0. По полученным данным наиболее информативным временным интервалом для анализа цоДНК представляется Т2-Т3. Связь с риском развития рецидива была выявлена при наличии повышенного уровня цоДНК в точке Т4 ( $p = 0.040$ ) и тенденция к значимости для точки Т2 ( $p = 0.110$ ).

## 9.25. ДЕТЕКЦИЯ КЛЕТОК ГЛИОМ С ПОМОЩЬЮ АНТИ-CD133 АПТАМЕРОВ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ

*Макеева В.Е.<sup>1</sup>, Ивко В.Л.<sup>1,2,3</sup>, Антипова О.М.<sup>1,2,3</sup>, Дзариева Ф.М.<sup>4,3</sup>, Павлова Г.В.<sup>2,3,4</sup>, Копылов А.М.<sup>1,2,3</sup>*

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва

<sup>2</sup>НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва  
makeeva.makeeva-vika@yandex.ru

Глиобластома (ГБ) - злокачественная опухоль мозга с крайне низкой общей выживаемостью. Поверхностный клеточный антиген, трансмембранный гликопротеин CD133, является условным маркером ранних стадий дифференцировки стволовых клеток опухоли.

Методом флуоресцентной микроскопии оценили взаимодействие анти-CD133 FAM-ДНК-аптамеров с клетками стандартной линии Сасо-2 и клетками перевиваемых культур ГБ пациентов: 107, G01 и Sus с разным уровнем мРНК CD133 (микроскоп NIB920 Nexcore, Китай). Количественное измерение интенсивности свечения с использованием RGB measure плагина программы ImageJ позволило определить минимальные концентрации аптамеров, достаточные для детекции. Для клеток G01 пороговая концентрация ДНК-аптамеров Ap-1-М и Cs5 составляет 125 нМ и 250 нМ, соответственно. Эти данные хорошо согласуются с концентрацией полунасыщения для Cs5, определенные ранее методом проточной цитофлуориметрии. Интенсивность окрашивания клеток культур ГБ пациентов анти-CD133 FAM-ДНК-аптамерами согласуется с уровнем мРНК CD133 в этих клетках. Зеленое свечение метки FAM не наблюдается в случае инкубации клеток Sus с каждым из аптамеров даже для концентрации 1 мкМ, что определяется крайне низким количеством мРНК CD133.

Впервые показана возможность детекции клеток культур ГБ пациентов с помощью анти-CD133 FAM-ДНК-аптамеров с помощью флуоресцентной микроскопии; определена минимальная концентрация аптамеров.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2025-559 от 11.06.2025.

## 9.26. МУЛЬТИКЛЕТОЧНЫЕ СФЕРОИДЫ КАК МОДЕЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Мохина М.А.<sup>1</sup>, Хаджинова Е.<sup>1</sup>, Котельникова П.А.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
mokhina.ma@phystech.edu

Онкологические заболевания продолжают оставаться серьезной проблемой во всем мире. Многие таргетные препараты, эффективные в 2D-культурах, не показывают ожидаемой активности на этапе клинических исследований. Одной из причин является влияние микроокружения опухоли (ТМЕ), которое регулирует рост, инвазию и чувствительность опухолевых клеток к терапии.

Для более точного воспроизведения свойств ТМЕ используются мультиклеточные опухолевые сфероиды - трёхмерные структуры, включающие опухолевые клетки и компоненты стромы. Такие системы позволяют моделировать взаимодействия между опухолью и её микроокружением, а также градиенты кислорода и питательных веществ.

В ходе работы были сформированы смешанные сфероиды из различных линий раковых клеток (BT-474, SKOV-3ip) в совместной культуре с фибробластами BJ-5ta на неадгезивных агарозных подложках. Сфероиды были протестированы на чувствительность к анти-HER2 иммунотоксину Dapt-LoPE, а также к химиотерапевтическим агентам - цисплатину и паклитакселу в различных концентрациях. Использование клеточных линий с экспрессией красного (для опухолевых) и зеленого (для стромальных клеток) флуоресцентных белков позволило определить воздействие препаратов на каждую из них и оценить влияние терапии на морфологию мультиклеточных сфероидов.

Мультиклеточные сфероиды, включающие фибробласты, представляют собой более физиологичную и информативную модель для тестирования противоопухолевых препаратов. Использование таких систем позволяет учитывать влияние клеток стромы на эффективность терапии и служит перспективным инструментом для оценки механизмов лекарственной резистентности и оптимизации таргетного лечения.

## 9.27. ХАРАКТЕРИСТИКА И УГЛЕВОДНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИТЕЛ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С IgA НЕФРОПАТИЕЙ

Никитина О.В.<sup>1,2</sup>, Полякова С.М.<sup>1</sup>, Зубкин М.Л.<sup>3,4</sup>, Солдатов Д.А.<sup>3,4</sup>, Бовин Н.В.<sup>1</sup>, Шилова Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы "Городская клиническая больница № 52 ДЗМ", Москва

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва  
Olga.nik.v@yandex.ru

IgA нефропатия (IgAN) - наиболее распространенная форма первичного хронического гломерулонефрита у взрослых. IgAN развивается у людей преимущественно молодого и трудоспособного возраста (от 20 до 40 лет), что определяет социальную значимость заболевания. При IgAN иммунные комплексы (ИК) откладываются в мезангиуме клубочков почек, что запускает процесс иммунного воспаления. В настоящее время специфического лечения IgA нефропатии не существует, основная его цель - отсрочить терминальную стадию заболевания и начало заместительной почечной терапии. Для выбора эффективных мишеней специфической терапии IgAN и разработки оптимальных методов лечения необходимо изучить состав ИК и специфичность входящих в него антител.

Большинство работ об IgAN свидетельствует о том, что ИК состоят из IgG и IgA1. Однако в нашем исследовании с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях и твердофазного иммуноферментного анализа было показано, что преобладающим иммуноглобулином в их составе является IgM, что согласуется с результатами работ последних лет.

Триггером образования ИК являются антигликановые IgG (и также, по видимому, и IgM), направленные к т.н. галактозо-дефицитным IgA1, несущим в своей шарнирной области два иммунологически активных гликана - GalNAc $\alpha$  и Neu5Ac $\alpha$ 2-6GalNAc $\alpha$  (Tn и SiaTn). Однако детальное исследование углеводной специфичности антител, входящих в состав ИК, до сих пор не проводилось. Для решения этой задачи планируется использовать гликочип, содержащий сотни лигандов - гликанов млекопитающих и бактерий. Проведены первые исследования и получены данные о профиле специфичности антител, входящих в ИК. Запланировано когортное исследование для выявления наиболее аффинных лигандов к антителам, входящим в состав ИК.

Работа выполнена при поддержке гранта АНО "Московский центр инновационных технологий в здравоохранении" на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: "Изучение предикторов неблагоприятного исхода и разработка инновационных подходов к персонализированной терапии иммуноглобулин А (IgA) нефропатии".

## 9.28. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СИНУКЛЕИНОПАТИЙ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ КОНВЕРСИИ БЕЛКОВ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Орлова Д.А., Кудряева А.А., Белогуров А.А.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
dorlova01@yandex.ru

Нейродегенеративные заболевания, сопровождающиеся накоплением патологических белковых агрегатов в нейронах и глиальных клетках (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, болезнь Альцгеймера, семейная амилоидная полинейропатия и др.), приводят к прогрессирующей гибели нейронов и нарушению межклеточной коммуникации. Клинические симптомы проявляются спустя годы после начала патологического процесса, что существенно осложняет раннюю диагностику и выбор терапевтической стратегии.

Целью работы была разработка и экспериментальная проверка высокочувствительных методов раннего выявления aberrантных белковых структур с использованием технологий RT-QuIC и PMCA. Обе технологии основаны на принципе индукции конформационной конверсии белков в условиях *in vitro*. Для RT-QuIC был создан оптимизирован протокол получения высокоочищенного мономерного  $\alpha$ -синуклеина с использованием трёхстадийной хроматографии. Результаты свидетельствуют о том, что начало значительной агрегации синуклеина начинается через 50 ч после смешивания образцов спинномозговой жидкости (СМЖ) с компонентами реакционной смеси. Скорость агрегации  $\alpha$ -синуклеина зависит от многих факторов, и степень очистки, является наиболее критичной. Используя последовательное сочетание ионообменной и гидрофобной хроматографии, был получен высокоочищенный целевой белок ( $\geq 97\%$  чистоты). С одной стороны, более высокая степень очистки  $\alpha$ -синуклеина увеличивает продолжительность анализа; с другой стороны, это значительно снижает фоновый шум и позволяет увеличить время инкубации, что необходимо для надежного выявления синуклеинопатий, таких как мультисистемная атрофия (МСА), которые известны своей слабой посевной активностью в анализе RT-QuIC. Дополнительные исследования болезни Альцгеймера методом PMCA указывают на возможность перекрёстного выявления патологий, не относящихся к классическим амилоидозам, что подчёркивает необходимость дальнейшего уточнения диагностических критериев и условий применения метода для идентификации амилоидных агрегатов в образцах СМЖ. Полученные результаты подтверждают, что качество белкового субстрата критически влияет на кинетику агрегации и чувствительность анализов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №23-74-00053.

## 9.29. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНАМ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ

**Павлова Е.В., Савватеева Е.Н.**

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва  
pavlova.elizaveta@phystech.edu

Общепринятый метод лечения целиакии - пожизненное соблюдение безглютеновой диеты (БГД). Тем не менее, у части пациентов, соблюдающих БГД, сохраняется атрофия ворсинок и повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника. Это влияет на характер переваривания и всасывания белков из пищи, что может вызвать выработку специфичных антител (АТ) к пищевым белкам. Целью исследования является выявление иммуноглобулинов класса А (IgA) и G (IgG) к различным альбуминам в сыворотке крови взрослых пациентов с целиакией, соблюдающих БГД.

В исследование были включены образцы сыворотки крови от взрослых пациентов с целиакией (n=27), аутоиммунным гастритом (n=30), аутоиммунными эндокринными заболеваниями (n=39), опухолями желудочно-кишечного тракта (n=21) и здоровые доноры (n=33). Гидрогелевые биочипы, содержащие различные иммобилизованные белки, в том числе бычий (БСА), свиной (ССА) и человеческий (ЧСА) альбумины, изготавливали по стандартной процедуре. Антитела классов IgA и IgG, направленные против иммобилизованных белков, выявляли с помощью ранее разработанного метода мультиплексного анализа на биочипах (Savvateeva et al, 2021, *J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms22115502>). Уровни IgA-антител к БСА подтверждали с использованием ИФА. Для выделения из образцов сыворотки крови БСА-специфичных АТ синтезировали иммуноаффинный сорбент на основе магнитных частиц.

Повышенное содержание IgA к БСА было выявлено у 22% (6/27) пациентов с целиакией и у 3% (4/123) пациентов из контрольных групп. Во всех группах были выявлены образцы, содержащие IgG в невысоких титрах к БСА и ССА. При этом АТ против альбумина человека выявлено не было. Продемонстрировано, что высокие уровни АТ к БСА могут быть причиной интерференции при проведении иммуноанализа, где используется БСА в качестве стабилизатора, белка-носителя или блокирующего агента. Таким образом, был установлен новый иммунный ответ у пациентов с целиакией, соблюдающих БГД, что подчеркивает необходимость в индивидуальных диагностических подходах (анализы без использования БСА) и дальнейшего исследования клинического значения выявленных антител.

Работа выполнена при поддержке Соглашения с Минобрнауки РФ № 075-15-2025-519 для реализации программы создания и развития центра геномных исследований мирового уровня: "Центр высокоточных генетических технологий для медицины" ИМБ РАН.

### 9.30. ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИММУНОТОКСИНА DARP-LoPE НА HER2- ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КЛЕТКИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Подoliaко В.В.<sup>1</sup>, Котельникова П.А.<sup>2,3</sup>, Согомонян А.С.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>Физический институт имени П.Н. Лебедева РАН, Москва

<sup>4</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва  
podoliako.vv@phystech.edu

Несмотря на прогресс в разработке противоопухолевых препаратов, традиционная химиотерапия сохраняет серьезные недостатки: высокую системную токсичность, обусловленную неспецифическим воздействием на пролиферирующие клетки здоровых тканей, а также развитие резистентности у опухолей. Это приводит к тяжелым побочным эффектам, ограничивающим дозу и продолжительность лечения, а следовательно, и его эффективность. Данное обстоятельство стимулирует активный поиск новых терапевтических стратегий, например использование таргетных препаратов, направленных на специфические молекулярные маркеры опухолевых клеток, а также поиск эффективных комбинаций препаратов.

Иммунотоксин DARP-LoPE - рекомбинантный белок, полученный из белка DARPin 9\_29, направленного на рецептор HER2, слитого генноинженерными методами с низкоиммуногенным фрагментом псевдомонадного экзотоксина A - LoPE, который препятствует синтезу белка в клетках млекопитающих.

В данном исследовании был выделен и очищен иммунотоксин DARP-LoPE. Была проведена оценка цитотоксического действия комбинаций иммунотоксина и противораковых препаратов на клеточные линии с различным уровнем экспрессии рецептора HER2, а также рассчитаны комбинаторные индексы. Дозозависимая синергия наблюдалась для комбинации иммунотоксина с паклитакселом, но не с цисплатином. Способность проникновения иммунотоксина и препаратов внутрь опухоли исследовали на клеточных сфероидах. Эффективность комбинации иммунотоксина и паклитаксела была проверена *in vivo* на мышцах с ксенографтными опухолями карциномы молочной железы.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 075-15-2024-536 (Онкотерапевтика и проблемы резистентности к противоопухолевым и антибактериальным препаратам).

### 9.31. ПОЛУЧЕНИЕ СЛИТЫХ С Fc-ФРАГМЕНТОМ ЛИГАНДОВ PD-L1, PD-L2, РЕЦЕПТОРА PD-1 И ЕГО МУТАНТНЫХ ФОРМ, ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МУТИРОВАННЫХ ФОРМ PD-1 В CAR-T КЛЕТКАХ

Попов П.А.<sup>1,2</sup>, Волков Д.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
popov.pa@phystech.edu

Терапия Т клетками, модифицированными химерными антигенными рецепторами (CAR-T клетки), качественно изменила лечение гематологических злокачественных новообразований. Однако в случае солидных опухолей эффективность CAR-T клеток значительно снижена, во многом благодаря микроокружению опухоли (ТМЕ), которое насыщено клетками-супрессорами и ингибирующими молекулами. Представители ТМЕ экспрессируют лиганды рецепторов иммунных контрольных точек, такие как PD-L1 и PD-L2. Они взаимодействуют с рецептором PD-1 на поверхности CAR-T клеток, что приводит их дисфункции в области опухоли. Однако полное удаление PD-1 приводит к функциональному истощению клеток, поскольку PD-1 необходим для предотвращения чрезмерной активации. Один из проектов нашей группы посвящен точечному редактированию гена рецептора PD-1, чтобы сохранить *цис*- и *транс*-регуляторные функции рецептора, но уменьшить его сродство к лигандам и, тем самым, снизить функциональную "беспомощность" CAR-T клеток в контексте ТМЕ.

Целью данной работы является получение PD-L1, PD-L2 и различных вариантов PD-1 (дикого типа и мутантных форм), слитых с Fc-фрагментом иммуноглобулинов IgG человека и мыши. После трансфекции экспрессионными векторами клеток линии НЕК293F соответствующие рекомбинантные белки будут выделены методом аффинной хроматографии. Также была проведена лентивирусная трансдукция Т-клеточной линии Jurkat. Лентивирусы содержали гены CAR19 и PD-1 (дикого типа и мутантных вариантов). На этих клетках будет исследована способность мутантных рецепторов связываться с лигандами PD-L1/PD-L2 по сравнению с PD-1 дикого типа. Клетки будут инкубировать с Fc-конъюгатами PD-L1/PD-L2, а затем с антителом к Fc-фрагменту, несущим флуоресцентную метку. Анализ взаимодействия будет проведен на проточном цитометре. Аналогичные эксперименты запланированы и для целевых опухолевых линий, экспрессирующих PD-L1 или PD-L2, с использованием вариантов PD-1-Fc. Реализуемый подход обеспечивает количественный анализ влияния отдельных точечных мутаций в PD-1 на взаимодействие с его лигандами и позволяет выявить оптимальные варианты, сохраняющие регуляторную функцию рецептора при минимизации истощения CAR-T клеток.

## 9.32. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ПАТОГЕНОВ В СОСУДАХ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЕНЕРАЦИИ ВТОРЫХ ГАРМОНИК

Портнов С.А.<sup>1,2</sup>, Шаляпин С.С.<sup>1,2</sup>, Богородский А.О.<sup>3</sup>, Борщевский В.И.<sup>3</sup>, Шевченко М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва

<sup>3</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
mancitytop@mail.ru

Проникновение спор грибов, попадающих в организм воздушным путем, а затем в системный кровоток может привести к развитию сепсиса и летальному исходу. Оценка способности патогенов проникать в сосуды легких является важным вопросом.

Цель работы - детекция спор грибов в сосудах лёгкого мыши с помощью разработанного нами ранее метода визуализации сосудов при помощи генерации вторых гармоник (ГВГ).

В качестве модельного патогена использовали конидии гриба *Aspergillus fumigatus* диаметром 3 мкм, конъюгированные с AlexaFluor594, ингалированные мышам за 48 часов до эвтаназии. Лёгкие мышей, окрашивали стрептавидином, конъюгированным с AlexaFluor488 и подвергали оптическому просветлению. Изображения получали с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа ZeissLSM780 с лазером 1030 нм. Для разделения изображения на спектры ГВГ и AlexaFluor488 использовали программное обеспечение Zen. Построение поверхностей, масок и спотов проводили в программном обеспечении Imaris.

Поверхность, построенную на основе изображения в канале ГВГ, разбивали на сегменты и классифицировали на дыхательные пути и сосуды с помощью фильтра интенсивности в канале AlexaFluor488. На основе поверхности сосудов строили маску. Споры гриба были построены в виде спотов. При помощи фильтра интенсивности флуоресценции в канале маски сосуда конидии были классифицированы как находящиеся внутри и вне сосуда. Детальный анализ не выявил конидий, находящихся внутри кровеносных сосудов.

Таким образом, при помощи метода визуализации сосудов с использованием ГВГ, конидий в крупных сосудах, ассоциированных с бронхами мыши, обнаружено не было.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00081, <https://rscf.ru/project/25-25-00081/>.

### 9.33. МЕТАЛЛ-ЗАВИСИМАЯ ДЕГРАДАЦИЯ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР В ПРИСУТСТВИИ ФОСФАТ-ИОНОВ

Похорукоев Д.А.<sup>1,2</sup>, Гамбург Е.В.<sup>1,2</sup>, Грязнова О.Ю.<sup>1,2</sup>, Деев С.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва  
danila.pokhorukov@protonmail.com

Металл-органические каркасные структуры (МОКС) - класс гибридных материалов, состоящих из металлических кластеров, координированных органическими лигандами в высокоупорядоченные пористые решетки. Высокая удельная площадь поверхности позволяет МОКС инкапсулировать широкий спектр молекул, что привлекло значительное внимание как в сфере очистки окружающей среды, так и в области доставки лекарственных препаратов.

Ключевой особенностью применения МОКС является их относительно низкая стабильность в биологических условиях, которая может быть использована для обеспечения контролируемого высвобождения терапевтической нагрузки, но является сильным ограничением долгосрочной функциональности наночастиц [1]. Несмотря на большое количество исследований в области доставки лекарств и *in vivo* визуализации, не существует работ, представляющих систематическое понимание связи кинетики разложения МОКС с их структурой.

Для исследования механизма биодegradации в данной работе была создана сравнительная библиотека МОКС, включающая ряд различных металлов, линкеров и кристаллических структур. В частности, были синтезированы МОКС на основе Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Zr, Ce, V и, с помощью методов рентгеновской кристаллографии и инфракрасной Фурье-спектроскопии было исследовано изменение их кристалличности и химического состава в деионизированной воде и фосфатно-солевом буфере.

Было продемонстрировано, что основным фактором, определяющим путь биодegradации, является ион металла, включенного в структуру, в то время как кристаллическая решетка играла лишь второстепенную роль. Понимание данного обстоятельства представляет большой интерес в контексте проектирования МОКС для биомедицинских применений.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2024-536.

#### *Литература*

1. Feng, L. et al. (2020). Destruction of Metal-Organic Frameworks: positive and negative aspects of stability and lability. *Chemical Reviews*, 120(23), 13087-13133. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00722>.

### 9.34. АНАЛИЗ ПРЕДСТАВЛЕННОСТИ АНТИГЕНА ОПУХОЛЬСПЕЦИФИЧНОГО АНТИТЕЛА ВЗ.4 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

*Проценко С.В.<sup>1,2</sup>, Файзуллина Э.А.<sup>1</sup>, Серова О.В.<sup>1</sup>, Мокрушина Ю.А.<sup>1</sup>,  
Смирнов И.В.<sup>1</sup>, Габиров А.Г.<sup>1</sup>, Терехов С.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

stvprotsenko@yandex.ru

Ранее в лаборатории были проведены исследования репертуара опухолев-инфильтрующих В-лимфоцитов. Из образца ткани пациента с раком восходящей кишки с использованием микрофлюидных технологий были получены библиотеки нативных репертуаров антител. Используя дрожжевой дисплей, путём нескольких раундов отборов и последующего секвенирования, из репертуара выделили антитело ВЗ.4, антигеном которого является конформационный эпитоп интегрина  $\alpha 3\beta 1$ . Оверэкспрессия интегрина  $\alpha 3\beta 1$  идентифицируется в опухолях мозга, лёгких, кишечника, яичников, молочных желёз и карциномах простаты, желудка, меланомах. Для детальной оценки представленности антигена антитела ВЗ.4 был разработан комплексный подход, основанный на использовании методов проточной цитофлуориметрии и иммуногистохимии. Было показано, что оверэкспрессия антигена антитела ВЗ.4 детектируется на поверхности опухолевых клеток 47% пациентов, в отличие от нормальных клеток прилежащих тканей пациентов. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что антитело ВЗ.4 может быть ассоциировано с патологической конформацией интегрина  $\alpha 3\beta 1$ , возникающей в опухолевых клетках. В дальнейшем полученное антитело может быть использовано для создания таргетных иммунотерапевтических агентов для терапии опухолей, оверэкспрессирующих интегрин  $\alpha 3\beta 1$ .

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, грант № 23-44-00043.

## 9.35. NONO - ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ

*Резекина А.И., Мазур Д.В., Антипова Н.В.*

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
anastasiar03@gmail.com

Глиобластома (GBM) - злокачественная опухоль головного мозга у взрослых. Для её клеток характерно повышенное образование активных форм кислорода и, соответственно, им необходима интенсивная работа систем защиты от окислительного стресса. Часто в этом задействован белок NONO, в норме он играет важную роль в жизни клеток, так как регулирует гены, участвующие в пролиферации, апоптозе, миграции, репарации ДНК и многих других процессах. Однако при повышенной экспрессии, которая характерна клеткам GBM и ассоциируется с низкой выживаемостью пациентов, он обеспечивает усиленную защиту от окислительного стресса. Нокдаун NONO нарушает рост и окислительно-восстановительный гомеостаз опухоли, что делает ауранофин, препарат, который является потенциальным ингибитором NONO, многообещающим кандидатом для борьбы с GBM.

**Цель работы.** Исследовать, как снижение экспрессии NONO влияет на чувствительность клеток глиобластомы к цитотоксическому действию ауранофина.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на клеточных линиях U87MG, T98G и U251MG. Чувствительность опухолевых клеток к воздействию ауранофина оценивали методом резазуринового теста. При помощи ПЦР-РВ и вестерн-блота следили за изменением экспрессии генов на уровне мРНК и белков соответственно.

**Результаты.** Эксперименты показали следующую корреляцию: чем выше была нативная экспрессия NONO в клеточной линии, тем устойчивее были клетки GBM к воздействию ауранофина. При снижении экспрессии NONO получилось, что в зависимости от времени культивирования в новых условиях клетки GBM демонстрировали разную чувствительность к ауранофину.

**Выводы.** Уровень NONO важен в вопросе устойчивости клеток глиобластомы к ауранофину. Чем выше нативная экспрессия гена, тем слабее выражено действие ауранофина. Однако снижение количества NONO меняет чувствительность клеток к химиотерапевтическому препарату.

Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 24-15-00097.

### 9.36. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АЛЬБУМИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА НА ЦИРКУЛЯЦИЮ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ

Серова Е.В., Шрамова Е.И., Деев С.М., Прошкина Г.М.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
bykatr@gmail.com

Для высокоэффективной оценки новых противораковых препаратов в доклинических исследованиях нужны мощные диагностические и скрининговые инструменты, позволяющие оценить отклик опухоли на лечение и обнаружить отдаленные метастазы различной локализации. Одним из таких инструментов является метод биовизуализации, позволяющий на животных моделях неинвазивно и в режиме реального времени отслеживать динамику роста не только первичного опухолевого узла, но и контролировать появление отдаленных метастазов.

В ходе работы для задач прижизненного биоимиджинга карцином, которые характеризуются суперэкспрессией опухоль-ассоциированного антигена HER2 (тирозинкиназный рецептор 2 типа семейства рецепторов эпидермального фактора роста человека), получены флуоресцирующие в дальнекрасном диапазоне липосомы, внешняя поверхность которых модифицирована HER2-специфичными модулями DARP<sub>in</sub> (англ. Designed Ankyrin Repeat Protein) или DARP-ABD. Белок DARP-ABD представляет собой генетический гибрид DARP<sub>in</sub> 9-29 и альбумин-связывающего домена бактериального белка *Staphylococcus aureus*. ABD-домен в структуре белка индуцирует эффективное связывание с сывороточным альбумином, что приводит к увеличению времени циркуляции в кровотоке.

Методом проточной цитометрии установлено, что полученные липосомы (DARP-Lip и DARP-ABD-Lip) обладают способностью взаимодействовать с целевым антигеном *in vitro*. Измерения размера и заряда липосом, выполненные с помощью Z-sizer, позволяют утверждать, что липосомы обладают отрицательным  $\xi$ -потенциалом (-37 мВ) и характеризуются средним размером 150 нм.

Изучение биораспределения флуоресцентных адресных липосом на мышах линии Balb/c с привитыми сингенными HER2-положительными опухолями позволяет сделать вывод о том, что наличие ABD-домена в составе адресного модуля увеличивает соотношение сигнала "опухоль-фон".

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 24-14-00088 "Таргетированные флуоресцентные липосомы как система для неинвазивной оптической детекции первичных опухолей и удаленных метастазов HER2/ErCAM-положительных карцином".

### 9.37. СОЗДАНИЕ ДЕПО-ФОРМЫ И ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ГИДРОФОБНЫХ 5'- НОРКАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОЗИДОВ

*Сохранева В.А.<sup>1</sup>, Животова Ю.С.<sup>1,2</sup>, Матюгина Е.С.<sup>1</sup>, Хандажинская А.Л.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный  
исследовательский университет), Долгопрудный  
sokhraneva.v@mail.ru

Модифицированные нуклеозиды обладают широким спектром биологической активности; они используются в лечении различных заболеваний уже много десятилетий, однако в связи с появлением новых возбудителей и развитием резистентности к существующим препаратам интерес к новым аналогам не угасает.

В последние годы представления о возможных мишенях и механизмах действия аналогов нуклеозидов значительно расширились. Появились новые группы гидрофобных производных, обладающих высокой активностью в отношении различных патогенов. Существует необходимость в решении проблем, связанных с растворимостью и биодоступностью новых производных. В частности, синтезированы 5'-норкарбоциклические нуклеозиды с модифицированным урациловым основанием, показавшие высокую противовирусную, противоопухолевую и противотуберкулёзную активность, для повышения терапевтического потенциала которых требуется повышение растворимости.

Целью данной работы был синтез водорастворимых депо-форм и получение наночастиц на основе PLGA с включением 5'-норкарбоциклических нуклеозидов, в частности  $(\pm)$ -1-[4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил]-5-тетрадеценилурацила,  $(\pm)$ -1-(4'-ацетоксициклопент-1'-ил)-5-додецилоксиметилурацила и др., синтезированных по ранее опубликованным методикам. Полученные наночастицы обладают заданными свойствами и проходят биологические испытания.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Проект номер 23-64-10018).

### 9.38. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ СКАФФОЛДОВ *IN SITU* В ХОДЕ РЕАКЦИЙ, АКТИВИРУЕМЫХ КРАСНЫМ СВЕТОМ, ПРИ УЧАСТИИ ФТАЛОЦИАНИНАТОВ ФОСФОРА(V) В КАЧЕСТВЕ ФОТОИНИЦИАТОРОВ

Сочилдина А.В.<sup>1,2,3</sup>, Кузьева В.И.<sup>2</sup>, Савельев А.Г.<sup>3</sup>, Простякова А.И.<sup>1</sup>, Генералова А.Н.<sup>1</sup>, Горшков Е.В.<sup>2,4,5</sup>, Сафонова Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва

<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва

<sup>4</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва

<sup>5</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, Москва  
ddraig@yandex.ru

Разработка новых методов получения гидрогелевых скаффолдов продолжает оставаться актуальной задачей для тканевой инженерии. Перспективным является формирование скаффолдов из полимерных растворов непосредственно внутри организма, *in situ*, поскольку такой подход не требует дополнительных стадий подготовки; также такие гели будут повторять топологию повреждённых или удалённых тканей организма. Одним из способов формирования является использование фоточувствительных полимеров, способных к отверждению при облучении светом.

Чаще всего для активации реакции фотосшивки полимеров используют специальные фотоинициаторы, генерирующие радикалы под действием света определённой длины волны. Самыми распространёнными являются фотоинициаторы I типа, активируемые УФ светом. Однако для формирования гидрогелевых скаффолдов *in situ* предпочтительным является использование видимого света в окне прозрачности тканей. В данной работе в качестве таких фотоинициаторов использовали синтезированные фталоцианинаты фосфора(V) с различными заместителями, как в макроцикле, так и в аксиальных положениях. Данный класс соединений может выступать как фотоинициатор II типа, то есть для наиболее эффективной генерации радикалов под действием красного света, обладающего меньшей энергией по сравнению с УФ светом, необходимо присутствие дополнительных соединений - соинициаторов. В ходе работы были разработаны фотоинициаторные системы на основе фталоцианинатов фосфора(V), содержащие различные соинициаторы, и была проведена оценка степени сшивки и физических свойств образованных гидрогелей из фоточувствительного производного гиалуроновой кислоты, содержащего метакрилатные группы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 24-73-10192.

### 9.39. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ МОДУЛЯТОРА СПЛАЙСИНГА пре-мРНК ПЛАДИЕНОЛИДА Б НА МОДЕЛИ РЕЗИСТЕНТНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ

*Стекольников А.А.<sup>1</sup>, Свирина Е.А.<sup>1</sup>, Лукина М.М.<sup>1</sup>, Ануфриева К.С.<sup>1</sup>, Гончаров А.О.<sup>1</sup>, Смирнов И.П.<sup>1</sup>, Лагарькова М.А.<sup>1</sup>, Говорун В.М.<sup>3</sup>, Арапиди Г.П.<sup>1,2</sup>, Шендер В.О.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина  
ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>3</sup>НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва  
polinastekolnikova@yandex.ru

Несмотря на прогресс в противоопухолевой терапии рак яичников остается одной из самых агрессивных форм онкологических заболеваний. На настоящий момент в терапии данного заболевания используются препараты платиновой группы, воздействие которых приводит к повреждению ДНК, однако во многих случаях эффективность лечения значительно снижается из-за развития резистентности. Поэтому разработка новых стратегий лечения и совершенствование современных подходов являются актуальной областью для исследований.

Так, нашей группой было показано, что предынкубация клеток с модулятором сплайсинга пре-мРНК пладиенолидом Б повышает чувствительность клеток аденокарциномы яичников SKOV3 к ДНК-повреждающим препаратам. Далее путем инкубации с пладиенолидом Б, концентрации которого постепенно повышали от значения IC10=0,5 нМ до значения IC50=12 нМ, была создана резистентная к данному препарату клеточная линия SKOV3. Спустя четыре месяца наблюдали возрастание значения IC50 в 10 раз, что подтвердило развитие устойчивости клеток, при этом повышенная чувствительность к ДНК-повреждающим препаратам сохранилась.

С целью выяснения компенсаторных путей, активирующихся в резистентных клетках, был проведен протеомный и фосфотеомный анализ чувствительных и устойчивых к пладиенолиду Б клеток SKOV3. По сравнению с чувствительными у резистентных клеток наблюдается снижение представленности ферментов гликолиза, сопровождающееся увеличением представленности ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), обеспечивающих протекание части реакций ЦТК в обратном направлении, что может компенсировать угнетение гликолиза, восполняя пул интермедиатов ЦТК через аминокислоты. Фосфотеомный анализ указывает на гиперактивацию mTOR-сигналинга, повышающего трансляцию циклина D, что в совокупности с повышением фосфорилирования мишеней циклин-зависимых киназ CDK2 и CDK4 свидетельствует о прогрессии клеточного цикла через G1-фазу, арест в которой характерен для пладиенолида Б.

Работа поддержана грантом РФФ №25-15-00520.

#### 9.40. ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ И ЭФИРОВ БЕКСАРОТЕНА

Терновая Н.Д.<sup>1</sup>, Зотов И.Э.<sup>1</sup>, Коваленко Л.В.<sup>1</sup>, Ощепков М.С.<sup>1</sup>, Акимов М.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
hope.latrom@gmail.com

Бексаротен - синтетический лекарственный препарат, являющийся структурным аналогом ретиноевой кислоты. Механизм его действия заключается во взаимодействии с ядерными ретиноидными X-рецепторами (RXR). На данный момент основная область его применения - терапия кожной Т-клеточной лимфомы, но ведутся исследования по использованию препарата для лечения других онкологических и нейродегенеративных заболеваниях. Модификации структуры ретиноидов, полученные путём функционализации карбоксильных групп другими биологически активными веществами, демонстрируют ярко выраженную антипролиферативную активность и могут обладать другими видами биологической активности [1] и потому представляют интерес создание и изучение их новых аналогов. Целью работы был синтез и оценка противораковой активности N- и O-ацилированных бексаротеном эфиров аминокислот, ванилиламина, диметилэтанолламина, холина, N-2-гидроксиэтилморфолина.

Для оценки цитотоксической активности данных соединений были использованы человеческие опухолевые линии рака молочной железы MDA-MB-231, глиобластомы U-87 MG, рака поджелудочной железы Panc1. После добавления веществ инкубация клеток проводилась 72 часа. Жизнеспособность клеток определялась посредством ресазуринового теста.

Была оценена цитотоксическая активность 8 соединений данного класса. Для амидного производного бексаротена с метиловым эфиром  $\gamma$ -аминоасляной кислоты, была обнаружена антипролиферативная активность с  $EC_{50}$  порядка 4 мкМ на клетках человеческой опухолевой линии глиобластомы U-87 MG. Остальные соединения показали противораковую активность на данных линиях с  $EC_{50}$  более 13,0 мкМ. Немодифицированный бексаротен антипролиферативную активность на данных раковых линиях не проявляет.

Полученные данные по расширению спектра лекарственных свойств синтетических ретиноидов путем функционализации карбоксильной группы бексаротена демонстрируют перспективность дальнейшего изучения противораковой активности этого класса биоактивных соединений.

##### *Литература*

1. Коваленко Л.В., Поливанова А.Г., Ильин А.П., Соловьева И.Н., Горбачева Е.И., Ощепков М.С. Лекарственные перспективы ретиноидов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. № 12 (4). С. 54-62.

## 9.41. ВЛИЯНИЕ HDACi НА ЭКСПРЕССИЮ ГАНГЛИОЗИДА GD2 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

*Титов М.М.<sup>1</sup>, Свирищевская Е.В.<sup>1</sup>, Калиновский Д.В.<sup>1</sup>, Холоденко И.В.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>1</sup>, Холоденко Р.В.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва

<sup>3</sup>ООО "Реал Таргет", Москва

math.titov@yandex.ru

Модификация гистонов ацетилированием, контролируемая гистондеацетилазами (HDAC), играет важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов. Ингибиторы HDAC (HDACi) показали противоопухолевую активность за счет разных механизмов, в том числе за счет способности повышать экспрессию ряда поверхностных опухолевых маркеров, включая ганглиозид GD2, что приводит к усилению эффективности таргетной терапии. В нескольких работах было показано, что общий HDACi, вориностат, повышал экспрессию GD2 в клетках нейробластомы. Нет данных о влиянии HDACi на уровень экспрессии GD2 на клетках других GD2-позитивных типов рака.

Целью данной работы был анализ влияния нескольких HDACi: вориностата, панобиностата, белиностата, прациностата и ромидеписина - на экспрессию ганглиозидов GD2 на поверхности опухолевых клеток мышечных меланом B16 и B78-D14, а также человеческих глиом T98g, U87-MG и 1321N1. Также целью работы была сравнительная оценка цитотоксических эффектов препаратов таргетной GD2-направленной терапии на интактные опухолевые клетки и клетки, подвергшиеся воздействию HDACi.

Для проведения экспериментов на клеточных линиях была подобрана концентрация каждого ингибитора, которая снижала жизнеспособность клеток не более чем на 25%. Клетки меланом и глиом инкубировали с ингибиторами 3 дня, после чего определяли уровень экспрессии GD2 с использованием анти-GD2 mAb в цитофлуориметрическом анализе. Было показано, что HDACi повышают уровень GD2 в 1,2 -2,3 раза в зависимости от ингибитора и типа клеточной линии. С целью определения возможного изменения чувствительности к анти-GD2 ADC клеточных линий под действием HDACi были поставлены МТТ-тесты, в которых было проведено сравнение цитотоксических эффектов конъюгатов на интактных клетках, и клетках, инкубированных с HDACi. Несмотря на значительное повышение уровня GD2 под действием HDACi, в МТТ-тестах их добавление к клеткам выбранных линий не приводило к снижению жизнеспособности по сравнению с инкубацией только с ADC.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 23-14-00277.

## 9.42. ОПТИМИЗАЦИЯ БИОЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО КАСКАДА ВЫСШИХ ГРИБОВ ДЛЯ БИОИМИДЖИНГА В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Фадеева А.А.<sup>1</sup>, Барыкин А.Д.<sup>1,2</sup>, Чепурных Т.В.<sup>1</sup>, Гороховатский А.Ю.<sup>1</sup>,  
Мышкина Н.М.<sup>1</sup>, Ямпольский И.В.<sup>1</sup>, Осипова З.М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
nefi.nf99@gmail.com

Биолюминесценция - способность живых организмов излучать свет в видимом диапазоне. Ранее в нашей лаборатории был изучен механизм биолюминесценции высших грибов, было установлено, что в клетках грибов биосинтез люциферина - 3-гидроксигиспидина - начинается с кофейной кислоты, которая при катализе ферментом гиспидинсинтазой трансформируется в гиспидин. После этого происходит гидроксилирование гиспидина при катализе гиспидин 3 гидроксилазой с образованием люциферина с его последующим окислением кислородом при катализе ферментом люциферазой, которое сопровождается испусканием света [1]. Биолюминесцентные репортеры находят применение в биоимиджинге благодаря непревзойденной чувствительности, высоким соотношениям сигнал-шум и отсутствию необходимости во внешнем источнике света [2]. Однако для разработки чувствительных методов биоимиджинга в целых организмах и глубоких тканях требуются более яркие системы со смещённой в красную область спектра люминесценцией [3].

Оптимизация биолюминесцентной системы высших грибов, с одной стороны, проводилась с помощью получения новых аналогов люциферина и гиспидина, и, с другой стороны, был проведён подбор оптимальных ферментов для тестирования возможности их взаимодействия с полученными аналогами. В первую очередь, были отобраны самые яркие пары комбинаций аналог люциферина - люцифераза, где использовались люциферазы из нескольких видов высших грибов. Затем аналогичный отбор был проведён для аналогов гиспидина и гиспидин-3-гидроксилаз из различных видов грибов. Проведённая в ходе данной работы оптимизация, а именно выявление наиболее ярких комбинаций ферментов с новыми аналогами, позволит в дальнейшем применить биолюминесцентную систему высших грибов для разработки улучшенных биолюминесцентных инструментов для биоимиджинга, а также в перспективе позволит создать автономные системы, не требующие внешнего добавления субстрата.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-74-10105 (<https://rscf.ru/project/24-74-10105/>).

*Литература*

1. Kaskova Z. M., Dörr F. A., Petushkov V. N., Purto K. V., Tsarkova A. S. et al., *Sci. Adv.* 2017, 3, e1602847.
2. Kaskova Z. M., Tsarkova A. S., Yampolsky I. V., *Chem. Soc. Rev.* 2016, 45, 6048-6077.
3. Townsend K. M. and Prescher J. A., *Neurophotonics*, 2024, 11, 024204.

### 9.43. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ PSCA-CAR-NK-КЛЕТОК В 3D-КУЛЬТУРАХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ АНТИГЕНА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРОСТАТЫ PSCA

Фоменко А.Н.<sup>1,2</sup>, Величинский Р.А.<sup>1</sup>, Коваленко Е.И.<sup>1</sup>, Вавилова Ю.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

alexandra.fmnko@gmail.com

Успех NK-клеточной терапии солидных опухолей с применением химерного рецептора антигена (CAR) во многом зависит от уровня экспрессии таргетного антигена. Известно, что антиген стволовых клеток простаты (PSCA) сверхэкспрессирован на клетках рака простаты и поджелудочной железы. 3D-культуры клеток моделируют строение опухолей *in vivo*. Маркер лизосомальной дегрануляции CD107a (LAMP-1) позволяет оценивать цитолитический потенциал NK-клеток в отношении опухолевых клеток-мишеней.

Цель работы - оценить цитолитический потенциал PSCA-CAR-NK-клеток в отношении 3D-культур опухолей с различной экспрессией PSCA.

В ходе работы получены 3D-культуры из модифицированных вектором, содержащим гены PSCA и флуоресцентного белка-репортера tdTomato, клеток-мишеней линии НЕК-293Т, высокоэкспрессирующих (НЕК-PSCA<sup>high</sup>) и низкоэкспрессирующих (НЕК-PSCA<sup>low</sup>) PSCA или клеток линии аденокарциномы поджелудочной железы ВхРС-3, экспрессирующих PSCA нативно. NK-клетки, выделенные из крови здоровых доноров, активированные, трансдуцированные геном, несущим PSCA-CAR, добавлялись к 3D-культурам в соотношении 1:1 и инкубировались в течение 24 часов. Методом проточной цитометрии измерялся уровень дегрануляции NK-клеток по экспрессии CD107a. CAR-позитивные и CAR-негативные клетки различались гейтированием по наличию белка GFP.

Эффективность трансдукции PSCA-CAR-NK-клеток достигала 33%. Доля CD107a<sup>+</sup> среди CAR-позитивных NK-клеток была выше по сравнению с CAR-негативными после инкубации с 3D-культурами линии НЕК-PSCA<sup>high</sup>, а также, в зависимости от донора, выше или на таком же уровне после инкубации с 3D-культурами линий НЕК-PSCA<sup>low</sup> и ВхРС-3.

Таким образом, было показано, что PSCA-CAR-NK-клетки обладают повышенным цитолитическим потенциалом в отношении 3D-культур опухолевых клеток, высокоэкспрессирующих PSCA, что потенциально позволяет обеспечить эффективность терапии при сохранении безопасности для неопухолевых тканей.

#### 9.44. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ

Хаджинова Е.<sup>1</sup>, Мохина М.А.<sup>1</sup>, Котельникова П.А.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
khadginova.e@phystech.edu

Злокачественные опухоли являются одной из доминирующих причин смертности во всём мире, что обусловлено их способностью к неконтролируемому росту, инвазии и формированию лекарственной резистентности. Ежегодно более 20 миллионов человек получают новый диагноз рака, а около 10 миллионов умирают от этого заболевания [1]. Высокая гетерогенность опухолевых клеток, сложное микроокружение и трудности подбора терапии делают онкологические заболевания одной из наиболее сложных задач современной биомедицины.

Одним из перспективных инструментов моделирования опухолевого процесса *in vitro* являются трёхмерные клеточные культуры - сфероиды. В отличие от двумерных, они точнее воспроизводят структуру опухоли и её микроокружение, включая межклеточные взаимодействия, градиенты кислорода, питательных веществ и наличие гипоксического ядра. Поэтому сфероиды - удобная модель для оценки противоопухолевых препаратов и изучения клеточного роста.

В рамках данной работы были получены сфероиды клеточных линий опухолей молочной железы и яичника, на которых исследовалось действие противораковых препаратов. Для оценки жизнеспособности клеток проведено сравнение различных методов: флуоресцентного окрашивания, колориметрических тестов, проточной цитометрии и анализа микрофотографий сфероидов.

Исследование выявило преимущества и ограничения методов оценки жизнеспособности сфероидов и подтвердило эффективность комбинированного подхода, включающего флуоресцентные, колориметрические и автоматизированные методы. Такой подход повышает точность, воспроизводимость и объективность анализа, что способствует оптимизации оценки противоопухолевых препаратов.

*Литература*

1. Jokhadze, N., Das, A., & Dizon, D. S. (2024). Global cancer statistics: A healthy population relies on population health. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3).

## 9.45. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ВНУТРИОПУХОЛЕВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И УДЕРЖАНИЕ НАНОЧАСТИЦ

*Чадина Н.А.<sup>1</sup>, Бородулина Д.А.<sup>1</sup>, Котельникова П.А.<sup>2</sup>, Деев С.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
chadina.na@phystech.edu

Локальная доставка противоопухолевых препаратов представляет собой перспективное направление в современной онкологии. Ярким примером успешной реализации данного подхода является неорганический нанопрепарат NBTXR3 (Nanobiotix) - единственный одобренный для клинического применения радиосенсибилизатор, использование которого предусматривает интратуморальное введение с последующей лучевой терапией. Ключевое преимущество локального введения заключается в возможности избежать системных побочных эффектов и существенно увеличить локальную дозу препарата в опухолевом очаге. Однако эффективность данного подхода ограничена рядом факторов, связанных с поведением наночастиц в опухолевой ткани, таких как неравномерное распределение по объему опухоли и наличие физиологических барьеров. Также существенной проблемой является недостаточное удержание введенного препарата, который быстро выводится из опухоли через лимфатическую систему и кровоток или мигрирует в окружающие ткани. Важным инструментом модификации наночастиц выступает полимерное покрытие. Нанесение на поверхность биосовместимых полимеров, таких как полиэтиленгликоль (ПЭГ), создает стерический барьер, предотвращающий агрегацию частиц, повышающий их стабильность и уменьшающий распознавание наночастиц мононуклеарной фагоцитарной системой. Таким образом, оптимизация состава полимерной оболочки позволяет регулировать поведение наночастиц в опухолевой ткани.

В работе было исследовано влияние физико-химических свойств наночастиц с разными покрытиями на распределение в опухоли и связывание с раковыми и стромальными клетками. В качестве модельных объектов использовали золотые и серебряные наночастицы с нанесенными полимерными оболочками, таких как ПЭГ, поливинилпирролидон (ПВП) и др.

Комплексная характеристика полученных НЧ проведена методами динамического светорассеяния (DLS) для определения гидродинамического диаметра, а также электрофоретического светорассеяния для измерения  $\zeta$ -потенциала. Оценили распределение НЧ с различными покрытиями в подкожных опухолях мышей прижизненно с помощью компьютерной томографии, а удержание НЧ в опухоли определили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS). Кроме того, с помощью ICP-MS количественно определили связывание НЧ с раковыми и стромальными клетками.

#### 9.46. ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ КОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ АДРЕСНЫХ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ И СИНТЕТИЧЕСКИХ

*Чистяков А.Д.<sup>1</sup>, Пахомов А.А.<sup>2</sup>, Мартынов В.И.<sup>2</sup>, Фролова А.Ю.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
artemchistyakovdm@gmail.com

Прорыв в области адресной терапии онкологических заболеваний был достигнут благодаря разработке сложных молекулярных структур, обладающих комплексным действием. В частности, применение конъюгатов антител (АТ) с синтетическими цитотоксинами, использование которых в свободном виде ограничено из-за значительных побочных эффектов или их ограниченной растворимости при физиологических условиях, привело к увеличению эффективности противоопухолевой терапии. Новые возможности в данной области стали доступны с появлением класса белков DARPin (Designed Ankyrin Repeat Protein), обладающих сопоставимой или превосходящей эффективностью нацеливания по сравнению с АТ, компактностью, чрезвычайной стабильностью, а также хорошо сочетаемых с другими белковыми модулями. Целями данной работы являлись изучение и оценка перспективности сочетания белков DARPin, а также гибридных конструкций на их основе, с различными синтетическими молекулами для разработки новых адресных противоопухолевых агентов в дальнейшем. Была получена панель адресных белковых молекул на основе белков DARPin и проведена их конъюгация с синтетическими флуоресцентными метками в форме NHS-эфиров: водорастворимой AlexaFluor488 и гидрофобной BODIPY-FL. Было обнаружено негативное влияние синтетических нагрузок на выход целевых продуктов в зависимости от степени мечения, особенно в случае гидрофобной метки. Установлено, что мечение белка DARPin (~17 кДа), одной молекулой гидрофобного красителя BODIPY-FL приводило к его полному осаждению и нулевому выходу целевого продукта, чего не наблюдалось в случае AlexaFluor488. Было показано, что выход конъюгатов при одинаковых условиях мечения зависел от размера белковой молекулы. Для белков с молекулярной массой ~40 и 50 кДа оптимальная степень мечения меткой BODIPY-FL составляла соотношение 1:2. Также было обнаружено, что увеличение степени мечения отдельных белковых молекул приводило к уменьшению времени жизни флуоресценции в случае обоих используемых синтетических красителей. Полученные результаты позволят дополнить существующие знания о свойствах адресных конъюгатов на основе белков DARPin и синтетических нагрузок, а также определить верные стратегии их сочетания.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-74-00114.

## СЕКЦИЯ 10

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ГРИБКОВЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ АНТИБИОТИКОВ

## 10.1. ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДАЗОЛА

Акжигитов М.А., Хандажинская А.Л., Кочетков С.Н., Матюгина Е.С.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва  
max.akzhigitov2@mail.ru

Индазол, также называемый бензопиразолом, является бициклической конденсированной кольцевой системой пиразола и бензольного кольца. Индазольный фрагмент входит в состав многих биологически активных соединений, обладающих противоопухолевыми, противогрибковыми, противовоспалительными, анти-бактериальными, анти-ВИЧ и др. свойствами. Ранее было показано, что антибактериальными свойствами обладают индазол сульфаниламиды, производные изониазида, несущие индазольный фрагмент, 3-метил-1-Н-индазолы. N-(1Н-индазол-6-ил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонамид подавлял рост микобактерий с MIC 2 мМ. Производное изониазида, содержащее 2Н-индазольный фрагмент, ингибировало *M. tuberculosis* с MIC 0,11 мМ (MIC для изониазида 0,36 мМ).

Несмотря на возрастающую тенденцию применения иммунотерапии, радио- и биологической терапии при лечении заболеваний разной этиологии, химиотерапия остается основой современной медицинской практики. Тем не менее, широкий спектр препаратов химической природы ограничен узким терапевтическим индексом, низкой селективностью и развитием резистентности. В связи с этим разработка новых химиотерапевтических препаратов с высокой эффективностью и низкой токсичностью по-прежнему крайне необходим.

В данной работе представлен дизайн и синтез новых производных индазола. 5-(5'-пиримидинил)-1Н-индазол был синтезирован по реакции Сузуки с выходом 27%. Далее, по реакции конденсации Форбрюггена присоединяли (2-ацетоксиэтокси)метил ацетат. Далее, удаляли с полученного соединения ацетильную защитную группу реакцией с  $K_2CO_3$  в метаноле.

Ранее, 5-(5'-пиримидинил)-1Н-индазол показал способность подавлять рост микобактерий туберкулеза с MIC 40 мкг/мл. Полученные замещенные производные были переданы для изучения противотуберкулезной и противобактериальной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Проект № 25-14-00305).

## 10.2. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ДЛЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Александров К.А., Тимотиевич Е.Д., Ковчина В.И., Юмашев К.В., Попова М.В., Шиловский И.П.

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва  
aleksandrov.kostia2013@yandex.ru

**Введение.** К числу наиболее распространённых возбудителей респираторных инфекций относятся респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и риновирус (РВ). Также они являются значимыми триггерами хронических заболеваний, в частности, бронхиальной астмы. Отсутствие широкодоступных вакцин и высокая вариабельность этих вирусов создают необходимость разработки новых эффективных средств терапии. Создание препаратов на основе малых интерферирующих РНК (миРНК), специфически подавляющих репликацию вирусов посредством РНК-интерференции, открывает новые возможности для терапии. Ранее нашим коллективом были разработаны молекулы миРНК, направленные против жизненно важных генов РСВ и РВ.

**Цель исследования.** Оценить противовирусную активность молекул миРНК *in vitro*.

**Материалы и методы.** Изучение антивирусной активности синтезированных вариантов миРНК проводили по оценке уменьшения вирусной нагрузки на клеточной модели репликации соответствующего вируса. Молекулы миРНК доставляли в клетки при помощи коммерческого трансфекционного реагента. Антивирусную активность молекул определяли методом титрования по Риду и Менчу на монослое чувствительных клеток (для РСВ - МА-104, для РВ - Hela Ohio). Титр вируса рассчитывали методом Спирмена-Кербера. Данные титрования были подтверждены количественной оценкой копий вирусной РНК в клетках.

**Результаты.** В результате тестирования молекул миРНК против РСВ было установлено, что 2 варианта (siN-745 - против гена *n* и siP4 - против гена *p*) обладают наиболее выраженным антивирусным эффектом, снижая титр вируса более чем в 10 раз. При этом одновременное использование двух вариантов миРНК обеспечивает более выраженный противовирусный эффект, снижая репликацию вируса почти в 100 раз. Наибольшим антивирусным эффектом против РВ обладает вариант: siRV-5UTR-4-3. Согласно данным, полученным методом титрования супернатантов, данная молекула миРНК снижает вирусную нагрузку в 7 раз, что подтверждается количественной ПЦР.

**Заключение.** Выявлены варианты молекул миРНК, способные эффективно подавлять репликацию респираторных вирусов (РСВ и РВ) в клетках млекопитающих. В дальнейшем будет осуществлён выбор пептидного носителя для молекул миРНК и изучена биологическая активность молекул на модели инфекции у мышей.

### 10.3. ДЕЙСТВИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЕВЕИН-ПОДОБНОГО ПЕПТИДА mAc-AMP2 ПРОТИВ ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*

Герасимова А.А.<sup>1,2</sup>, Финкина Е.И.<sup>1</sup>, Богданов И.В.<sup>1</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва  
finkina@mail.ru

Микозы становятся всё более серьезной проблемой для здравоохранения из-за растущей устойчивости патогенных штаммов возбудителей к существующим противогрибковым препаратам. Поэтому разработка новых терапевтических средств является крайне актуальной задачей. Целью исследования было изучение противогрибкового потенциала модифицированного гевеин-подобного пептида из *Amaranthus caudatus* (mAc-AMP2), отличающегося от природного пептида аминокислотной заменой F18W и более выраженной хитин-связывающей способностью.

Было показано, что mAc-AMP2 обладает активностью в наномолярных концентрациях в отношении чувствительных и резистентных штаммов *Candida albicans* и клинических изолятов *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. Пептид действует фунгицидно или фунгистатически в зависимости от штамма гриба. Микроскопический анализ выявил, что в высоких концентрациях mAc-AMP2 вызывает лизис клеток *C. albicans*. Присутствие различных солей в физиологических концентрациях и сыворотки крови незначительно снижает противогрибковую активность mAc-AMP2. С помощью проточной цитофлуориметрии было показано, что пептид в высоких концентрациях нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов. mAc-AMP2 ингибирует адгезию резистентных штаммов *C. albicans* на пластике и монослое клеток Caco-2, имитирующих кишечный эпителиальный барьер. Пептид препятствует образованию биопленок резистентными штаммами *C. albicans*. mAc-AMP2 устойчив к кипячению и протеолитическому расщеплению ферментами сыворотки крови, но восстановление дисульфидных связей приводит к потере противогрибковой активности. Пептид не вызывает гемолиз эритроцитов и не оказывает цитотоксическое действие на клетки Caco-2 и мононуклеарные клетки периферической крови человека. Было выявлено, что устойчивость *C. albicans* к действию mAc-AMP2 может возрастать со временем, однако в отсутствие пептида чувствительность штаммов восстанавливается.

Таким образом, mAc-AMP2 является перспективным кандидатом для создания новых терапевтических средств для борьбы с инфекциями, вызванными грибами рода *Candida*.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 22-14-00380-Р).

#### 10.4. ПРИМЕНЕНИЕ *C. ELEGANS* В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОТИВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Дорошенко В.А., Калганова А.И., Старикова В.В., Терехов С.С.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
vitaliya059@gmail.com

Необходимость поиска новых антимикробных соединений обусловлена ростом числа штаммов бактерий, устойчивых к действию известных антибиотиков. Для изучения таких соединений и их механизмов действия необходимы подходящие инфекционные модели. В данной работе изучалась возможность использования *C. elegans* как модели для оценки активности антимикробных пептидов против грамотрицательных бактерий. Ранее была показана возможность формирования летальной бактериальной инфекции у нематод и возможность замены бактериального питательного субстрата на дрожжевой, что позволило оценить влияние антимикробного пептида, который гетерологически продуцируется дрожжевыми клетками. Синхронизированные нематоды были выращены до состояния молодых взрослых особей (L4 adult) на чашках NGMA, засеянных бактериальным субстратом *E. coli* gc 363, являющимся стандартным лабораторным питанием, при 25°C. Часть популяции была пересажена на чашки NGMA, засеянные патогенными штаммами *P. aeruginosa*, для формирования бактериальной инфекции, оставшаяся часть использовалась в качестве отрицательного контроля. Экспериментальная группа была пересажена на чашки с продуцентом антимикробных пептидов *P. pastoris* GS115. Сравнение выживаемости особей между группами позволило оценить эффективность исследуемого соединения. Полученные данные показали, что применение дрожжевого продуцента, вырабатывающего АМП, повышает выживаемость инфицированных червей по сравнению с контролем, что свидетельствует о наличии антимикробной активности. Таким образом, модель *C. elegans* может быть использована для первичной оценки эффективности антимикробных соединений и изучения механизмов их действия против грамотрицательных микроорганизмов. Полученные результаты могут способствовать разработке новых стратегий борьбы с резистентными микроорганизмами.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2024-536.

## 10.5. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ЛИТИЧЕСКОГО БАКТЕРИОФАГА, ИНФИЦИРУЮЩЕГО АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫЕ ШТАММЫ *ENTEROCOCCUS* SPP.

Егоров М.В.<sup>1</sup>, Филатова М.С.<sup>1,2</sup>, Лукьянова А.А.<sup>1</sup>, Евсеев П.В.<sup>1,3</sup>, Комаревцев С.К.<sup>1</sup>, Панин Н.В.<sup>4</sup>, Мирошников К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Москва

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

michael.vladimir.egorov@gmail.com

Множественная лекарственная устойчивость представляет собой одну из наиболее серьёзных проблем в современной медицине. Особую опасность вызывают представители группы ESKAPE - наиболее опасные возбудители внутрибольничных инфекций, к которым относятся бактерии рода *Enterococcus*.

В ходе исследования была собрана репрезентативная коллекция клинических изолятов *E. faecium* и *E. faecalis* из различных субъектов РФ. Проведена оценка их чувствительности к широкой панели антибиотиков. Все штаммы коллекции оказались чувствительны к ванкомицину, однако у многих была выявлена резистентность к гентамицину, цефтриаксону и ципрофлоксацину, что отражает актуальную проблему множественной лекарственной устойчивости энтерококков в России.

Неуклонный рост антибиотикорезистентности данных микроорганизмов обуславливает необходимость разработки альтернативных терапевтических стратегий, среди которых перспективным направлением является фаготерапия. В рамках данного исследования из образцов воды реки Дукча (Магаданская область) был выделен и охарактеризован новый бактериофаг. По данным электронной микроскопии вирус относится к морфологическому типу *Podovirus*. Изучены биологические характеристики фага: скорость адсорбции, единичный цикл размножения, урожайность, спектр хозяев (6 штаммов *E. faecalis* из 20 штаммов в коллекции). Фаг сохраняет стабильность в различных условиях хранения. Выполнено секвенирование и аннотация генома. Таксономический анализ позволил отнести данный изолят к семейству *Rountreeviridae*, подсемейству *Sarlesvirinae*, роду *Copernicivirus*. Отсутствие в геноме детерминант, ассоциированных с лизогенным циклом развития, подтверждает безопасность фага для потенциального клинического применения.

## **10.6. НАНОФОРМУЛЯЦИИ КАБОТЕГРАВИРА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И СНИЖЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ**

***Есетов Н.С., Обозина А.С., Куротова А.И., Шипунова В.О.***

Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
esetov.ns@phystech.edu

Технология использования наночастиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) для доставки лекарственных соединений представляет собой перспективный подход к оптимизации терапии ВИЧ-инфекций. Наноструктуры из PLGA являются биосовместимыми и биodeградируемыми системами, способными обеспечивать контролируемое высвобождение инкапсулированных препаратов и поддерживать стабильную концентрацию действующего вещества в организме. Эти свойства позволяют повысить терапевтическую эффективность и снизить риск развития системной токсичности.

Каботегравир, относящийся к ингибиторам интегразы ВИЧ, используется в инъекционной форме, однако его фармакокинетический профиль характеризуется резким повышением концентрации препарата в крови после введения и последующим быстрым снижением уровня. Такие колебания затрудняют поддержание стабильной терапевтической концентрации, приводят к периодам субтерапевтических доз и повышают риск токсического воздействия на печень, особенно у пациентов с заболеваниями.

В данной работе предложен подход к созданию наноформуляции каботегравира на основе PLGA, направленный на улучшение его фармакокинетических характеристик и снижение общей токсичности терапии. Полученные наночастицы обеспечивали равномерное распределение и постепенное высвобождение препарата, предотвращая развитие токсических эффектов, что позволило снизить нагрузку на печень и на другие органы. Таким образом, разработанная PLGA-наноформуляция каботегравира демонстрирует потенциал для создания эффективных и безопасных форм пролонгированного действия, открывая перспективы для совершенствования антиретровирусной терапии.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2025-597.

## 10.7. ПОИСК НОВЫХ МИШЕНЕЙ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ *Mycobacterium abscessus*

Захарьева Е.В.<sup>1</sup>, Григоров А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии им. А.Н. Баха, Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
zaharjewae@yandex.ru

Распространенность инфекций, вызываемых бактерией *Mycobacterium abscessus*, устойчивой к большинству классов антибиотиков, стремительно растёт во всем мире. Несмотря на критическую важность для здравоохранения, механизмы лекарственной резистентности *M. abscessus* остаются малоизученными, а специфические препараты для лечения таких инфекций полностью отсутствуют. Ранее считалось, что *M. abscessus* поражает только людей с легочными патологиями, в первую очередь, с муковисцидозом, но в настоящее время наблюдается рост числа заболеваний среди здоровых людей, находящихся за пределами указанной группы риска. Целью работы является выявление потенциальных мишеней для создания оригинальных лекарственных средств эффективных в отношении *M. abscessus*.

Методом RNA-seq был получен полный транскриптом культуры *M. abscessus*, подвергавшихся *in vitro* стрессовому воздействию, характерному для внутриклеточной среды иммунных клеток (окислительный, нитрозативный стрессы, стресс закисления внешней среды и дефицита питательных веществ). Был обнаружен ряд высокоэкспрессированных генов ( $|\log_2 FC| \geq 2$ ,  $p\text{-adj} \leq 0,01$ ), кодирующих белки с неизвестной функцией, уровень экспрессии которых был подтвержден количественной ПЦР в реальном времени. Экспрессия генов *MAB\_1117c* и *MAB\_4090* была существенно повышена при окислительном стрессе и дефиците питательных веществ, гена *MAB\_4321* - при нитрозативном стрессе. Ранее было показано, что экспрессия гена *MAB\_1117c* при внутриклеточном пребывании *M. abscessus* в амебах *Acanthamoeba castellanii* (Dubois *et al.*, 2019) также была повышенной. Нами получены оригинальные штаммы с гиперэкспрессией указанных генов для дальнейшего изучения влияния соответствующих белков на жизнеспособность *M. abscessus* в стрессовых условиях *in vitro* и в моделях инфекции макрофагов *ex vivo*. Мы полагаем, что белки, кодируемые генами *MAB\_1117c*, *MAB\_4090* и *MAB\_4321*, могут способствовать сохранению жизнеспособности бактерий при инфекции и являться перспективными мишенями для разработки новых лекарственных средств для лечения инфекций, вызываемых *M. abscessus*.

Работа поддержана грантом РФФ № 23-15-00173.

## 10.8. АНАЛИЗ МЕТАВИРОМНОГО СОСТАВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАГОВЫХ КОКТЕЙЛЕЙ

Иванова К.В.<sup>1</sup>, Абрар Хуссейн<sup>2</sup>, Ярема П.О.<sup>2</sup>, Исаев А.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва

<sup>2</sup>Сколковский институт науки и технологий, Центр молекулярной и клеточной биологии, Москва  
Nokris752@gmail.com

В последнее время проблема антибиотикорезистентности вызывает все больше опасений: бактерии приобретают устойчивость к все более новым антибиотикам. В связи с этим возрос интерес к бактериофаговой терапии как к точной и адаптивной антибактериальной стратегии. Эти терапевтические препараты позволяют целенаправленно воздействовать на необходимые группы патогенов, не вызывая нежелательных иммунных реакций и негативного влияния на нормальную микрофлору.

В данном исследовании изучается эффективность работы пяти коммерческих терапевтических фаговых коктейлей. Эффективность и безопасность коктейлей были протестированы на наборе разнообразных бактериальных штаммов, включая 72 природных изолятов *Escherichia coli* (*E. coli*) *ECOR*, мукоидных вариантов *E. coli* и лабораторных штаммов *E. coli*, несущих индивидуальные защитные системы и системы рестрикции-модификации. Метод измерения эффективности бляшкообразования (ЕОР) выявил широкий спектр активности фаговых коктейлей, при этом коктейль "Bacteriophage Coli" продемонстрировал наиболее широкий спектр заражения.

Для более детального исследования данного препарата из коктейля, на основе морфологических особенностей бляшек было выделено три бактериофага. С помощью секвенирования удалось охарактеризовать выделенные фаги. Затем был проведен ЕОР-анализ изолированных фагов против штаммов *ECOR*, мукоидных штаммов и штаммов с индивидуальными защитными системами.

Было выявлено, что один из фагов имел широкий спектр хозяев, что может свидетельствовать о высокой адаптивности к рецепторам хозяев, второй - намного более узкий, перекрывающийся с первым, третий же заражал крайне узкий спектр хозяев, ранее не заражавшихся первыми двумя бактериофагами.

Проделанная работа позволяет оценить эффективность литической активности терапевтических фаговых коктейлей, охарактеризовать их спектр покрытия и фаговый состав, что является важным критерием оценки терапевтических антимикробных препаратов.

## 10.9. СИНТЕЗ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛОВ -ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НОВОГО МЕХАНИЗМА

Иконникова В.А., Михайлов А.А.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
victoriaikonnikova@yandex.ru

ВИЧ-инфекция является важным социально значимым заболеванием, насчитывающим порядка 40 млн пациентов в мире, из них 1,2 млн пациентов в России. Современные подходы комбинированной антиретровирусной терапии позволили существенно улучшить продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако, высокая изменчивость ВИЧ-1 приводит к появлению новых штаммов, резистентных к массово используемым лекарственным препаратам. В связи с этим, особую важность приобретает поиск новых мишеней воздействия на ВИЧ-1 и разработка препаратов с новыми мишенями и механизмом действия.

В работе были предложены трициклические производные бензотиазолов в качестве потенциальных противовирусных соединений, осуществлен их синтез двумя путями: [3+2]-циклоприсоединения азометин илидов с диполярофилами [1] и альтернативное [3+2]-циклоприсоединение бензотиазолов с донорно-акцепторными циклопропанами. Было показано, что полученные продукты являются ингибиторами ВИЧ-1 за счет препятствия постинтеграционной репарации [2].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект №23-73-10004).

*Литература:*

1. Molchanova M.V., Ikonnikova V.A., Anisenko A.N., Gottikh M.B., Baranov M.S. & Mikhailov A.A. (2024). The cycloaddition reaction of benzothiazolium ylides with  $\gamma$ -cyanocinnamamides: the synthesis of structural analogs of inhibitors of HIV-1 post-integrational repair. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 60(9), 544-548.
2. Anisenko A., Galkin S., Mikhailov A.A., Khrenova M.G., Agapkina Y., Korolev S., ... & Gottikh M. (2023). KulNins as a new class of HIV-1 inhibitors that block post-integration DNA repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17354.

## 10.10. ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ СЛИЯНИЯ ОБОЛОЧЕЧНЫХ ВИРУСОВ И ЕЁ ПОДАВЛЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫМИ МЕТАБОЛИТАМИ

*Ишманов Т.Ф., Шекунов Е.В., Мартынюк В.А., Ефимова С.С., Остроумова О.С.*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург  
t\_ishmanov@mail.ru

Пептиды слияния (ПС) оболочечных вирусов, в том числе SARS-CoV-2 (SARS), а также вирусов Эбола (ВЭ), Марбург (BM) и простого герпеса 1 типа (ВПГ), играют ключевую роль в процессе проникновения вириона в клетку-мишень, обеспечивая слияние вирусной оболочки с эндосомальной или плазматической мембраной. Несмотря на различия в структуре ПС различных вирусов, они имеют сходный механизм функционирования - внедрение в липидный бислой и индукцию локального мембранного стресса, способствующего слиянию мембран.

Методом флуориметрии утечки кальцеина из липосом было установлено, что добавление фрагментов ПС<sub>SARS</sub>, ПС<sub>BM</sub>, ПС<sub>ВЭ</sub> и ПС<sub>ВПГ</sub> приводит к слиянию примерно 45%, 85%, 50% и 65% фосфатидилхолин-содержащих липосом соответственно. Замена фосфатидилхолина на отрицательно заряженный фосфатидилсерин приводит к снижению доли слившихся везикул в случае ПС<sub>SARS</sub> (~15%), ПС<sub>BM</sub> (~40%) и ПС<sub>ВЭ</sub> (~20%). В то же время фузогенная активность ПС<sub>ВПГ</sub> увеличилась примерно до 90%. Выявленные результаты свидетельствуют о влиянии электростатических взаимодействий между липидной мембраной и ПС на функциональную активность последних.

После определения фузогенного потенциала тестируемых ПС, для подавления их активности было использовано около 30 растительных метаболитов, обладающих амфифильными свойствами. Установлено, что пиперин вызывает выраженное снижение фузогенной активности в случае ПС<sub>SARS</sub>. В то же время, кверцетин и мирицетин эффективно снижают ПС<sub>BM</sub> опосредованное слияние, а сангвинарин подавляет ПС<sub>ВПГ</sub> индуцируемое слияние.

Для идентификации механизмов антифузогенной активности тестируемых соединений был использован метод дифференциальной сканирующей микрокалориметрии. Установлено, что соединения, способные подавлять слияние, оказывают разнонаправленное влияние на термотропные характеристики мембранообразующих липидов. Полученные данные указывают на разные механизмы, используемые ПС для реализации своей функции, и полностью согласуются с результатами флуориметрии утечки кальцеина.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 25-74-00084.

## 10.11. СОЗДАНИЕ СКРИНИНГОВОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ АНАЛИЗА КОМБИНАТОРНЫХ БИБЛИОТЕК ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДОВ

Калганова А.И.<sup>1</sup>, Пипия С.О.<sup>1</sup>, Смирнов И.В.<sup>1,2</sup>, Терехов С.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

kalganovanas@ibch.ru

Проблема антибиотикорезистентности ежегодно бросает новые вызовы системе общественного здравоохранения. Создание и клинические испытания новых соединений, обладающих антимикробной активностью, являются длительным и дорогостоящим процессом. Тем не менее, идентификация новых антибиотиков остается одной из наиболее эффективных стратегий борьбы с инфекциями, вызванными штаммами патогенов, обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

В данной работе представлена концепция скрининговой платформы, основанной на селективном отборе активных вариантов антимикробных пептидов (АМП) из ДНК-кодируемой комбинаторной библиотеки. В основе метода лежит коинкапсуляция индивидуальных дрожжевых клонов-продуцентов из библиотеки вариантов АМП с клетками патогенной бактерии в каплях биосовместимой микрофлюидной эмульсии типа вода-масло с последующей кокультивацией клеток. Отбор активных вариантов пептидов основан на регенерации и последующей культивации выживших дрожжевых клонов, экспрессирующих активный АМП и таким образом подавивших рост патогенной бактерии в каплях.

В качестве матрицы для создания комбинаторных библиотек был использован природный пептид сесгорin P1, высокоактивный в отношении грамотрицательных патогенов. МЛУ штамм бактерии *Klebsiella pneumoniae* 0960, обладающей высокой социальной значимостью, был выбран в качестве модельного патогена. Разработанные подходы позволили проводить отбор пептидов, обладающих более высоким уровнем антимикробной активности, увеличив долю активных клонов в библиотеке с 2% до 6% в ходе одного раунда селекции. Данные подходы могут быть адаптированы для других ESKAPE-патогенов. Кроме того, биосовместимая эмульсия позволяет проводить отбор в условиях, имитирующих условия *in vivo*, что обеспечивает селекцию вариантов АМП, наиболее эффективных в клинической практике.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2024-536).

## 10.12. ВИРУСНЫЕ КИНАЗЫ: ОТ ЗАХВАТА ХОЗЯИНА ДО МОДУЛЯЦИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Колотова В.А.<sup>1,2</sup>, Котовская О.А.<sup>2</sup>, Скутель М.А.<sup>2</sup>, Исаев А.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва

<sup>2</sup>Сколковский институт науки и технологий, Центр молекулярной и клеточной биологии, Москва

vera\_kolotova@list.ru

Киназа бактериофага T7 (продукт гена 0.7, Gr0.7) представляет собой многофункциональный фермент, необходимый для репликации вируса и заражения хозяина. Этот белок играет важную роль в отключении клеточного метаболизма на ранних этапах инфекции бактериофагом. В данном исследовании представлена подробная характеристика доменной структуры Gr0.7 и его разнообразных биологических функций.

Белок Gr0.7 состоит из N-концевого киназного домена, спиральной области и C-концевого shut-off домена, участвующего в прекращении трансляции посредством неизвестного механизма. Несмотря на высокую токсичность этого белка для клеток, нам впервые удалось клонировать полноразмерный белок Gr0.7 под индуцибельный промотор, а также отдельные домены белка. Мы определили, что основным фактором клеточной токсичности является C-концевой домен, совмещённый со спиральным линкером. Моделирование с помощью AlphaFold3 показывает возможное взаимодействие киназы с РНК-полимеразой хозяина, что может объяснять токсичность этого белка в клетках.

Другим важным препятствием к развитию фага внутри клеток является наличие противофаговых иммунных систем защиты. Мы протестировали эффект экспрессии киназы и её доменов на уровень антифаговой защиты и обнаружили, что киназного домена достаточно для подавления систем рестрикции-модификации (RM), а именно RM I типа (EcoB, EcoK1, EcoR124), RM III типа (EcoP1), а также RM подобной системы BREX. Это отражает многофункциональную роль данного фагового компонента и впервые показывает, что неспецифическое фосфорилирование может привести к подавлению клеточного иммунитета.

Чтобы понять, насколько среди фагов распространена эта стратегия, мы осуществили анализ ранних локусов T7-подобных бактериофагов, в которых находятся анти-иммунные белки. Мы обнаружили другую филогенетически отдалённую киназу f.259, для которой также продемонстрировали анти-рестрикционную активность против систем RM и BREX.

Наши результаты позволяют по-новому взглянуть на эволюционную гонку вооружений между бактериофагами и их бактериальными хозяевами, демонстрируя неизбирательную киназную активность как новую и широко распространённую стратегию противодействия иммунитету.

## 10.13. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА

Корчагин И.В., Ажикина Т.Л., Скворцова Ю.В.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова РАН, Москва  
ivanpetr.kor@yandex.ru

Разработка новых противовирусных препаратов является стратегическим направлением в области глобального здравоохранения. Данная работа посвящена исследованию иммуномодулирующего действия нового производного триазоло[1,5-а]пиримидина, перспективного соединения, обладающего противовирусным потенциалом. Целью исследования было изучение механизмов действия препарата на организм хозяина. Проведены эксперименты по анализу влияния исследуемого препарата на экспрессию компонентов RIG-I/MDA5-сигнальных каскадов в легких мышей при введении препарата в течение 5 суток в дозе 5 мг. Методом количественного ПЦР, сопряженного с обратной транскрипцией, показано снижение уровня транскрипции гена *Ddx58*, кодирующего RIG-I и активацию транскрипции гена *ifih1*, кодирующего MDA5. Известно, что MDA5, сенсор чужеродной РНК, способствует синтезу провоспалительных белков, из которых нами было детектировано повышенное количество транскриптов *Il1β* и *Ifnγ*.

Транскриптомный анализ РНК лёгких методом высокопроизводительного секвенирования подтвердил глубокую перестройку экспрессии генов под действием вещества. Значимо повышена экспрессия иммуноглобулиновых генов (*Ighv1-4*, *Igkv3-7*, *Ighd*), *H2-Oa* (МНС II) и регуляторов сигнальных путей (*Matk*, *Dusp2*, *Klf2*, *Map3k6*), что отражает повышение активности иммунной системы. Наряду с этим активированы гены, регулирующие пролиферацию и апоптоз (*Dbp*, *Rapgef3*, *Erdr1*), выявлено подавление большого числа генов теплового шока (*Hspa8*, *Hsp90aa1*, *Hspb1* и др.), белков клеточного стресса и метаболических регуляторов (*Rad51c*, *Elovl6*, *P4ha1*). Предполагается переключение клеток лёгких с поддержания общих функций и стресс-ответа на выполнение специализированной иммунной задачи - активации В-клеток и продукции антител в бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани.

Таким образом, исследуемое соединение стимулирует в ткани лёгких локальный иммунный ответ, активируя врожденный и адаптивный иммунитет, регуляцию клеточной сигнализации и подавляя избыточное воспаление.

#### 10.14. МОДУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА БАКТЕРИОЦИНОМ PLB-196 НА МОДЕЛИ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ CaCo-2

*Киндинова И.С.<sup>1,2</sup>, Маршалкин Л.А.<sup>1,3</sup>, Богданов И.В.<sup>1</sup>, Финкина Е.И.<sup>1</sup>, Баландин С.В.<sup>1</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва  
arenicin@mail.ru

В условиях стремительного роста числа резистентных штаммов патогенных бактерий природные антимикробные пептиды могут стать альтернативой существующим антибиотикам в терапии инфекционных заболеваний. Ряд антимикробных пептидов бактерий (бактериоцинов), способных подавлять антибиотикорезистентные штаммы, обладает низкой цитотоксичностью и высокой специфичностью, что снижает негативное воздействие на организм человека и его нормальную микробиоту. Однако интерес представляет не только антимикробная активность бактериоцинов, но и их иммуномодулирующие свойства, которые могут как повысить их терапевтическую ценность, так и затруднить разработку лекарственных средств на их основе.

В ходе работы была исследована модулирующая активность бактериоцина PLB-196, относящегося к IIa подклассу, в отношении ряда генов воспалительного ответа. В качестве модели был выбран монослой клеток колоректальной аденокарциномы человека CaCo-2, культивируемых на мембране, погружённой в лунку планшета с моноклеарными клетками периферической крови (PBMC). К совместно культивируемому CaCo-2/PBMC добавляли клетки патогенного штамма бактерий и бактериоцин PLB-196 в субингибирующей концентрации, после чего определяли изменение уровня экспрессии генов с помощью количественной ОТ-ПЦР. Это позволило дать первичную оценку влияния пептида на экспрессию ключевых генов воспалительного ответа. Согласно полученным данным, добавление клинического изолята *E. coli* статистически значимо повышало уровень экспрессии провоспалительных цитокинов. Под действием бактериоцина PLB-196 снижался индуцированный рост уровня экспрессии IL-1 $\beta$ , в то время как в отсутствие бактерий добавление пептида не давало эффекта. Вместе с тем, пептид самостоятельно повышал уровень экспрессии IL-8. Таким образом, PLB-196 в субингибирующей концентрации проявляет иммуномодулирующее действие, однако это действие разнонаправлено.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда №22-14-00380-II, <https://rscf.ru/project/22-14-00380/>.

## 10.15. МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕМБРАНЫ *S. AUREUS* МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОФОРМАЦИИ ГИГАНТСКИХ ОДНОСЛОЙНЫХ ВЕЗИКУЛ

Махонько А.А.<sup>1,2</sup>, Дениева З.Г.<sup>1</sup>, Варламова Е.А.<sup>1</sup>, Батищев О.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России, Москва

anna.makhonko@gmail.com

Гигантские однослойные везикулы (GUV) - удобная модельная система для изучения механизма действия порообразующих антибиотиков, зависящего от липидного состава бактериальной мембраны [1]. В данной работе была поставлена задача моделирования мембраны *Staphylococcus aureus*, осложненная высоким содержанием анионных липидов. Методом тонкослойной хроматографии липидных экстрактов *S. aureus* подтверждено, что в мембране преобладают кардиолипин (CL) и фосфатидилглицерол (PG), что соответствует литературным данным [2]. Состав везикул подбирали варьированием соотношения липидов: DOPG (диолеил-фосфатидилглицерол), DPhPG (дифитаноил-фосфатидилглицерол), CL, Rh-DOPE (диолеил-фосфатидилэтаноламин, меченный родамином). Электроформацию проводили на стеклянных электродах, разделенных тефлоновым спейсером при варьировании ключевых параметров: напряжения (0,5-5 В), частоты (2-200 Гц), температуры (45-60°C) и времени инкубации (2-3 ч). Внутренний буфер содержал сахарозу (100-190 мМ), NaCl (20-200 мМ), флуоресцентный краситель кальцеин и буферные реагенты HEPES/MES.

Наилучшие результаты получены для состава 50% DOPG/ 49,5% CL/ 0,5% Rh-DOPE при условиях: 2 В, 20 Гц, 50°C, 3 ч. и составе внутреннего буфера: 190 мМ сахарозы, 20 мМ NaCl, 10 мМ MES, 2 мМ кальцеина.

Качество везикул подтверждено конфокальной микроскопией. В оптимизированных условиях также получены GUV из нативных липидов, экстрагированных из *S. aureus*. Предложенная методология позволяет эффективно получать GUV, моделирующие бактериальные мембраны с высоким содержанием отрицательно заряженных липидов.

### Литература

1. Behuria, H.; Pal, N.; Munda, R.; Sahu, S. Preparation of Giant Unilamellar Vesicles (GUVs) from Bacterial Polar Lipid Extract: Developing a Prokaryotic Model Membrane System. In: 2020; pp. 309-320 ISBN 978-93-88982-00-9.
2. Raskovic, D.; Alvarado, G.; Hines, K.M.; Xu, L.; Gatto, C.; Wilkinson, B.J.; Pokorny, A. Growth of *Staphylococcus Aureus* in the Presence of Oleic Acid Shifts the Glycolipid Fatty Acid Profile and Increases Resistance to Antimicrobial Peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2025, 1867, 184395, doi:10.1016/j.bbamem.2024.184395.

## 10.16. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*Пустер Л.С., Гроза Н.В.*

МИРЭА - Российский технологический университет, Москва  
fhnbtvkbc@gmail.com

Поиск более эффективных и селективных лекарственных средств до настоящего времени остаётся актуальной задачей. Одним из путей решения является создание молекул, объединяющих структурные фрагменты с различной биологической активностью. В данной работе были получены конъюгаты гетероциклических ароматических кислот с монотерпеноидами и L-фенилаланином для изучения их биологической активности. Создание гибридов может снизить побочные эффекты от ароматических гетероциклических кислот, а присоединяемые молекулы могут усиливать биологическое действие: пропофол обладает антимикробным и антиоксидантным эффектами; L-фенилаланин обладает иммуномодулирующим действием и противогрибковым потенциалом вследствие его включения в метаболизм меланина.

В синтезе конъюгата пропофола и тиофен-2-карбоновой кислоты на первом этапе получали хлористый ангидрид тиофен-2-карбоновой кислоты кипячением при 50°C; на втором этапе проводили реакцию конденсации с пропофолом в основной среде в инертной атмосфере [1], общий выход продукта составил 18,08%. При получении конъюгата никотиновой кислоты с пропофолом и L-фенилаланином на первой стадии проводили активацию пропофола и C-защищённого L-фенилаланина с помощью хлорацетилхлорида в основной среде; на втором этапе полученное промежуточное соединение вступало в реакцию с никотиновой кислотой в ДМФА, общий выход составил 7,6%. Синтезы проводились при комнатной температуре [1, 2]. Структура полученных соединений была подтверждена различными методами анализа, такими как <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР, масс-спектрометрия и ИК-спектроскопия. Подтвердилась возможность использования схем и методик синтеза с применением хлорангидридов кислот для получения гибридных молекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FSFZ-2003-0004).

### *Литература*

1. Bsharat I., et al. Synthesis and biological evaluation of several new heterocyclic carvacrol esters // DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136599.
2. Ashraf Z. et al. Kinetic and in silico studies of novel hydroxy-based thymol analogues as inhibitors of mushroom tyrosinase // DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.05.031.

## 10.17. N<sup>6</sup>-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АДЕНОЗИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ПРОТИВ ОРТОФЛАВИВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

Семенова Е.Д.<sup>1,2</sup>, Семенова Ю.Д.<sup>1</sup>, Зенченко А.А.<sup>1</sup>, Ословский В.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

<sup>2</sup>МИРЭА-РГУ, Институт тонких химических технологий им. М.В.

Ломоносова, Москва

ekatds@gmail.com

Вирусы клещевого энцефалита (ВКЭ), желтой лихорадки (ВЖЛ) и лихорадки Западного Нила (ВЗН) - виды оболочечных РНК-содержащих вирусов человека, относящихся к роду *Orthoflavivirus* семейства *Flaviviridae*. На данный момент не существует специфического лечения заболеваний, вызванных данными вирусами, поэтому создание лекарственных препаратов прямого действия является актуальной задачей.

N<sup>6</sup>-замещенные производные аденозина обладают широким спектром биологической активности, в частности противоопухолевой, противовирусной, противопаразитарной активностью и другими видами физиологического эффекта [1]. Настоящая работа продолжает серию работ, проведенных ранее в нашей лаборатории, по изучению противовирусных свойств N<sup>6</sup>-замещенных производных аденозина [2,3]. В ходе работы синтезирована серия новых модифицированных производных аденозина, содержащих различные гидрофобные заместители как в N<sup>6</sup>-положении пуринового основания, так и в структуре рибофуранозного фрагмента.

Для всех соединений оценена их цитотоксичность и противовирусная активность в отношении ВКЭ, ВЖЛ и ВЗН на клеточных линиях СПЭВ и Vero. В результате были выявлены соединения, демонстрирующие противовирусную активность в микромолярных концентрациях, при этом не проявляющие цитотоксического действия на исследуемых линиях клеток. Анализ зависимости "структура-активность" показал, что структура и размер N<sup>6</sup>-заместителя, а также наличие дополнительных заместителей в составе рибофуранозы оказывает существенное влияние на проявление противовирусных свойств. Среди протестированных соединений наиболее активными в отношении ВКЭ оказались N<sup>6</sup>-замещенные производные аденина, содержащих дополнительные гидрофобные заместители в составе рибофуранозы, в то время как соответствующие незамещенные аналоги оказались неактивными в отношении ВКЭ, но при этом проявляли активность в отношении ВЗН. Интересно, что все испытанные соединения оказались неактивными в отношении ВЖЛ.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 24-74-00010.

### *Литература*

1. Drenichev M.S., et al. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16. P. 2562-2576.
2. Orlov A.A., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. P. 1267-1273.
3. Zenchenko A.A., et al. // *Bioorg. Med. Chem.* 2024. Vol. 98, P. 117552.

## 10.18. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ КЛОНОВ ДНК-КОДИРУЕМЫХ КОМБИНАТОРНЫХ БИБЛИОТЕК *CecropinP1* В ОТНОШЕНИИ К. *PNEUMONIAE*

Старикова В.В., Калганова А.И., Дорошенко В.А., Терехов С.С.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
starikovaviktoria815@gmail.com

С каждым годом количество микроорганизмов, имеющих резистентность к антибиотикам, растет, что создает серьезную угрозу увеличения числа тяжелых инфекций, последующих осложнений и смертности. Таким образом, важно разрабатывать новые средства с антимикробными свойствами. Перспективной альтернативой используемым антибиотикам являются антимикробные пептиды. Цель данной работы заключается в исследовании влияния аминокислотных замен на антимикробную активность пептида *CecropinP1* против *K. pneumoniae* 0960. Первым этапом данного исследования являлся отбор активных клонов из дрожжевой клеточной комбинаторной библиотеки с помощью анализа зон ингибирования роста на чашках Петри, и оценки представленности активных клонов. Далее экстрагировали геномную ДНК продуцента и с помощью ПЦР получили целевой фрагмент, кодирующий последовательность пептида. Затем методом секвенирования по Сэнгеру с использованием капиллярного электрофореза были установлены последовательности исследуемых пептидов. Вместе с активными вариантами были проанализированы неактивные, при этом большая часть имела не однонуклеотидные замены в различных позициях, закодированных в исходном комбинаторной библиотеке, а значительные мутации, которые не приводят к корректной экспрессии пептида. Причина возникновения таких клонов вероятно связана с тем, что гетерологический продуцент способен оказывать влияние на мутационный профиль кодируемых генов. Множественное выравнивание исследуемых пептидов использовалось для составления корреляционной матрицы и визуализации ее в виде тепловой карты. Тепловая карта отражает влияние аминокислотной замены в каждой позиции на активность против *K. pneumoniae*. На основе анализа частот и разнообразия замен в конкретных позициях последовательности исходного пептида в дальнейшем возможно формирование библиотек, как с более вариабельными позициями, так и с увеличенным процентом активных клонов.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2024-536.

## 10.19. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ, ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ДЕФЕНСИНА ТАБАКА NaD1

Шевченко О.В.<sup>1,2</sup>, Богданов И.В.<sup>1</sup>, Фатеева С.И.<sup>1</sup>, Мельникова Д.Н.<sup>1,2</sup>, Овчинникова Т.В.<sup>1,2</sup>, Финкина Е.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный  
finkina@mail.ru

Рост частоты инвазивных микозов и лекарственной устойчивости усиливает потребность в поиске новых противогрибковых агентов с принципиально иными механизмами действия. Дефенсин табака NaD1 проявляет выраженную активность против *Candida albicans*, однако его относительно высокая цитотоксичность в отношении клеток человека ограничивает его потенциальное применение. В данной работе мы исследовали модифицированные аналоги NaD1: NaD1-1 (T44R/K45R), NaD1-2 (L38R), NaD1-3 (K36R/L38R), NaD1-4 (L38R/T44R/K45R). Эти пептиды содержали замены на аргинин аминокислотных остатков в С-концевой области NaD1 и в его петле L5 (S<sub>35</sub>KILRR<sub>40</sub>), ответственной за связывание с фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (PIP<sub>4,5</sub>), одной из основных мишеней действия табачного дефенсина.

Было показано, что модифицированные аналоги эффективно ингибируют рост чувствительных и резистентных штаммов *C. albicans*, но обладают менее выраженной фунгицидными свойствами, чем NaD1. Аналоги различаются по своей чувствительности к присутствию различных солей; противогрибковая активность NaD1-3 и NaD1-4 меньше снижается в присутствии NaCl и CaCl<sub>2</sub>, соответственно, по сравнению с NaD1. Все аналоги, за исключением NaD1-1, не обладают гемолитической активностью и проявляют значительно меньшую цитотоксичность в отношении иммунных и эпителиальных клеток человека по сравнению с NaD1. Все аналоги менее эффективно, чем NaD1, увеличивают проницаемость липосом, содержащих PIP<sub>4,5</sub>. О различиях в механизмах действия аналогов также свидетельствуют результаты исследований их комбинированного действия с другими противогрибковыми агентами, анализа олигомеризации в присутствии PIP<sub>4,5</sub> и изучения связывания зимозана, содержащего полисахариды клеточной стенки дрожжеподобных грибов, в присутствии NaCl. Так, NaD1-3 и NaD1-4 связывали зимозан в присутствии 150 мМ NaCl гораздо эффективнее, чем NaD1 и другие его аналоги. Таким образом, NaD1-2, NaD1-3 и NaD1-4 являются перспективными объектами для дальнейших исследований в качестве кандидатных соединений для создания новых противогрибковых агентов.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 24-25-00482; <https://rscf.ru/project/24-25-00482/>.

## СЕКЦИЯ 11

### ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ БИОТЕХНОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ БИОЭКОНОМИКИ

#### 11.1. ТРАФИК АНТИГЕНА У РЫБ ПРИ РАЛИЧНЫХ ТИПАХ ИММУНИЗАЦИИ

Воденикова А.А.<sup>1,2</sup>, Фаттахова Г.В.<sup>2</sup>, Зубарева А.А.<sup>3</sup>, Лютиков А.А.<sup>4</sup>,  
Свирицкая Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ "Курчатовский институт" - Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>СПб филиал ГНЦ ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии", Санкт-Петербург  
wodemikanasty@mail.ru

В мировой практике аквакультуры вакцинация является эффективным средством профилактики заболеваний. В последние годы развиваются методы бесконтактной иммунизации. Целью данной работы был анализ трафика антигена при различных типах иммунизации рыб на примере судака. В качестве адьюванта использовали хитозан массой 50 кДа. Рыб весом 250-350 г иммунизировали аденовирусной плазмидой, содержащей зеленый флуоресцентный белок (GFP). Ранее *in vitro* на клетках рыб ГНМ показали, что хитозан разной модификации и молекулярного веса плохо проводит плазмиду в клетки. Добавление липидного трансфектного агента DOPE/DOТАР (DD) усиливало трансфекцию. Плазмиду упаковывали в хитозан либо в хитозан с DD. Иммунизацию судака проводили на 1 и 45 дни в рыбноводном хозяйстве ООО "Форват" (Ленинградская обл.) тремя способами: внутримышечно (*i/m*), иммерсионно (*imm*) или перорально (*p/os*) методом нанесения вакцины на корм. На 79 день выделяли образцы кожи, мышц, жабр, почки, селезенки и тонкого кишечника для анализа экспрессии GFP методом ПЦР в реальном времени.

Показали, что вакцинация с DD и хитозаном была значительно более эффективна, чем только с хитозаном. При *i/m* введении вакцины с DD экспрессия GFP определялась в различных органах и в 200 раз превышала экспрессию в головной почке по сравнению с вакциной без DD, что показывает системный эффект и делает головную почку основным иммунным органом рыб. При *imm* и *per/os* иммунизации иммунный ответ регистрировался практически только в целевых органах: в жабрах при *imm* иммунизации; в тонком кишечнике и жабрах при *per/os* иммунизации. Экспрессия в жабрах при *per/os* иммунизации является результатом параллельной *imm* иммунизации, поскольку корм длительно находился в воде. Таким образом, инъекционная иммунизация вызывает системный иммунный ответ, а бесконтактная *imm* и *per/os* вакцинация вызывает локальный иммунный ответ. Добавление липидного трансфектного значительно усиливает иммунный ответ. Использование того или иного метода зависит от типа патогенна и места его входа в тела рыб.

Работа поддержана грантом РНФ № 24-76-10054.

## 11.2. ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФИТОПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM*

Габриелян Н.Г., Рогожин Е.А., Бараишкова А.С., Завриев С.К., Стахеев А.А.

ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва  
gabrielyan.nazik@mail.ru

Ежегодно патогены растений уничтожают до 20% сельскохозяйственной продукции во всем мире, при этом фитопатогенные грибы ответственны за значительную часть этих потерь. В процессе заражения растения они выделяют токсические вторичные метаболиты (микотоксины), способствующие успешной колонизации тканей. Известны четыре доминирующих токсигенных рода грибов: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* и *Alternaria*. Наиболее опасными являются фузариотоксины трихотецены - ингибиторы биосинтеза белка млекопитающих, и афлатоксины *A. flavus* - самые сильные канцерогены природного происхождения. В настоящем исследовании оценивали влияние экстрактов ряда растений на рост и морфологические характеристики фитопатогенных грибов рода *Fusarium*. В эксперименте рассмотрено более 15 различных растительных экстрактов (органических и водно-кислотных). Наиболее эффективными были: органический экстракт цветков борщевика Сосновского (*Heracleum sosnowskyi*) и водно-кислотный экстракт листьев шалфея лекарственного (*Salvia officinalis*). Оценивали радиальный рост колоний грибов на агаризованной среде, их пигментацию, продукцию токсинов (например, зеараленона, деоксиниваленола) и морфологические характеристики гиф.

Действие органического экстракта цветков борщевика выразилось в изменении структуры мицелия и подавлении роста грибов на 25-30% (штаммы *F. graminearum* 17-9/8, *F. graminearum* 17-8/7, *F. ussurianum* 29813, *F. verticillioides*), а также в изменении пигментации (штаммы *F. graminearum* 17-9/8, *F. graminearum* 17-8/7, *F. ussurianum* 29813, *F. verticillioides*, *F. sporotrichioides* 64706, *F. culmorum* ION-10/5). При исследовании органического экстракта листьев шалфея было выявлено изменение структуры мицелия (штаммы *F. graminearum* 877, *F. graminearum* 336-36), подавление радиального роста грибов на 20-30% (штаммы *F. ussurianum* 29813, *F. graminearum* 17-9/8, *F. graminearum* 877, *F. graminearum* 336-36), а также изменение пигментации (штаммы *F. ussurianum* 29813, *F. graminearum* 17-9/8, *F. culmorum* ION-10/5, *F. graminearum* 877, *F. graminearum* 336-36). В дальнейшем планируется проведение более глубоких исследований: фракционирование активных экстрактов с целью получения индивидуальных соединений, оценки их воздействия на генетические и метаболические пути патогенов для того, чтобы точнее понять механизмы фунгицидного действия растительных метаболитов. На основе этого в дальнейшем могут быть созданы необходимые предпосылки для разработки препаратов направленного действия, снижающих биосинтез микотоксинов фитопатогенными грибами.

### 11.3. ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЛИДЕРНОГО БЕЛКА ВИРУСА ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА (*CARDIOVIRUS RUECKERTI*)

Гладнева Е.Е., Ивин Ю.Ю.

ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва  
gladneva\_ee@chumakovs.su

Вирус энцефаломиокардита (EMCV) - безоболочеченый вирус диаметром около 30 нм, геном которого представляет собой +сРНК, кодирующую 13 белков. Относится к роду *Cardiovirus* семейства *Picornaviridae*. Потенциально зоонозный патоген, имеющий два "секьюрити"-белка: белок 2А и лидерный белок (L). Известно, что L играет ключевую роль в подавлении защитных механизмов клетки против вирусной инфекции, при этом не обладая ферментативной активностью. На данный момент функции, локализация и взаимодействие L EMCV с клеточными белками при вирусной инфекции до конца не изучены.

Целью данной работы являлось изучение локализации L белка в клетках ВНК-21, при инфекции EMCV.

Для получения антител против L EMCV проводилась трехкратная иммунизация животных (10 самок мышей линии BALB/c и кролика) рекомбинантным белком 6xHis-L EMCV, полученным с помощью методов молекулярного клонирования на основе плазмиды pet28a(+). По истечении одного месяца после третьей иммунизации осуществляли тотальный забор крови, из которой затем выделяли сыворотку, содержащую антитела против L EMCV.

Специфичность полученной поликлональной сыворотки оценивали методами иммуногистохимического окрашивания очищенных и неочищенных белковых фракций после индукции экспрессии, а также лизатов клеток ВНК-21, инфицированных диким штаммом EMCV (Mengo). Было показано, что полученные антитела специфически распознают фракцию, содержащую целевой L белок. Для определения внутриклеточной локализации L белка на различных стадиях вирусного цикла проводили фиксацию и последующее иммуногистохимическое окрашивание инфицированных клеток ВНК-21. В результате впервые показано, что лидерный белок вируса энцефаломиокардита локализуется исключительно в цитоплазме клетки и не обнаруживается в ядре, что позволяет уточнить представления о механизмах участия L белка EMCV в модуляции клеточных процессов при вирусной инфекции.

Государственное задание: тема № ФНЗГ-2025-0001 "РНК-содержащие вирусы: фундаментальные аспекты взаимодействия с клеткой, репликации, эволюции и молекулярной эпидемиологии".

#### 11.4. ВЫДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАТРЕДУЦИРУЮЩИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, УСТОЙЧИВЫХ К НИЗКИМ ЗНАЧЕНИЯМ pH И ВЫСОКИМ КОНЦЕНТРАЦИЯМ МЕТАЛЛОВ

Дюбарь А.М., Кадников В.В., Белецкий А.В., Литти Ю.В., Меламуд В.С.,  
Марданов А.В., Булаев А.Г.

ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва  
annadbr1@yandex.ru

Для горнодобывающей промышленности актуальной экологической проблемой является образование кислых сточных вод с низкими значениями pH, высокими концентрациями сульфатов и ионов металлов. Для обезвреживания таких вод применяются биотехнологии с использованием сульфатредуцирующих бактерий (СРБ), активность которых приводит к осаждению ионов металлов в виде сульфидов. В данной работе была получена накопительная культура СРБ, устойчивая к низким значениям pH среды, высоким концентрациям тяжелых металлов, разным температурам, и исследованы адаптивные изменения в ее составе при изменении условий культивирования.

Для выделения СРБ использовали пробу вод подземного хранилища отходов горнодобывающего производства. Полученную культуру адаптировали к низким значениям pH среды (1.1-3.6), разным температурным режимам культивирования (от 5-40°C), высоким концентрациям ионов меди (5-100мМ) и присутствию кислых сточных вод с Cu и Zn. Полученная культура была способна к росту при низких pH среды (1.1-3.6), в широком диапазоне температуры культивирования (5-40°C), в присутствии ионов Cu (5-100 мМ). Кроме того, была показана способность накопительной культуры расти в модельном образце кислых сточных вод в качестве среды культивирования с низким pH (3.1), содержащем ионы железа (0.3 г/л), меди (0.3 г/л) и цинка (0.5 г/л). Рост культуры сопровождался ростом pH до ~8.0, снижением концентрации железа, меди и цинка до следовых концентраций. Основными выявленными СРБ в накопительной культуре были представители pp. *Solidesulfovibrio*, *Desulfotruncus*, *Desulfofarcimen*, *Desulfosporosinus*.

Для выявленных родов микроорганизмов описана способность к диссимиляционной сульфат-редукции с использованием различных доноров электронов, устойчивость к высоким и низким значениям pH, высоким концентрациям ионов и других осмотических веществ.

Полученная культура СРБ способна расти в экстремальных условиях среды и может быть использована для биологической очистки вод от сульфатов и металлов. Таким образом, в данной работе была выделена накопительная культура с высоким потенциалом для использования в биотехнологических процессах очистки кислых сточных вод, а также получения сульфидных концентратов цветных металлов из жидких отходов горнодобывающей промышленности и металлургии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 21-64-00019-П (<https://rscf.ru/project/21-64-00019/>).

## 11.5. РАЗРАБОТКА ПАНЕЛИ VHH-АНТИТЕЛ СПЕЦИФИЧНЫХ К D-АНТИГЕНУ ПОЛИОВИРУСА СЕРОТИПА 1 ШТАММА SAbIN ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

Ермакова М.Ю., Иванов С.В., Борисенко Н.С., Шмелева О.А., Зырина А.Н., Шишова А.А.

ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва  
ermakova\_mj@chumakovs.ru

Полиомиелит - это высококонтагиозное заболевание, вызываемое полиовирусом, которое может проявляться в лёгких случаях как форма респираторной инфекции, так и приводить к необратимому параличу и летальному исходу. Полиовирус относится к виду *Enterovirus C* из семейства *Picornaviridae*. Вакцинация остаётся основным методом профилактики полиомиелита. Ключевым компонентом инактивированных вакцин является D-антиген полиовируса, который индуцирует выработку нейтрализующих антител и формирование защитного иммунитета. В связи с этим, разработка тест-систем для количественного контроля содержания D-антигена на различных этапах производства вакцин представляет собой важную прикладную задачу.

В данной работе представлены получение и отбор моноклональных VHH-антител с использованием технологии фагового дисплея. Получена и охарактеризована панель из пяти высокоспецифичных VHH-антител против D-антигена полиовируса штамма Sabin типа 1. Для каждого антитела продемонстрировано отсутствие перекрестной реакции с H-антигенами и дикими вариантами полиовирусов, исключая незначительное взаимодействие со штаммом Mahoney. Описано антитело, обладающее высокой нейтрализующей активностью. Получено кросс-специфическое антитело, связывающее серотипы 2 и 3 штаммов Sabin.

Исследование выполнено на базе ФГАНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН за счет ГЗ № 418.

## 11.6. РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ХИТОЗАНА С САЙТ-СПЕЦИФИЧНОЙ КОНЬЮГАЦИЕЙ АНТИТЕЛ К БЕЛКУ ТЕПЛОВОГО ШОКА 70 (БТШ70)

Михайлова К.А.<sup>1,2</sup>, Окара П.С.<sup>2</sup>, Бойко А.А.<sup>2</sup>, Свирищевская Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М. М.

Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

ksalmikhaylova@gmail.com

Повышение специфичности доставки химиотерапевтических препаратов к опухолевым клеткам является актуальной задачей экспериментальной онкологии, позволяющая минимизировать системную токсичность терапии и увеличить специфичность. Целью работы являлась разработка системы доставки терапевтических препаратов на основе наночастиц хитозана (НЧХ) с включением антитела к опухолеассоциированному маркеру. В качестве модельного терапевтического препарата использовали аллоколхициноид с СООН- группой (АК) для конъюгации. В качестве мишени использовали антитела к БТШ70. Ранее в нашей лаборатории была разработана система доставки на основе НЧХ с включением антител за счет электростатических взаимодействий [1], что недостаточно для экспериментов *in vivo*. В данной работе провели иммобилизацию антитела 2E4 с помощью использования PEG2000 с двумя реакционными группами (малеимид, NHS эфир). АК активировали EDAC/NHS и конъюгировали с хитозаном ММ 150 кДа 1 ч. К конъюгату добавляли PEG2000 с эфирной группой на 30 мин. НЧХ формировали добавлением триполифосфатов. Все побочные продукты и несвязавшийся PEG удаляли центрифугированием на картриджах 50 кДа. Раствор моноклональных антител обрабатывали 2-иминотиолоном (ТСЕР) для активации тиольных (-SH) групп. Активированные антитела добавляли к НЧХ при перемешивании. НЧХ очищали от несвязавшихся антител центрифугированием при 20 000 g. Цитотоксическую активность АК в составе частиц оценивали с помощью МТТ-теста; связывание антитела с БТШ70 методом проточной цитометрии. В результате модифицированные НЧХ продемонстрировали значительное улучшение функциональных характеристик по сравнению с системой предыдущего поколения.

Работа поддержана грантом РФФ № 24-76-10054.

### *Литература*

1. Svirshchevskaya E.V., Kostenko V.V., Boyko A.A., Shevtsov M., Kholodenko R.V., Grechikhina M.V., Gracheva I.A., Fedorov A.Y., Sapozhnikov A.M. Core-Shell Chitosan Particles Targeting Membrane-Bound Heat Shock Protein 70 for Cancer Therapy. *Nanomaterials (Basel)*. 2024 Nov 22;14(23):1873. doi: 10.3390/nano14231873.

## 11.7. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДЛЯ АНАЛИЗА *IN VITRO* ЭФФЕКТА СЕНОЛИТИКОВ

Окара П.С.<sup>1</sup>, Ефремов М.А.<sup>1</sup>, Луньков А.П.<sup>2</sup>, Свищевская Е.В.<sup>1</sup>, Шагдарова Б.Ц.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

<sup>2</sup>ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биоинженерии, Москва  
okara.polina@yandex.ru

В процессе роста тканевая часть клеток стареет и постепенно погибает. Препараты сенолитики стимулируют гибель стареющих клеток, что способствует обновлению тканей. *In vitro* методы анализа сенолитиков обычно используют стволовые клетки с ограниченным потенциалом деления. Целью данной работы являлась разработка метода анализа активности сенолитиков в лабораторных условиях. В качестве сенолитика использовали экстракт из пищевой добавки флавоноида физетина (F). Физетин часто используется с алкалоидом пиперином (P). F и P экстрагировали в 95% этаноле, фракционировали ВЭЖХ и оценивали эффект F, P и F/P на клетках лейкоза человека ТНР1. Для индукции старения культуры использовали среду с 5% фетальной сывороткой и длительное культивирование. Анализ проводили методом проточной цитометрии по оценке доли мертвых клеток (PI) и продукции реактивных форм кислорода (DCF) на 5 и 7 сут инкубации. Фракционирование экстрактов F и P показало наличие единственного пика в F и трех пиков в P. Соответственно оценивали влияние сочетания F/P1, F/P2, F/P3. Показали, что на 5 сут физетин стимулировал гибель клеток и повышение флуоресценции DCF в диапазоне 100-1000 разведений, что, вероятно, соответствует элиминации стареющих клеток. P стимулировал только свечение DCF. На 7 сут F снижал долю мертвых клеток и свечение DCF, что может соответствовать увеличению жизнеспособности клеток. Добавление смеси 1:1 F/P2 и F/P3 усиливало эффект в диапазоне 1000-10000 разведений. Собственного эффекта P1, P2, P3 не проявляли. Фракция P1 (ранний пик ВЭЖХ) в смеси с F не оказывала эффекта. Анализ пролиферации в тесте МТТ (72 ч) показал отсутствие эффекта F и стимуляцию пролиферации P2 и P3, но не P1.

Таким образом, был разработан метод анализа функциональной активности сенолитика физетина и сочетания физетина с пиперином.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-74-10095.

## 11.8. МОДУЛЯЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ АПТАМЕРОВ КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ НА ПРИМЕРЕ ОХРАТОКСИНА А

*Рогачева А.С., Самохвалов А.В., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б.*

ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии А.Н. Баха, Москва  
alrogachewa@yandex.ru

Перспективность применения ДНК биорецепторов (аптамеров) для выявления пищевых контаминантов обусловлена воспроизводимостью их свойств от препарата к препарату, низкой стоимостью, ренатурацией и простотой введения функциональных групп. Отрицательный заряд сахарофосфатного остова обуславливает взаимодействия аптамеров с катионами металлов, которые влияют на трёхмерную структуру аптамера и, соответственно, на его аффинность. В работе проведена детальная характеристика влияния ряда одно- и двухвалентных катионов на константу диссоциации (Кд) G-квадруплексного аптамера, связывающего охратоксин А (ОТА). ОТА - микотоксин, повсеместно распространённый контаминант пищевых продуктов, представляющий угрозу жизни и здоровью людей. В связи с этим востребованы реагенты для его высокочувствительного контроля.

Для характеристики взаимодействия получено производное ОТА, меченное флуоресцеином (ОТА-ФИТЦ). Связывание ОТА-ФИТЦ в комплексе с аптамером сопряжено с изменением подвижности ФИТЦ, которое регистрировали по изменению анизотропии флуоресценции (АФ). Получены зависимости АФ ОТА-ФИТЦ в присутствии избытка аптамера (1 : 20) от концентрации  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ . В отсутствие двухвалентных катионов связывание не наблюдалось, поэтому влияние на связывание аптамер ОТА-ФИТЦ одновалентных катионов  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cs^+$  регистрировали в присутствии 10 мМ  $Ca^{2+}$ . Показано, что смеси  $Ca^{2+}$  с  $Na^+$  или  $K^+$ , а также  $Sr^{2+}$  обеспечивают наиболее более аффинное связывание. Проведён двухфакторный анализ влияния смесей одно- и двухвалентных катионов, построены трёхмерные матрицы АФ для смесей:  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $K^+$  в присутствии  $Ca^{2+}$ . Наибольшее связывание аптамер-ОТА-ФИТЦ наблюдалось в следующих средах: #1 - 200 мМ  $Sr^{2+}$ , #2 - 50 мМ  $Ca^{2+}$ , 300 мМ  $Na^+$ , #3 - 50 мМ  $Ca^{2+}$ , 30 мМ  $K^+$ , #4 - 150 мМ  $Ca^{2+}$ , 350 мМ  $Na^+$ . В этих средах конкурентным методом с регистрацией АФ определены Кд комплекса аптамера и свободного ОТА, и их значения сопоставлены с традиционно используемыми условиями (8 мМ  $Mg^{2+}$ , 8 мМ  $Ca^{2+}$ , 100 мМ  $Na^+$ ). Среда #2 обеспечивает наиболее аффинное связывание ОТА-аптамер, Кд составила  $20,3 \pm 6,1$  нМ против  $42,5 \pm 9,3$  нМ в стандартном буфере. Оптимизация солевого состава позволила в 2 раза увеличить аффинность аптамера, что положительно скажется на чувствительности выявления ОТА.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 25-14-00421.

## 11.9. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ КОНЬЮГАТОВ ПУРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОКИСЛОТ

Стельмах К.Д.<sup>1,2</sup>, Берзина М.Я.<sup>2</sup>, Константинова И.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

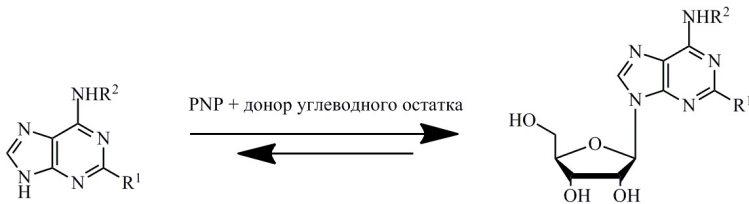
<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

k.stelmakh04@gmail.com

Природные нуклеозиды - широкий класс соединений, участвующий в процессах деления, передачи информации и энергии во всех живых организмах. Аналоги природных нуклеозидов применяются в качестве антиметаболитов природных соединений, замедляя процесс распространения вирусов или деления злокачественных клеток. Распространённость нуклеозидов в организме человека определяет использование в клинической практике аналогов природных соединений, таких как: ацикловир, гемцитабин, клофарабин, кладрибин.

Было решено провести реакцию трансгликозилирования ранее синтезированных модифицированных пуринов [1]. Гликозилирование пурина может увеличить целевую активность молекулы из-за изменения её физико-химических свойств.

Был проведён синтез ряда аналогов аденозина, модифицированных по положениям 2 и 6 пуринового гетероцикла. Реакция трансгликозилирования проведена с природными нуклеозидами в качестве донора углеводного остатка. Катализ реакции осуществляется добавлением в реакционную смесь рекомбинантной пуриннуклеозидфосфоорилазы (PNP) *E.coli*. Стадии оптимизации условий реакции включали в себя: подбор донора углеводного остатка, определение оптимального соотношения донора к субстрату, определение концентрации фермента.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект 24-14-00458).

### Литература

1. Vigorov A. Y. et al. Synthesis of purine conjugates with N-(4-aminobenzenesulfonyl)- and N-(2-aminoethanesulfonyl)-(S)-glutamic acids. *Russian Chemical Bulletin*. 2022. V. 71. No. 12. P. 2685-2690.

## 11.10. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АФФИННЫХ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИМЕРОВ ДОМЕНА Б БЕЛКА А

Телепенина К.П.<sup>1</sup>, Баскова М.В.<sup>1,2</sup>, Терешин М.Н.<sup>1</sup>, Мелихова Т.Д.<sup>1</sup>, Степаненко В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>МИРЭА-РТУ, Институт тонких химических технологий им. М.В.

Ломоносова, Москва

telepenina\_kristina@mail.ru

Хроматография на основе белка А золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) широко используется для очистки моноклональных антител, применяющихся в качестве терапевтических лекарственных средств для лечения заболеваний, таких как онкология, болезнь Крона, аутоиммунные заболевания и др. Белок А имеет высокое сродство к различным классам иммуноглобулина G человека, связываясь с антителом как на Fc-фрагменте, так и на антигенсвязывающем Fab-фрагменте.

В настоящее время иммобилизация рекомбинантного белка А на матрицу осуществляется в основном химическим способом. В нашей лаборатории был разработан ферментативный способ получения аффинного сорбента при помощи реакции транспептидации. При этом были получены лиганды, содержащие 2 повторности домена Б нативного белка А (BDPA2) и 6 повторностей (BDPA6), а также сайт узнавания фермента сортазы А (LPETG). Иммобилизация белков проводилась на два типа матриц: полиметакрилатную и агарозную со свободными аминогруппами. Динамическую связывающую способность (DVC10) полученных сорбентов оценивали при помощи рекомбинантных моноклональных антител класса G1 при времени контакта 6 минут. В результате были получены образцы аффинных сорбентов со следующими значениями DVC10: полиметакрилатный сорбент с BDPA2 - 33,6 мг/мл, полиметакрилатный сорбент с BDPA6 - 46,5 мг/мл; агарозный сорбент с BDPA2 - 50,1 мг/мл, агарозный сорбент с BDPA6 - 37,3 мг/мл.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что динамическая ёмкость полученных аффинных сорбентов зависит не только от длины лиганда, но и от типа матрицы, так как материал, однородность размера частиц и объём пор оказывают существенное влияние на свойства получаемого сорбента.

## 11.11. ПРИМЕНЕНИЕ БАВ ХВОЙНЫХ РАСТЕНИЙ В ФАРМАКОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ТРЕНДЫ

Фомина Д.Э.

РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева, Москва  
fominadara595@gmail.com

Сегодня многие фармацевтические и косметологические компании сталкиваются с запросом общества на продукты и средства натурального происхождения. Решение проблемы требует экологически безопасных и эффективных подходов, среди которых особый потенциал демонстрируют хвойные растения, благодаря своей способности выделять биологически активные вещества (БАВ) с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Целью работы является исследование потенциала применения природных БАВ голосеменных растений и выявления актуальных трендов их использования в фармакологии и косметологии.

Автором был проведен библиометрический анализ. Поиск статей осуществлялся в базе данных Dimensions.ai (за период 2015-2025 гг.) по словам "bioactive compounds of conifers" OR "bioactive compounds of pines" (биологически активные вещества хвойных; биологически активные вещества сосны). Для наиболее подробного анализа было отобрано 107 статей. На основе подобранного материала проводилась кластеризация по темам исследований о БАВ хвойных. Четыре из шести выделенных кластеров содержат сведения о положительных свойствах биологически активных веществ хвойных и их применении в фармакологии и косметологии, что говорит о высокой актуальности данного направления исследований.

Среди основных трендов можно выделить исследование антиоксидантных свойств голосеменных растений и их влияние на здоровье человека. Особое внимание уделяется фенольным соединениям (флавоноидам и фенольным кислотам), созданию на их основе антивозрастной косметики и средств для профилактики и лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом [1, 3]. Еще один тренд - исследование терпеноидов, входящих в состав эфирных масел и других метаболитов [2]. На базе проведенного кластерного анализа было составлено руководство по применению биологически активных веществ хвойных, основываясь на их полезных свойствах.

### *Литература*

1. Ferreira-Santos, P., Zanuso, E., Genisheva, Z., et al. (2020). Green and Sustainable Valorization of Bioactive Phenolic Compounds from Pinus By-Products. *Molecules*. 25(12): 2931.
2. Nisca, A., Stefanescu, R., et al. (2021). Comparative Study Regarding the Chemical Composition and Biological Activity of Pine (*Pinus nigra* and *P. sylvestris*) Bark Extracts. *Antioxidants*. 10(2):327.
3. Popescu D.I., Frum A., Dobrea C.M., et al. (2023). Comparative Antioxidant and Antimicrobial Activities of Several Conifer Needles and Bark Extracts. *Pharmaceutics*. 16(1):52.

## 11.12. УЛУЧШЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КУЛЬТУР, ИММОБИЛИЗОВАННЫХ В НОВОМ БИОСОВМЕСТИМОМ ГЕЛЕ

Храмова А.В.<sup>1</sup>, Галуза О.А.<sup>2</sup>, Эль-Регистан Г.И.<sup>2</sup>, Николаев Ю.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский политехнический университет (Московский политех), Москва

<sup>2</sup>ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт микробиологии им. С.Н.

Виноградского Москва

khramova.anastasiya@list.ru

Пробиотики - это жизнеспособные, непатогенные микроорганизмы, которые при наличии в достаточных количествах могут приносить пользу для здоровья хозяина. Доставка пробиотиков в кишечник с наименьшими потерями жизнеспособных клеток имеет решающее значение для их успешного применения. Однако, эффективность пробиотиков зачастую ограничена из-за их низкой выживаемости, связанной с пероральным приемом. Известно, что иммобилизация пробиотиков повышает их жизнеспособность, снижая влияние инактивирующих факторов, таких как условия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Силанольно-гуматные гели (СГГ) представляют собой перспективные носители для сохранения высокого титра жизнеспособных клеток бактерий, так как обладают сорбционными, защитными и рост-стимулирующими свойствами.

Целью работы было исследование способности иммобилизованных в СГГ молочнокислых бактерий (МКБ) к синтезу антимикробных веществ и выживаемости в условиях *in vitro*, имитирующих условия верхних отделов ЖКТ, изучение технологических свойств молочнокислого продукта на основе гелей с клетками МКБ и определение отсутствия токсичности СГГ.

Показано, что у иммобилизованной в гель культуры *E. faecium* антагонистическая активность против тест-штаммов микроорганизмов повышается до 5 раз по сравнению с контрольными культурами, не иммобилизованными в СГГ.

Количество жизнеспособных клеток *E. faecium* в СГГ в условиях кислотного и ферментативного стресса, имитирующих условия верхних отделов ЖКТ человека, сохранялось на уровне 30-80% от исходного при практически полной гибели клеток в контроле (нестабилизованном препарате).

Технологические показатели кисломолочных продуктов, полученных с применением в качестве заквасок иммобилизованных в СГГ *E. faecium*, улучшаются: сокращается время образования сгустка, органолептическая оценка повышается.

Продемонстрирована безопасность СГГ для животных при приёме внутрь в дозах, не превышающих 5 г/кг/сут.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о возможности применения силанольно-гуматного геля в пищевых технологиях, а также в кормопроизводстве.

### 11.13. СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ АНАЛОГОВ 2-ХЛОРАДЕНОЗИНА, СОДЕРЖАЩИХ ВОССТАНОВЛЕННЫЕ ФОРМЫ АМИНОКИСЛОТ

*Шемет Е.Ю.<sup>1</sup>, Берзина М.Я.<sup>2</sup>, Константинова И.Д.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

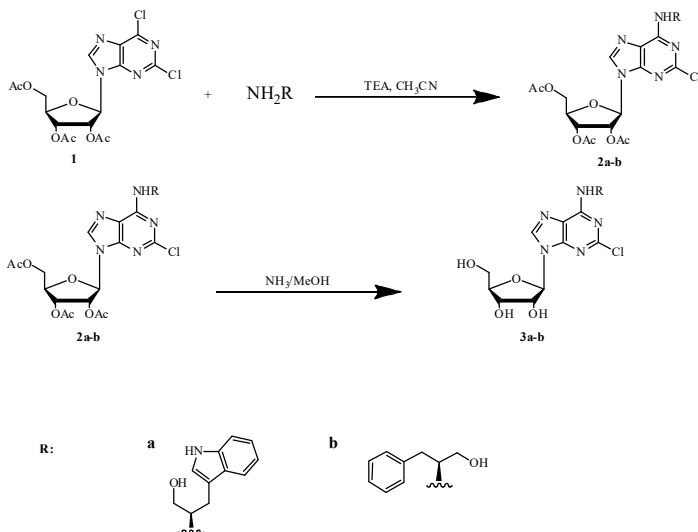
<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина

и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Электронный адрес: shemet-liza@mail.ru

Наряду с выполнением структурно-функциональной роли в ДНК и РНК природные нуклеозиды являются центральными участниками биохимических путей, выполняя функции переносчиков энергии и вторичных мессенджеров в системах внутриклеточной сигнализации. Эксплуатация их естественных метаболических путей и ключевой роли в ферментативных процессах представляет собой стратегическое направление в разработке новых лекарственных средств.

Ранее был синтезирован ряд структурных аналогов аденозина, модифицированных по положению N<sup>6</sup> 2-хлораденозина различными аминокислотами [1]. Эти аналоги оказались частичными агонистами аденозиновых рецепторов типа A<sub>1</sub>. Продолжением этой работы является синтез аналогов аденозина, модифицированных по положению N<sup>6</sup> 2-хлораденозина восстановленными аминокислотами. Также по результатам наработки целевых соединений будут изучены свойства как агонистов A<sub>1</sub>-аденозиновых рецепторов.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект 25-74-10097).

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аббар Хуссейн	132	Бирюкова Д.А.	33
Авдонин П.П.	48	Бовин Н.В.	105
Ажикина Т.Л.	137, 179	Богданов И.В.	20, 50, 80, 81, 127, 138, 143
Айтмухамбетова И.Р.	5	Богданова Ю.А.	43, 71
Акасов Р.А.	88	Богомазова А.Н.	47
Акжигитов М.А.	125	Богомякова М.Е.	47
Акимов М.Г.	36, 38, 94, 118	Богородский А.О.	110
Акимов М.И.	62	Богословская Е.Д.	82
Александров К.А.	126	Бойко А.А.	49, 149
Алексеев И.В.	82, 86, 97	Бойко К.М.	26
Аль-Ибрахим Р.	9	Болосов И.А.	23
Амозова В.И.	79	Борисенко Н.С.	148
Андрейцев В.В.	6	Боровкова В.С.	63
Антипова Н.В.	113	Бородулина Д.А.	83, 123
Антипова О.М.	73, 103	Борщевский В.В.	9
Анурьева А.С.	7	Борщевский В.И.	110
Ануфриева К.С.	117	Бочаров Э.В.	10, 16, 21, 22
Аралов А.В.	70	Бочарова О.В.	10
Арапиди Г.П.	55, 57, 59, 117	Бржозовский А.Г.	35
Артамонова Е.В.	102	Бритиков В.В.	22
Атрихалов Р.Г.	22	Бритикова Е.В.	22
Афанасьева А.А.	30	Булаев А.Г.	147
Ахмедзянов М.А.	8	Бухалович С.М.	44
Ахмедли В.Ф.	74	Быченко О.С.	179
<b>Баженов С.В.</b>	9, 56	Бычков М.А.	90
Бакоева Г.М.	31	<b>Вавилова Ю.Д.</b>	46, 121
Бакоева И.С.	74	Варламова Е.А.	139
Балакина А.А.	79	Василенко Е.О.	11
Баладин С.В.	138	Ващетшук Д.	100
Баранов М.С.	43, 66, 71	Величинский Р.А.	121
Барашкова А.С.	145	Веселов М.М.	95
Барыкин А.Д.	120	Вздорова К.С.	68
Баскова М.В.	153	Вихров А.А.	84
Батин А.О.	32	Владькина М.В.	40
Батищев О.В.	139	Власов А.В.	15
Безручко И.О.	9	Воденникова А.А.	144
Безуглов В.В.	40	Волков Д.В.	89, 109
Бекбаева И.В.	57	Воробьева Н.Е.	34
Белецкий А.В.	147	Воронежская Е.Е.	60
Белогуров А.А.	12, 106	Вуль М.В.	84
Берзина М.Я.	152, 156		
Бершакский Я.В.	10, 21, 22		

Габибов А.Г.	24, 112	Дзантиев Б.Б.	151
Габриелян Н.Г.	145	Дзаријева Ф.М.	103
Гавриленкова А.А.	16, 21	Дидыч Д.А.	86, 97
Галуза О.А.	155	До Ф.Т.	6
Гамбург Е.В.	85, 111	Долгих Д.А.	22, 28
Гарбуз Д.Г.	49	Домнин А.В.	77
Гарбузинский С.А.	179	Дорошенко В.А.	128, 142
Гейдаров Р.Н.	45	Дрозд Н.Н.	63
Генералова А.Н.	88, 116	Дроздова М.Г.	95
Герасимова А.А.	127	Дронова Е.А.	9
Гладнева Е.Е.	146	Дубецкая А.А.	64
Глушак Р.А.	86	Дудкина Е.С.	87
Глушко Е.А.	12	Душина А.О.	88
Говорун В.М.	55, 117	Дюбарь А.М.	147
Гончаров А.О.	35, 55, 117	<b>Евгеньев М.Б.</b>	49
Гончарук С.А.	7	Евдокимова А.А.	34
Горбунова М.И.	86	Евсеев П.В.	129
Гордеева Е.И.	45	Егоров М.В.	129
Гороховатский А.Ю.	120	Егорова Н.А.	54
Горшков Е.В.	116	Егорова Н.С.	40
Горшкова М.А.	52	Егорова Т.В.	88
Гремпель П.О.	36	Емельянов Е.А.	89
Грецкая Н.М.	40	Емельянова М.А.	45
Гречихина М.В.	49	Ермакова М.Ю.	148
Григоров А.С.	131, 179	Ермилова В.Ю.	90
Гришина А.Д.	13	Есетов Н.С.	130
Гроза Н.В.	140	Ефимова С.С.	134
Грязнова О.Ю.	85, 96, 111	Ефремов М.А.	150
Гурьев Н.А.	53, 61	<b>Жебов Д.М.</b>	14
Гусельникова Е.П.	45	Жердев А.В.	151
Гуськов А.	100	Животова Ю.С.	91, 115
Гущин И.Ю.	9	Жиляева М.А.	41
Давлетшин А.И.	49	Жукова Л.Г.	86
Данилкович А.В.	78	Журавлева М.В.	92
Дашкова И.Г.	27	Заварыкина Т.М.	87, 102
Деев И.Е.	10, 16, 21	Завойко Д.С.	20
Деев С.М.	83, 85, 96, 98, 104, 108, 111, 114, 119, 122, 123	Завриев С.К.	145
Демина П.А.	88	Заика Е.А.	46
Дёмкина А.	58	Зайченко Д.М.	102
Дениева З.Г.	139	Залата О.А.	76
Дергоусова Н.И.	19	Зарайский А.Г.	60
		Захарова Ю.Г.	93
		Захарьева Е.В.	131

Зенченко А.А.	141	Козырко Е.В.	87
Зинченко Г.Н.	40	Кокаева И.С.	40
Зотов И.Э.	94, 118	Колб В.А.	27
Зубарева А.А.	144	Колесникова В.В.	6
Зубкин М.Л.	105	Колесникова Т.Д.	34
Зырина А.Н.	148	Колотова В.А.	136
<b>Иванков Д.Н.</b>	11	Кольченко А.М.	88
Иванов Д.С.	65, 67	Колопанова Н.М.	60
Иванов С.В.	148	Комаревцев С.К.	29, 129
Иванова А.Д.	95	Комлева Л.А.	48
Иванова К.В.	132	Коммер А.А.	27
Иванова О.М.	35, 55, 57, 59	Конарева С.П.	97
Иванова Ю.С.	53, 61	Кондратьева С.А.	82, 86, 97
Иванюк М.А.	86	Кононихин А.С.	35
Ивин Ю.Ю.	146	Константинова И.Д.	152, 156
Ивко В.Л.	73, 103	Конюхова А.С.	101
Ившина Н.К.	96	Копылов А.М.	73, 93, 103
Иконникова В.А.	133	Короткова Н.А.	98
Исаев А.Б.	58, 132, 136	Корчагин И.В.	137
Ишманов Т.Ф.	134	Котельникова П.А.	83, 98, 104, 108, 122, 123
<b>Кадников В.В.</b>	147	Коговская О.	58
Казакова А.Н.	59	Коговская О.А.	136
Казакова А.С.	68	Коцарева О.Д.	51
Калганова А.И.	128, 135, 142	Кочетков С.Н.	125
Калиновский Д.В.	119	Краснова С.А.	43, 66
Камалиева Л.А.	15	Краснова Т.С.	32
Камзеева П.Н.	70	Кругликов Р.Н.	23
Кандинов И.Д.	99	Круглова А.В.	17
Капустин Д.В.	72	Кудрявский В.В.	35
Карапетьянц Э.В.	16, 21	Кудряева А.А.	12, 106
Карпов Р.М.	92	Кузяева В.И.	116
Касимова А.А.	26	Куклина Д.Д.	9
Кастуева Э.А.	47	Кульбачинский А.В.	14
Кильдеева Н.Р.	95	Куротова А.И.	130
Киндинова И.С.	138	Кутяков С.В.	64
Кирпичников М.П.	90	Кушлинский Н.Е.	89
Климина К.М.	59	<b>Лагарькова М.А.</b>	47, 55, 117
Клычникова Е.В.	37	Лазарева А.В.	45
Клячко Н.Л.	95	Ландер Е.Ю.	99
Князева А.В.	99	Лапаник А.Д.	95
Коваленко Е.И.	46, 121	Лашкин А.И.	55
Коваленко Л.В.	94, 118	Левашов П.А.	29
Ковчина В.И.	126		

Левченко А.В.	75	Михайленко В.В.	68
Литвиненко А.В.	42	Михайлов А.А.	133
Литти Ю.В.	147	Михайлова К.А.	149
Лопухов А.В.	95	Михайлович В.М.	45
Лубова К.	100	Можаяв А.А.	92
Лужина Е.А.	87	Мокрушина Ю.А.	24, 112
Лузина О.А.	21	Молчанова М.В.	67
Лукина М.М.	35, 117	Московцев А.А.	102
Луконин Н.В.	31	Мохина М.А.	104, 122
Лукьянова А.А.	129	Мочалова Е.Н.	41, 42, 62
Луньков А.П.	150	Мургазаев С.Р.	76
Лушпа В.А.	10, 22	Мустафин Д.А.	43
Люблинская О.Г.	53, 54, 61	Мышкина Н.М.	120
Люкманова Е.Н.	90	<b>Найланд М.</b>	100
Лютиков А.А.	144	Натаров И.И.	9
<b>Мазина Л.М.</b>	101	Небиева С.А.	56
Мазина П.С.	102	Никитин М.П.	41, 42, 62
Мазур Д.В.	113	Никитина О.В.	105
Макарова А.О.	52	Николаев Е.Н.	35
Макеева В.Е.	103	Николаев Ю.А.	155
Максимова Е.М.	75	Николаева А.Ю.	26
Маляр Ю.Н.	63	Николаева Ю.Д.	18
Манукян А.А.	57	Никонов О.С.	6
Манухов И.В.	9, 56	Никонова Е.Ю.	6
Марданов А.В.	147	Новиков А.В.	68
Марквичева Е.А.	95	Новикова В.О.	101
Мартини Б.А.	179	<b>Обозина А.С.</b>	130
Мартынов В.И.	13, 18, 64, 124	Овсяникова О.В.	49, 51
Мартынюк В.А.	134	Овчинникова Т.В.	20, 23, 25, 50, 80, 81, 127, 138, 143
Маршалкин Л.А.	138	Окара П.С.	149, 150
Матвеева В.О.	9	Опрышко В.Е.	69
Матюгина Е.С.	91, 115, 125	Орешков С.Д.	70
Матюта И.О.	26	Орлова Д.А.	106
Махонько А.А.	139	Осипов С.Д.	15
Меламуд В.С.	147	Осипова З.М.	120
Мелихова Т.Д.	153	Ословский В.Е.	141
Мельник Б.С.	179	Остроумова О.С.	134
Мельникова Д.Н.	20, 143	Ощепков М.С.	94, 118
Механцева К.В.	56	<b>Павлова Г.В.</b>	103
Минаева А.В.	15	Павлова Е.В.	107
Минибаева Ф.В.	39	Панин Н.В.	129
Миркасымов А.Б.	85, 96, 98	Пантелеев П.В.	23, 25
Мирошников К.А.	26, 29, 129		

Пахомов А.А.	13, 18, 64, 124	Руина К.С.	101
Пеков С.И.	37	Румянцева А.А.	37
Пермякова М.С.	68	Савватеева Е.Н.	99, 107
Петрова Е.А.	44	Савельев А.Г.	116
Петушков И.В.	14	Садеева З.З.	45
Пипия С.О.	24, 135	Садонова Е.А.	38
Пистер Л.С.	140	Сажнев Н.А.	95
Плеханова Н.С.	52	Салина Е.Г.	179
Подолько В.В.	108	Саловарова В.П.	68
Покидова О.В.	101	Самойлова Е.А.	45
Полякова С.М.	105	Самохвалов А.В.	151
Попкова А.Н.	19	Санина Н.А.	79, 101
Попов В.О.	19	Сапожников А.М.	49
Попов П.А.	109	Сафонова Е.А.	116
Попова М.В.	126	Сафронова В.Н.	25
Портнов С.А.	110	Свирина Е.А.	117
Потапов А.Е.	20	Свирщевская Е.В.	119, 144, 149, 150
Похороков Д.А.	96, 111	Семенов М.А.	15
Причислый К.С.	77	Семенов О.Ю.	9
Проволович С.О.	57	Семенова Е.Д.	141
Пронина И.В.	87, 102	Семенова М.А.	22
Проскуряков Т.А.	35	Семенова Ю.Д.	141
Простякова А.И.	84, 116	Середа М.В.	63
Проценко С.В.	112	Серова Е.В.	114
Прошкина Г.М.	114	Серова О.В.	10, 112
Пуговкина Н.А.	53, 61	Скворцова Ю.В.	137, 179
Пяткина В.А.	21	Скutelь М.А.	58, 136
Радченков Н.С.	78	Слотбом Д.	100
Ракитина О.А.	82, 86, 97	Смирнов А.	58
Резекина А.И.	113	Смирнов А.Ю.	65, 69
Рейенбергер Я.	100	Смирнов И.В.	24, 112, 135
Ремеева А.А.	9	Смирнов И.П.	117
Решетников В.В.	82, 97	Смирнова О.М.	22
Рижиков Ю.Л.	9	Смолина А.А.	23, 25
Рогачева А.С.	151	Соболева Н.З.	24
Рогожин Е.А.	8, 145	Согомонян А.С.	85, 108
Розонова О.А.	102	Солдатов Д.А.	105
Романова К.А.	45	Солдунова А.О.	59
Рубцов П.М.	32	Соловьев Я.В.	77
Рубцов Ю.П.	89	Соловьева Д.О.	60
Рубцова М.П.	30	Сохранева В.А.	91, 115
Рудик Д.И.	71	Сочилина А.В.	116
Руженцева Д.А.	87	Старикова В.В.	128, 142

Стахеев А.А.	145	Хабибрахманова В.Р.	39
Стекольниковая П.А.	117	Хаджинова Е.	104, 122
Стельмах К.Д.	152	Хазов Н.С.	27
Стенина М.Б.	102	Хайдуков Е.В.	88
Степаненко В.Н.	153	Хайруллина А.Ф.	39
Степанов М.Е.	88	Хандажинская А.Л.	91, 115, 125
Стрельцова М.А.	49	Хвостов М.В.	21
Ступина Т.С.	79	Ходненко А.П.	28
Субботин Н.С.	72	Ходырев Д.С.	87, 102
Сударев В.В.	44	Холоденко И.В.	119
Сулима А.О.	73	Холоденко Р.В.	119
Суржиков С.А.	45	Хохлова С.В.	87, 102
Сухова М.В.	86	Храмова А.В.	155
Сырко Д.С.	77	Цетлин В.И.	40
Телепнина К.П.	153	Чадина Н.А.	83, 123
Тепловодская Ю.С.	25	Чепурных Т.В.	120
Терехов С.С.	24, 112, 128, 135, 142	Черткова Р.В.	22, 28
Терехова А.А.	79	Чистяков А.Д.	124
Терешин М.Н.	153	Чуб А.С.	93
Терновая Н.Д.	94, 118	Чудаков Д.Б.	51
Тимотиевич Е.Д.	126	Шагдарова Б.Ц.	150
Тимошина О.Ю.	26	Шаляпин С.С.	110
Тимошина П.С.	60	Шевченко М.А.	49, 110
Титов М.М.	119	Шевченко О.В.	50, 143
Толстова Т.В.	95	Шекунов Е.В.	134
Усатых А.А.	61	Шелухина И.В.	40
Устюжанина М.О.	46	Шемет Е.Ю.	156
Фадеева А.А.	120	Шендер В.О.	35, 55, 57, 59, 117
Файзуллина Э.А.	112	Шенкарев З.О.	70
Фатеева С.И.	50, 143	Шепелев Н.М.	30
Фаттахова Г.В.	51, 144	Шерман Д.К.	47
Федорин Д.Н.	33	Шилова Н.В.	105
Федоров А.Н.	52	Шиловский И.П.	126
Федотова М.С.	21	Шипков Н.С.	19
Филатова М.С.	129	Шипунова В.О.	130
Филоненко Д.А.	86	Шишова А.А.	148
Финкина Е.И.	50, 81, 127, 138, 143	Шлепова О.В.	90
Фоменко А.Н.	121	Шмелева О.А.	148
Фомина Д.Э.	154	Шнайдер П.В.	55, 57
Фомичева Ю.С.	179	Шнейдер М.М.	26
Фролова А.Ю.	13, 18, 64, 124	Шохина А.Г.	57
		Шпирт А.М.	26
		Шрамова Е.И.	114

Шулепко М.А.	90
Шустова О.А.	51
<b>Щ</b> еглова Е.С.	56
Эль-Регистан Г.И.	155
<b>Ю</b> денко А.Н.	9
Юмашев К.В.	126
Юринова Г.В.	68
Юркова М.С.	52
<b>Я</b> кимов А.Ю.	29
Ямпольский И.В.	120
Ярема П.О.	58, 132
Ярыгин Д.А.	68
Finkelstein A. V.	179
Garbuzynskiy S.O.	179
Melnik B.S.	179

# СОДЕРЖАНИЕ

## ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

### СЕКЦИЯ I

#### СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ. БИОКАТАЛИЗ

- 1.1. ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИЗОФОРМ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС  
*Айтмухамбетова И.Р.* ..... 5
- 1.2. ПОЛУЧЕНИЕ ДОМЕНОВ ФАКТОРА ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ 4G ( $\epsilon$ IF4G) *SOLANUM TUBEROSUM* ДЛЯ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
*Андрейцев В.В., Колесникова В.В., Никонова Е.Ю., До Ф.Т., Никонов О.С.* ..... 6
- 1.3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА АНТИАПОПТОТИЧЕСКОГО БЕЛКА СЕМЕЙСТВА  $\text{VcL2}$   
*Анурьева А.С., Гончарук С.А.* ..... 7
- 1.4. ЗАЩИТНЫЕ ПЕПТИДЫ РАСТЕНИЙ ИЗ СЕМЕЙСТВА АЛЬФА-ХАРПИНИНОВ ИНГИБИРУЮТ ТРАНСЛЯЦИЮ ПУТЕМ СВЯЗЫВАНИЯ С РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК  
*Ахмедзянов М.А., Рогожин Е.А.* ..... 8
- 1.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ОЛИГОМЕРНЫХ СОСТОЯНИЙ ФЕРРОКСИДАЗЫ  $\text{TmDFLP}$  МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО РЕНТГЕНОВСКОГО РАССЕЯНИЯ, СОПРЯЖЕННОГО С ГЕЛЬ-ФИЛЬТРАЦИЕЙ  
*Безручко И.О., Куклина Д.Д., Дронова Е.А., Ремеева А.А., Натаров И.И., Юденко А.Н., Аль-Ибрахим Р., Матвеева В.О., Семенов О.Ю., Борщевский В.В., Баженов С.В., Манухов И.В., Гуцин И.Ю., Рижиков Ю.Л.* ..... 9
- 1.6. РОЛЬ МУТАЦИЙ В СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ДИНАМИКЕ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА РЕЦЕПТОРА, ПОДОБНОГО ИНСУЛИНОВОМУ  
*Бершацкий Я.В., Бочарова О.В., Серова О.В., Деев И.Е.1, Лушина В.А., Бочаров Э.В.* ..... 10
- 1.7. ПРЕДСКАЗАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДИНОЧНЫХ МУТАЦИЙ НА НАЧАЛЬНУЮ ФАЗУ АГРЕГАЦИИ АМИЛОИДОГЕННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ  
*Василенко Е.О., Иванков Д.Н.* ..... 11
- 1.8. ИССЛЕДОВАНИЕ СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ И МОДУЛЯЦИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРОТЕАЗНЫХ КОМПЛЕКСОВ  $\text{ClpAP}$ ,  $\text{ClpXP}$  и  $\text{HslUV}$   
*Глушко Е.А., Белогуров А.А., Кудряева А.А.* ..... 12
- 1.9. КОНЬЮГАЦИЯ БЕЛКОВ С КАРБОКСИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ КРАСИТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВИРОВАННЫХ ЭФИРОВ *IN SITU*  
*Гришина А.Д., Фролова А.Ю., Мартынов В.И., Пахомов А.А.* ..... 13

- 1.10. ХАРАКТЕРИСТИКА Thg1-ПОДОБНОГО БЕЛКА ИЗ МЕЗОФИЛЬНОЙ ЭУБАКТЕРИИ  
*Жебов Д.М., Петушков И.В., Кульбачинский А.В.* ..... 14
- 1.11. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АФФИННОСТИ ЛИГАНДОВ К C-RING FOF1 АТФ-СИНТАЗЫ ПРОКАРИОТ  
*Камалиева Л.А., Осипов С.Д., Минаева А.В., Семенов М.А., Власов А.В.* ..... 15
- 1.12. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РЕЦЕПТОРА, ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРУ ИНСУЛИНА  
*Карпетьянц Э.В., Гавриленкова А.А., Бочаров Э.В., Деев И.Е.* ..... 16
- 1.13. ДЕГИДРОШИКИМАТДЕГИДРАТАЗА ИЗ *PODOSPORA ANSERINA* И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПОЛУЧЕНИЯ 3,4-ДИГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ  
*Круглова А.В.* ..... 17
- 1.14. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНИДА В КАЧЕСТВЕ ФЛУОРОГЕННОГО КРАСИТЕЛЯ ДЛЯ МЕЧЕНИЯ БЕЛКОВ  
*Николаева Ю.Д., Фролова А.Ю., Мартынов В.И., Пахомов А.А.* ..... 18
- 1.15. ТLR-ЗАВИСИМЫЕ ТИОЦИАНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ  
*Попкова А.Н., Шипков Н.С., Дергоусова Н.И., Попов В.О.* ..... 19
- 1.16. ПОЛУЧЕНИЕ МОНОМЕРНОЙ ФОРМЫ ОСНОВНОГО АЛЛЕРГЕНА ПЫЛЬЦЫ ОЛЬХИ *Aln g 1* И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СПОСОБНОСТИ СВЯЗЫВАТЬ ЛИГАНДЫ  
*Потапов А.Е., Мельникова Д.Н., Завойко Д.С., Овчинникова Т.В., Богданов И.В.* ..... 20
- 1.17. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ 9-N-н-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫХ БЕРБЕРИНА НА АКТИВАЦИЮ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА  
*Пяткина В.А., Гавриленкова А.А., Карпетьянц Э.В., Хвостов М.В., Лузина О.А., Федотова М.С., Бершацкий Я.В., Бочаров Э.В., Деев И.Е.* ..... 21
- 1.18. <sup>15</sup>N-МЕЧЕННЫЙ НЕЙРОГЛОБИН С МУТАЦИЕЙ С120S: ПОЛУЧЕНИЕ И ВЗАМОДЕЙСТВИЕ С ЦИТОХРОМОМ *c* ПО ДАННЫМ ПЕРТУРБАЦИИ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ЯМР  
*Семенова М.А., Атрихалов Р.Г., Смирнова О.М., Бритиков В.В., Бритикова Е.В., Лузина В.А., Бершацкий Я.В., Бочаров Э.В., Долгих Д.А., Черткова Р.В.* ..... 22
- 1.19. ИЗУЧЕНИЕ БИОРАЗНООБРАЗИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АПИДАЦИН-ПОДОБНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ НАСЕКОМЫХ  
*Смолина А.А., Болосов И.А., Кругликов Р.Н., Овчинникова Т.В., Пантелеев П.В.* ..... 23
- 1.20. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛОГА ЛАНТИПЕПТИДА ЛАКТИЦИНА  
*Соболева Н.З., Пития С.О., Мокрушина Ю.А., Габибов А.Г., Смирнов И.В., Терехов С.С.* ..... 24

- 1.21. НОВЫЕ ОЛИГОАРГИНИН-СОДЕРЖАЩИЕ  $\beta$ -ШПИЛЕЧНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ НАСЕКОМЫХ  
*Тепловодская Ю.С., Смолина А.А., Сафронова В.Н., Овчинникова Т.В., Пантелеев П.В.* ..... 25
- 1.22. СТРУКТУРА И ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ХВОСТОВЫХ ШИПОВ НОВЫХ БАКТЕРИОФАГОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*  
*Тимошина О.Ю., Шнейдер М.М., Касимова А.А., Штирт А.М., Николаева А.Ю., Матюта И.О., Бойко К.М., Мирошников К.А.* ..... 26
- 1.23. КИНЕТИКА СВРАЧИВАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИ ПЕРМУТИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ПРОЦЕССЕ ИХ РИБОСОМНОГО СИНТЕЗА  
*Хазов Н.С., Коммер А.А., Дашкова И.Г., Колб В.А.* ..... 27
- 1.24. СТАБИЛИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ АЛЬБЕБЕТИНА ПУТЕМ НАПРАВЛЕННОГО МУТАГЕНЕЗА  
*Ходненко А.П., Черткова Р.В., Долгих Д.А.* ..... 28
- 1.25. ЭКСПРЕССИЯ В РАСТВОРИМОЙ ФОРМЕ, ВЫДЕЛЕНИЕ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ЭНДОЛИЗИНА gp11 БАКТЕРИОФАГА *CURTOBACTERIUM* SPP. АУКА  
*Якимов А.Ю., Комаревцев С.К., Левашов П.А., Мирошников К.А.* ... 29

## СЕКЦИЯ 2

### ГЕНЫ И ГЕНОМЫ. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ. ГЕНОМНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ. ГЕНОМНЫЕ И МУЛЬТИОМΙΚСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- 2.1. РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ВЫШЕЛЕЖАЩЕЙ ОТКРЫТОЙ РАМКИ СЧИТЫВАНИЯ В ВЫБОРЕ СТАРТ-КОДОНА КОДИРУЮЩЕЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА *MCRS1*  
*Афанасьева А.А., Шепелев Н.М., Рубцова М.П.* ..... 30
- 2.2. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *DMD* У СВИНЕЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР СТРЕСС-ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ОБЪЕКТ ГЕНОМНОГО КОНТРОЛЯ В СЕЛЕКЦИИ  
*Бакоева Г.М., Луконин Н.В.* ..... 31
- 2.3. РОЛЬ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИЗОФОРМ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ *RUNX3* ЧЕЛОВЕКА В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ  
*Батин А.О., Краснова Т.С., Рубцов П.М.* ..... 32
- 2.4. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ miR-122 В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АЦЕТАМИНОФЕН-ЗАВИСИМОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ  
*Бирюкова Д.А., Федорин Д.Н.* ..... 33
- 2.5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТРАНСКРИПЦИИ В ХОДЕ МЕТАМОРФОЗА *DROSOPHILA MELANOGASTER*  
*Евдокимова А.А., Воробьева Н.Е., Колесникова Т.Д.* ..... 34
- 2.6. НАРУШЕНИЕ РЕДАКТИРОВАНИЯ И СПЛАЙСИНГА пре-мРНК ВЫЗЫВАЕТ НАКОПЛЕНИЕ R-ПЕТЕЛЬ И АКТИВАЦИЮ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ СБОРКИ ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ  
*Проскуряков Т.А., Гончаров А.О., Кудрявский В.В., Иванова О.М., Лукина М.М., Бржозовский А.Г., Кононихин А.С., Николаев Е.Н., Шендер В.О.* ..... 35

### СЕКЦИЯ 3

#### СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

- 3.1. ВЛИЯНИЕ КЛАССИЧЕСКИХ И НЕКЛАССИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ НА РЕЦЕПТОРЫ ЭНДОКАННАБИНОИДНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
*Гремпель П.О., Акимов М.Г.* ..... 36
- 3.2. МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕЙРОТРАВМЕ  
*Румянцева А.А., Клычникова Е.В., Пеков С.И.* ..... 37
- 3.3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КАННАБИНОИДОВ И АГОНИСТОВ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ U-87MG  
*Садонина Е.А., Акимов М.Г.* ..... 38
- 3.4. СОСТАВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЛИШАЙНИКА *LOBARIA PULMONARIA* (L.) HOFFM.  
*Хайруллина А.Ф., Хабибрахманова В.Р., Минибаева Ф.В.* ..... 39

### СЕКЦИЯ 4

#### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЗНАВАНИЯ БИОМОЛЕКУЛ И ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ В КЛЕТКЕ

- 4.1. НОВЫЕ ПЕПТИДНЫЕ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ  $\alpha 7$  НИКОТИНОВОГО АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА  
*Владыкина М.В., Кокаева И.С., Егорова Н.С., Грецакая Н.М., Зинченко Г.Н., Цетлин В.И., Безуглов В.В., Шелухина И.В.* ..... 40
- 4.2. ХРАНЕНИЕ И СЧИТЫВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИНЦИПОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КОММУТАЦИИ  
*Жилыева М.А., Никитин М.П., Мочалова Е.Н.* ..... 41
- 4.3. ЯВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КОММУТАЦИИ КАК ОСНОВА РЕАЛИЗАЦИИ ПРОСТЕЙШИХ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОНЕНТОВ СЛОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ  
*Литвиненко А.В., Никитин М.П., Мочалова Е.Н.* ..... 42
- 4.4. ОПТИМИЗАЦИЯ СВОЙСТВ ФЛУОРОГЕН-АКТИВИРУЮЩЕГО БЕЛКА *ricoFAST* КАК ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМОЙ МЕТКИ  
*Мустафин Д.А., Краснова С.А., Баранов М.С., Богданова Ю.А.* ..... 43
- 4.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ БЕЛКА *VirChR1* В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ  
*Петрова Е.А., Сударев В.В., Бухалович С.М.* ..... 44
- 4.6. ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКОГО МИКРОЧИПА  
*Романова К.А., Гейдаров Р.Н., Лазарева А.В., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Гусельникова Е.П., Гордеева Е.И., Суржиков С.А., Емельянова М.А., Михайлович В.М.* ..... 45

## СЕКЦИЯ 5

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА

- 5.1. АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НК-КЛЕТОК НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕПТИД *HELICOBACTER PYLORI*  
Заика Е.А., Устюжанина М.О., Вавилова Ю.Д., Коваленко Е.И. ..... 46
- 5.2. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НК-КЛЕТОК НА КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИПСК  
Кастуева Э.А., Шерман Д.К., Богомякова М.Е., Богомазова А.Н., Лагарькова М.А. ..... 47
- 5.3. АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ АУТОАНТИТЕЛ К ФАКТОРУ N У БОЛЬНЫХ АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ  
Комлева Л.А., Авдонин П.П. ..... 48
- 5.4. СРАВНЕНИЕ МОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ C- И N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТОВ БТШ70 НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НК-КЛЕТОК  
Овсяникова О.В., Гарбуз Д.Г., Давлетшин А.И., Гречихина М.В., Бойко А.А., Стрельцова М.А., Шевченко М.А., Евгеньев М.Б., Сапожников А.М. ..... 49
- 5.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЕФЕНЗИНОВ NaD1 И NBD2 НА ЭКСПРЕССИЮ В ЭНТЕРОЦИТАХ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ TLR  
Фатеева С.И., Шевченко О.В., Богданов И.В., Овчинникова Т.В., Финкина Е.И. ..... 50
- 5.6. АНТИОКСИДАНТЫ ПОДАВЛЯЮТ ПРОДУКЦИЮ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, НО НЕ СУБКЛАССОВ IgG, В МОДЕЛИ СТИМУЛИРУЕМОГО БЕНЗО(А)ПИРЕНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА  
Чудаков Д.Б., Коцарева О.Д., Шустова О.А., Овсяникова О.В., Фаттахова Г.В. ..... 51

## СЕКЦИЯ 6

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

- 6.1. ИЗУЧЕНИЕ БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО СВРАЧИВАНИЯ БЕЛКА ПИРУВАТ-ФОРМИАТ ЛИАЗЫ *ESCHERICHIA COLI IN VIVO*  
Горшкова М.А., Макарова А.О., Плеханова Н.С., Юркова М.С., Федоров А.Н. ..... 52
- 6.2. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ СИСТЕМА Trx/TrxR КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ СЛАБОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА  
Гурьев Н.А., Иванова Ю.С., Пуговкина Н.А., Люблинская О.Г. ..... 53
- 6.3. КОНЦЕНТРАЦИЯ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> В ЯДРЕ И ЦИТОПЛАЗМЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕВЛОВЫХ/ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНДУКЦИИ ВНЕШНЕГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА  
Егорова Н.А., Люблинская О.Г. ..... 54

- 6.4. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ТЕРАПИЕЙ СЕКРЕТОМОВ В УВЕЛИЧЕНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК РАКА ЯИЧНИКА  
*Лашкин А.И., Шнайдер П.В., Арапиди Г.П., Иванова О.М., Гончаров А.О., Лагарькова М.А., Говорун В.М., Шендер В.О.* ..... 55
- 6.5. СПОСОБЫ БОРЬБЫ С НЕОДНОРОДНОСТЬЮ АКТИВАЦИИ QS-РЕГУЛИРУЕМОЙ ЭКСПРЕССИОННОЙ СИСТЕМЫ  
*Небиева С.А., Щеглова Е.С., Механцева К.В., Баженов С.В., Манухов И.В.* ..... 56
- 6.6. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИНАМИКИ АПОПТОЗА С ЦИТОПРОТЕКТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ СЕКРЕТОМА ПОГИБАЮЩИХ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА  
*Прололович С.О., Шнайдер П.В., Бекбаева И.В., Манукян А.А., Иванова О.М., Шохина А.Г., Арапиди Г.П., Шендер В.О.* ..... 57
- 6.7. СИСТЕМА ВРЕХ ТИПА IV АССОЦИИРОВАНА С ФОСФОТИЛИРОВАНИЕМ ДНК И ПРОЯВЛЯЕТ АНТИФАГОВУЮ АКТИВНОСТЬ В ГЕТЕРОЛОГИЧНОЙ СИСТЕМЕ ЭКСПРЕССИИ  
*Смирнов А., Дёмкина А., Ярема П., Котовская О., Скутель М., Исавев А.* ..... 58
- 6.8. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ БЕЛКА SYNCRIP В РЕГУЛЯЦИИ ПОЛИАДЕНИЛИРОВАНИЯ ТРАНСКРИПТОВ В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ  
*Солдунова А.О., Иванова О.М., Казакова А.Н., Климина К.М., Арапиди Г.П., Шендер В.О.* ..... 59
- 6.9. МЕХАНОРЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-СКЕЙЛЕРОВ *bp10* И *span* ПРИ ЭМБРИОНАЛЬНОМ СКЕЙЛИНГЕ У МОРСКОГО ЕЖА  
*Тимошина П.С., Колупанова Н.М., Соловьева Д.О., Воронежская Е.Е., Зарайский А.Г.* ..... 60
- 6.10. ИЗМЕНЕНИЕ ДИСУЛЬФИДРЕДУКТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ЦИТОПЛАЗМЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗВИТИИ СЕНЕСЦЕНЦИИ  
*Усатых А.А., Иванова Ю.С., Гурьев Н.А., Пуговкина Н.А., Люблинская О.Г.* ..... 61

## СЕКЦИЯ 7

### СОВРЕМЕННЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

- 7.1. ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОИДНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ДНК-МОЛЕКУЛ  
*Акимов М.И., Никитин М.П., Мочалова Е.Н.* ..... 62
- 7.2. НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛАКТОГЛЮКОМАННАНА  
*Боровкова В.С., Маляр Ю.Н., Серeda М.В., Дрозд Н.Н.* ..... 63

- 7.3. СТИРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ВОДИРУ ДЛЯ МЕЧЕНИЯ ЖИВЫХ КЛЕТОК И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ РЕДОКС СТАТУСА  
*Дубецкая А.А., Кутяков С.В., Фролова А.Ю., Мартынов В.И., Пахомов А.А.* ..... 64
- 7.4. ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ТИАКРЕМОНОНА  
*Иванов Д.С., Смирнов А.Ю.* ..... 65
- 7.5. НОВЫЙ АНАЛОГ ХРОМОФОРА ЗЕЛЕННОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА С sp-ГИБРИДИЗОВАННЫМ УГЛЕРОДНЫМ ФРАГМЕНТОМ  
*Краснова С.А., Баранов М.С.* ..... 66
- 7.6. ФОТОИНДУЦИРОВАННАЯ 1,4-ТРАНСПОЗИЦИЯ ТИОАМИДОВ  
*Молчанова М.В., Иванов Д.С.* ..... 67
- 7.7. ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ СКРИНИНГА БИОАКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ *FOMITOPSIS OFFICINALIS* И *FLAMMULINA VELUTIPES*  
*Новиков А.В., Ярыгин Д.А., Казакова А.С., Вздорова К.С., Пермязова М.С., Юринова Г.В., Михайленко В.В., Саловарова В.П.* ..... 68
- 7.8. ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ 2-АЦИЛОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДОВ В 2-ГИДРОКСИБЕНЗОФУРАНОНЫ  
*Опрышко В.Е., Смирнов А.Ю.* ..... 69
- 7.9. КИНЕТИКА РАСКРЫТИЯ ПАР ОСНОВАНИЙ ГУАНИНОВОЙ ТЕТРАДЫ: ВЛИЯНИЕ ТОПОЛОГИИ G-КВАДРУПЛЕКСА И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ  
*Орешков С.Д., Камзеева П.Н., Шенкарев З.О., Аралов А.В.* ..... 70
- 7.10. АРИЛИДЕН-ИМИДАЗОЛОНЫ С РАСШИРЕННОЙ p-СИСТЕМОЙ НА ОСНОВЕ КУМАРИНА  
*Рудик Д.И., Богданова Ю.А., Баранов М.С.* ..... 71
- 7.11. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СОПОЛИМЕРОВ АНИЛИНА С ЗАМЕЩЕННЫМИ АНИЛИНАМИ ПО СТРУКТУРЕ ОПТИЧЕСКИХ СПЕКТРОВ ПОГЛОЩЕНИЯ ИХ РАСТВОРОВ  
*Субботин Н.С., Капустин Д.В.* ..... 72
- 7.12. ИНТЕРФЕРОМЕТРИЯ БИОСЛОЕВ КАК МЕТОД ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНЫХ АПТАМЕРОВ  
*Сулима А.О., Ивко В.Л., Антипова О.М., Копылов А.М.* ..... 73

## **СЕКЦИЯ 8**

### **БИОИНФОРМАТИКА И ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА БОЛЬШИХ ОБЪЕМОВ ДАННЫХ**

- 8.1. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ УЧАСТКОВ АУТОЗИГОТНОСТИ (РОН) И ПРИМЕНЕНИЕ СВЕРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДЕФЕКТОВ У СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ  
*Ахмедли В.Ф., Бакоева И.С.* ..... 74

- 8.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ РАЗЛИЧЕНИЯ РЕТИНАЛЬНЫХ И ТЕКТАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ ЭКСТРАКТЕОЧНО, ПО ЧАСТОТНЫМ СПЕКТРАМ ИХ СПАЙКОВ  
*Левченко А.В., Максимова Е.М.* ..... 75
- 8.3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЦР И ИФА В МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ  
*Муртазаев С.Р., Залата О.А.* ..... 76
- 8.4. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИАЛАНИНПРОЛИНА И ПОЛИГЛИЦИНПРОЛИНА МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ  
*Причислый К.С., Сырко Д.С., Соловьев Я.В., Домнин А.В.* ..... 77
- 8.5. РАЗЛИЧНЫЕ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДОВ ИЗ МИКРООРГАНИЗМОВ ДЕМОНИСТРИРУЮТ ГОМОЛОГИЮ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК С АНТИГЕНОМ МИЕЛИНА В СОСТАВЕ ТРОЙНОГО АУТОИММУННОГО КОМПЛЕКСА  
*Радченков Н.С., Данилкович А.В.* ..... 78

## СЕКЦИЯ 9

### БИМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ТЕРАНОСТИКА. АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА

- 9.1. РЕДОКС-РЕГУЛИРУЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОГЛИОМНОЙ АКТИВНОСТИ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С N-ЭТИЛТИОМОЧЕВИНОЙ *IN VITRO*  
*Амозова В.И., Терехова А.А., Ступина Т.С., Санина Н.А., Балакина А.А.* ..... 79
- 9.2. КОНСТРУИРОВАНИЕ МЕТОДОМ РАЦИОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНА И ПОЛУЧЕНИЕ МОЗАИЧНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ПОЛИПЕПТИДА Gly m 4-СТВ-Bet v 1, СОДЕРЖАЩЕГО ФРАГМЕНТЫ АЛЛЕРГЕНОВ Gly m 4 СОИ И Bet v 1 БЕРЕЗЫ  
*Богданов И.В., Овчинникова Т.В.* ..... 80
- 9.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОАЛЛЕРГЕННОСТИ ХИМЕРНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ АЛЛЕРГЕНОВ Gly m 4 СОИ И Bet v 1 БЕРЕЗЫ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЛЕЙКОЗА RVL-2H3  
*Богданов И.В., Финкина Е.И., Овчинникова Т.В.* ..... 81
- 9.4. СОЗДАНИЕ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА мРНК, НЕСУЩЕЙ ГЕНЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ БЕЛКОВ  
*Богословская Е.Д., Решетников В.В., Ракитина О.А., Кондратьева С.А., Алексеенко И.В.* ..... 82
- 9.5. ВЛИЯНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ НА ИХ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА  
*Бородулина Д.А., Чадина Н.А., Котельникова П.А., Деев С.М.* ..... 83

9.6.	ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ХИТОЗАНОВЫХ ГУБОК, СШИТЫХ ПОЛИДОФАМИНОМ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЯХ <i>Вуль М.В., Вихров А.А., Простякова А.И.</i> .....	84
9.7.	СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ MIL-101(Cr) <i>Гамбург Е.В., Согомонян А.С., Грязнова О.Ю., Миркасымов А.Б., Деев С.М.</i> .....	85
9.8.	ПОИСК ГЕННЫХ СИГНАТУР РАКОВЫХ КЛЕТОК, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ, В ОПУХОЛЯХ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ЛЮМИНАЛЬНОГО В ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Глушак Р.А., Ракитина О.А., Кондратьева С.А., Сухова М.В., Филоненко Д.А., Иванов М.А., Горбунова М.И., Алексеенко И.В., Жукова Л.Г., Дидыч Д.А.</i> .....	86
9.9.	ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ПЛУТАТИОНА И ТРАНСПОРТА У БЕРЕМЕННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Лудкина Е.С., Пронина И.В., Козырко Е.В., Руженцева Д.А., Лужина Е.А., Ходырев Д.С., Хохлова С.В., Заварыкина Т.М.</i> .....	87
9.10.	СОЗДАНИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОАГЕНТОВ НА ОСНОВЕ СЕРЕБРА И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФОТОИНАКТИВАЦИИ БАКТЕРИЙ <i>Лушина А.О., Демина П.А., Степанов М.Е., Кольченко А.М., Егорова Т.В., Акасов Р.А., Хайдуков Е.В., Генералова А.Н.</i> .....	88
9.11.	КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ EGFR mCAR Т КЛЕТКАМИ И ДАКАРБАЗИНОМ В СИНГЕННОЙ МЫШИНОЙ МОДЕЛИ <i>Емельянов Е.А., Кушлинский Н.Е., Рубцов Ю.П., Волков Д.В.</i> .....	89
9.12.	ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА БЕЛКА ЧЕЛОВЕКА SLURP-1, -Oncotag, НА МИГРАЦИЮ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК <i>Ермилова В.Ю., Шлепова О.В., Бычков М.А., Шулепко М.А., Кирпичников М.П., Люкманова Е.Н.</i> .....	90
9.13.	ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ <i>Животова Ю.С., Сохранева В.А., Матюгина Е.С., Хандажинская А.Л.</i> .....	91
9.14.	РАЗРАБОТКА ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НА СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА ОСТРОВКАМИ ЛАНГЕРГАНСА <i>Журавлева М.В., Карпов Р.М., Можсав А.А.</i> .....	92
9.15.	ОЦЕНКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ G-КВАДРУПЛЕКСНОГО АПТАМЕРА bi-(AID-1-T) С КЛЕТКАМИ ПЕРЕВИВАЕМЫХ КУЛЬТУР ГЛИОБЛАСТОМЫ ПАЦИЕНТОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ <i>Захарова Ю.Г., Чуб А.С., Копылов А.М.</i> .....	93

- 9.16. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БЕКСАРОТЕНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ  
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
*Зотов И.Э., Терновая Н.Д., Коваленко Л.В., Акимов М.Г.,  
Ощепков М.С.* ..... 94
- 9.17. ПОЛИМЕРНЫЕ СКАФФОЛДЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ МАГНЕТИТА  
ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ  
*Дроздова М.Г., Иванова А.Д., Толстова Т.В., Сажнев Н.А., Лапаник  
А.Д., Лопухов А.В., Веселов М.М., Кильдеева Н.Р., Клячко Н.Л.,  
Марквичева Е.А.* ..... 95
- 9.18. ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА НАНОРАЗМЕРНЫХ МЕТАЛЛ-  
ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР ЦИРКОНИЯ ДЛЯ  
БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ  
*Ившина Н.К., Похоружков Д.А., Грязнова О.Ю., Миркасьев А.Б.,  
Деев С.М.* ..... 96
- 9.19. СОЗДАНИЕ ПЛАЗМИДНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
мРНК, КОДИРУЮЩЕЙ ЦИТОКИНЫ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ  
ПОТЕНЦИАЛОМ  
*Конарева С.П., Решетников В.В., Ракитина О.А., Кондратьева С.А.,  
Дидыч Д.А., Алексеенко И.В.* ..... 97
- 9.20. ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНИЗАЦИИ НАНОЧАСТИЦ МЕМБРАНАМИ  
ЭРИТРОЦИТОВ НА ИХ ПОГЛОЩЕНИЕ МАКРОФАГАМИ  
*Короткова Н.А., Миркасьев А.Б., Котельникова П.А., Деев С.М.* ... 98
- 9.21. ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА  
ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА МАССОЙ 65 кДа В  
КЛЕТКАХ *ESCHERICHIA COLI*  
*Ландер Е.Ю., Князева А.В., Савватеева Е.Н., Кандинов И.Д.* ..... 99
- 9.22. КАКОЙ В<sub>6</sub> ВЫБИРАЮТ БАКТЕРИИ: МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
СЕЛЕКТИВНОСТЬ ЕСF-ТРАНСПОРТЕРОВ  
*Губова К., Найланд М., Ващетицук Д., Рейенбергер Я., Гуськов А.,  
Слотбом Д.* ..... 100
- 9.23. НИТРОЗИЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗО-СЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ *IN VITRO* И *IN VIVO*  
*Мазина Л.М., Новикова В.О., Руина К.С., Покидова О.В., Конюхова  
А.С., Санина Н.А.* ..... 101
- 9.24. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ  
ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В ХОДЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
*Мазина П.С., Пронина И.В., Розонова О.А., Московцев А.А., Зайченко  
Д.М., Ходырев Д.С., Стенина М.Б., Хохлова С.В., Артамонова Е.В.,  
Заварыкина Т.М.* ..... 102
- 9.25. ДЕТЕКЦИЯ КЛЕТОК ГЛИОМ С ПОМОЩЬЮ АНТИ-CD133  
АПТАМЕРОВ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ  
*Макеева В.Е., Ивко В.Л., Антипова О.М., Дзариева Ф.М., Павлова  
Г.В., Копылов А.М.* ..... 103

- 9.26. МУЛЬТИКЛЕТОЧНЫЕ СФЕРОИДЫ КАК МОДЕЛЬ  
МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ  
*Мохина М.А., Хаджинова Е., Котельникова П.А., Деев С.М. .... 104*
- 9.27. ХАРАКТЕРИСТИКА И УГЛЕВОДНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИТЕЛ,  
ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ КРОВИ  
ПАЦИЕНТОВ С IgA НЕФРОПАТИЕЙ  
*Никитина О.В., Полякова С.М., Зубкин М.Л., Солдатов Д.А., Бовин  
Н.В., Шилова Н.В. .... 105*
- 9.28. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СИНУКЛЕИНОПАТИЙ И БОЛЕЗНИ  
АЛЬЦГЕЙМЕРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ КОНВЕРСИИ  
БЕЛКОВ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ  
*Орлова Д.А., Кудряева А.А., Белогуров А.А. .... 106*
- 9.29. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К СЫВОРОТОЧНЫМ  
АЛЬБУМИНАМ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ  
*Павлова Е.В., Савватеева Е.Н. .... 107*
- 9.30. ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И  
ИММУНОТОКСИНА DARP-LoRE НА HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ  
КЛЕТКИ *IN VITRO* И *IN VIVO*  
*Подолько В.В., Котельникова П.А., Согомоян А.С., Деев С.М. .... 108*
- 9.31. ПОЛУЧЕНИЕ СЛИТЫХ С Fc-ФРАГМЕНТОМ ЛИГАНДОВ PD-L1, PD-L2,  
РЕЦЕПТОРА PD-1 И ЕГО МУТАНТНЫХ ФОРМ, ДЛЯ ОЦЕНКИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МУТИРОВАННЫХ ФОРМ PD-1 В  
CAR-T КЛЕТКАХ  
*Попов П.А., Волков Д.В. .... 109*
- 9.32. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ПАТОГЕНОВ В СОСУДАХ ЛЕГКИХ С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЕНЕРАЦИИ ВТОРЫХ  
ГАРМОНИК  
*Портнов С.А., Шаляпин С.С., Богородский А.О., Борщевский В.И.,  
Шевченко М.А. .... 110*
- 9.33. МЕТАЛЛ-ЗАВИСИМАЯ ДЕГРАДАЦИЯ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ  
КАРКАСНЫХ СТРУКТУР В ПРИСУТСТВИИ ФОСФАТ-ИОНОВ  
*Похоруков Д.А., Гамбург Е.В., Грязнова О.Ю., Деев С.М. .... 111*
- 9.34. АНАЛИЗ ПРЕДСТАВЛЕННОСТИ АНТИГЕНА  
ОПУХОЛЬСПЕЦИФИЧНОГО АНТИТЕЛА V3.4 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С  
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ  
*Проценко С.В., Файзуллина Э.А., Серова О.В., Мокрушина Ю.А.,  
Смирнов И.В., Габипов А.Г., Терехов С.С. .... 112*
- 9.35. NO/NO - ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ  
ГЛИОБЛАСТОМЕ  
*Резекина А.И., Мазур Д.В., Антипова Н.В. .... 113*
- 9.36. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АЛЬБУМИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА НА  
ЦИРКУЛЯЦИЮ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ  
КОНСТРУКЦИЙ  
*Серова Е.В., Шрамова Е.И., Деев С.М., Прошкина Г.М. .... 114*

- 9.37. СОЗДАНИЕ ДЕПО-ФОРМЫ И ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ГИДРОФОБНЫХ 5'-НОРКАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОЗИДОВ  
*Сохранева В.А., Животова Ю.С., Матюгина Е.С., Хандажинская А.Л.* ..... 115
- 9.38. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ СКАФФОЛДОВ *IN SITU* В ХОДЕ РЕАКЦИЙ, АКТИВИРУЕМЫХ КРАСНЫМ СВЕТОМ, ПРИ УЧАСТИИ ФТАЛОЦИАНИНАТОВ ФОСФОРА(V) В КАЧЕСТВЕ ФОТОИНИЦИАТОРОВ  
*Сочилина А.В., Кузьева В.И., Савельев А.Г., Простякова А.И., Генералова А.Н., Горшков Е.В., Сафонова Е.А.* ..... 116
- 9.39. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ МОДУЛЯТОРА СПЛАЙСИНГА пре-мРНК ПЛАДИЕНОЛИДА Б НА МОДЕЛИ РЕЗИСТЕНТНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ  
*Стекольниковая П.А., Свирина Е.А., Лукина М.М., Ануфриева К.С., Гончаров А.О., Смирнов И.П., Лагарькова М.А., Говорун В.М., Арапиди Г.П., Шендер В.О.* ..... 117
- 9.40. ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ И ЭФИРОВ БЕКСАРОТЕНА  
*Терновая Н.Д., Зотов И.Э., Коваленко Л.В., Ощепков М.С., Акимов М.Г.* ..... 118
- 9.41. ВЛИЯНИЕ HDAC1 НА ЭКСПРЕССИЮ ГАНГЛИОЗИДА GD2 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ  
*Титов М.М., Свищевская Е.В., Калиновский Д.В., Холоденко И.В., Деев С.М., Холоденко Р.В.* ..... 119
- 9.42. ОПТИМИЗАЦИЯ БИОЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО КАСКАДА ВЫСШИХ ГРИБОВ ДЛЯ БИОИМИДЖИНГА В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ  
*Фадеева А.А., Барыкин А.Д., Чепурных Т.В., Гороховатский А.Ю., Мышкина Н.М., Ямпольский И.В., Осипова З.М.* ..... 120
- 9.43. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ PSCA-CAR-NK-КЛЕТОК В 3D-КУЛЬТУРАХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ АНТИГЕНА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРОСТАТЫ PSCA  
*Фоменко А.Н., Величинский Р.А., Коваленко Е.И., Вавилова Ю.Д.* .... 121
- 9.44. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ  
*Хаджинова Е., Мохина М.А., Котельникова П.А., Деев С.М.* ..... 122
- 9.45. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ВНУТРИОПУХОЛЕВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И УДЕРЖАНИЕ НАНОЧАСТИЦ  
*Чадина Н.А., Бородулина Д.А., Котельникова П.А., Деев С.М.* ..... 123
- 9.46. ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ КОНЪЮГАТОВ НА ОСНОВЕ АДРЕСНЫХ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ И СИНТЕТИЧЕСКИХ  
*Чистяков А.Д., Пахомов А.А., Мартынов В.И., Фролова А.Ю.* ..... 124

## СЕКЦИЯ 10

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ГРИБКОВЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ АНТИБИОТИКОВ

- 10.1. ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДАЗОЛА  
*Акжигитов М.А., Хандажинская А.Л., Кочетков С.Н., Матюгина Е.С. .... 125*
- 10.2. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ДЛЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ  
*Александров К.А., Тимотиевич Е.Д., Ковчина В.И., Юмашев К.В., Попова М.В., Шиловский И.П. .... 126*
- 10.3. ДЕЙСТВИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЕВЕИН-ПОДОБНОГО ПЕПТИДА mAc-AMP2 ПРОТИВ ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*  
*Герасимова А.А., Финкина Е.И., Богданов И.В., Овчинникова Т.В. .... 127*
- 10.4. ПРИМЕНЕНИЕ *C. ELEGANS* В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОТИВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ  
*Дорошенко В.А., Калганова А.И., Старикова В.В., Терехов С.С. ... 128*
- 10.5. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ЛИТИЧЕСКОГО БАКТЕРИОФАГА, ИНФИЦИРУЮЩЕГО АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫЕ ШТАММЫ *ENTEROCOCCUS* SPP.  
*Егорov М.В., Филатова М.С., Лукьянова А.А., Евсеев П.В., Комаревцев С.К., Панин Н.В., Мирошников К.А. .... 129*
- 10.6. НАНОФОРМУЛЯЦИИ КАБОТЕГРАВИРА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И СНИЖЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ  
*Есетов Н.С., Обозина А.С., Куртова А.И., Шипунова В.О. .... 130*
- 10.7. ПОИСК НОВЫХ МИШЕНЕЙ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ *MUCOBACTERIUM ABSCESSUS*  
*Захарьева Е.В., Григоров А.С. .... 131*
- 10.8. АНАЛИЗ МЕТАВИРОМНОГО СОСТАВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАГОВЫХ КОКТЕЙЛЕЙ  
*Иванова К.В., Абрар Хуссейн, Ярема П.О., Исаев А.Б. .... 132*
- 10.9. СИНТЕЗ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛОВ - ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НОВОГО МЕХАНИЗМА  
*Иконникова В.А., Михайлов А.А. .... 133*
- 10.10. ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ СЛИЯНИЯ ОБОЛОЧЕЧНЫХ ВИРУСОВ И ЕЁ ПОДАВЛЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫМИ МЕТАБОЛИТАМИ  
*Ишманов Т.Ф., Шекунов Е.В., Мартынюк В.А., Ефимова С.С., Остроумова О.С. .... 134*

- 10.11. СОЗДАНИЕ СКРИНИНГОВОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ АНАЛИЗА КОМБИНАТОРНЫХ БИБЛИОТЕК ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДОВ  
*Калганова А.И., Пития С.О., Смирнов И.В., Терехов С.С.* ..... 135
- 10.12. ВИРУСНЫЕ КИНАЗЫ: ОТ ЗАХВАТА ХОЗЯИНА ДО МОДУЛЯЦИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА  
*Колотова В.А., Котовская О.А., Скутель М.А., Исаев А.Б.* ..... 136
- 10.13. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА  
*Корчагин И.В., Ажикина Т.Л., Скворцова Ю.В.* ..... 137
- 10.14. МОДУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА БАКТЕРИОЦИНОМ PLV-196 НА МОДЕЛИ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ CaCo-2  
*Киндинова И.С., Маршалкин Л.А., Богданов И.В., Финкина Е.И., Баландин С.В., Овчинникова Т.В.* ..... 138
- 10.15. МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕМБРАНЫ *S. AUREUS* МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОФОРМАЦИИ ГИГАНТСКИХ ОДНОСЛОЙНЫХ ВЕЗИКУЛ  
*Махонько А.А., Дениева З.Г., Варламова Е.А., Батищев О.В.* ..... 139
- 10.16. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ  
*Пистер Л.С., Гроза Н.В.* ..... 140
- 10.17. №-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АДЕНОЗИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ПРОТИВ ОРТОФЛАВИВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА  
*Семенова Е.Д., Семенова Ю.Д., Зенченко А.А., Ословский В.Е.* ..... 141
- 10.18. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ КЛОНОВ ДНК-КОДИРУЕМЫХ КОМБИНАТОРНЫХ БИБЛИОТЕК CecropinP1 В ОТНОШЕНИИ *K. PNEUMONIAE*  
*Старикова В.В., Калганова А.И., Дорошенко В.А., Терехов С.С.* ... 142
- 10.19. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ, ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ДЕФЕНСИНА ТАБАКА NaD1  
*Шевченко О.В., Богданов И.В., Фатеева С.И., Мельникова Д.Н., Овчинникова Т.В., Финкина Е.И.* ..... 143

## **СЕКЦИЯ 11**

### **ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ БИОТЕХНОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ БИОЭКОНОМИКИ**

- 11.1. ТРАФИК АНТИГЕНА У РЫБ ПРИ РАЛИЧНЫХ ТИПАХ ИММУНИЗАЦИИ  
*Воденникова А.А., Фаттахова Г.В., Зубарева А.А., Лютиков А.А., Свирицевская Е.В.* ..... 144
- 11.2. ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФИТОПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM*  
*Габриелян Н.Г., Рогожин Е.А., Барашикова А.С., Завриев С.К., Стахеев А.А.* ..... 145

11.3.	ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЛИДЕРНОГО БЕЛКА ВИРУСА ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА ( <i>CARDIOVIRUS RUECKERTI</i> ) <i>Гладнева Е.Е., Ивин Ю.Ю.</i> .....	146
11.4.	ВЫДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАТРЕДУЦИРУЮЩИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, УСТОЙЧИВЫХ К НИЗКИМ ЗНАЧЕНИЯМ pH И ВЫСОКИМ КОНЦЕНТРАЦИЯМ МЕТАЛЛОВ <i>Дюбарь А.М., Кадников В.В., Белецкий А.В., Литти Ю.В., Меламуд В.С., Марданов А.В., Булаев А.Г.</i> .....	147
11.5.	РАЗРАБОТКА ПАНЕЛИ VNN-АНТИТЕЛ СПЕЦИФИЧНЫХ К D-АНТИГЕНУ ПОЛИОВИРУСА СЕРОТИПА 1 ШТАММА SAVIN ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ <i>Ермакова М.Ю., Иванов С.В., Борисенко Н.С., Шмелева О.А., Зырина А.Н., Шишова А.А.</i> .....	148
11.6.	РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ХИТОЗАНА С САЙТ-СПЕЦИФИЧНОЙ КОНЬЮГАЦИЕЙ АНТИТЕЛ К БЕЛКУ ТЕПЛООВОГО ШОКА 70 (БТШ70) <i>Михайлова К.А., Окара П.С., Бойко А.А., Свирицевская Е.В.</i> .....	149
11.7.	РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДЛЯ АНАЛИЗА <i>IN VITRO</i> ЭФФЕКТА СЕНОЛИТИКОВ <i>Окара П.С., Ефремов М.А., Луньков А.П., Свирицевская Е.В., Шагдарова Б.Ц.</i> .....	150
11.8.	МОДУЛЯЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ АПТАМЕРОВ КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ НА ПРИМЕРЕ ОХРАТОКСИНА А <i>Рогачева А.С., Самохвалов А.В., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б.</i> .....	151
11.9.	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ КОНЬЮГАТОВ ПУРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОКИСЛОТ <i>Стельмах К.Д., Берзина М.Я., Константинова И.Д.</i> .....	152
11.10.	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АФФИННЫХ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИМЕРОВ ДОМЕНА Б БЕЛКА А <i>Телепенина К.П., Баскова М.В., Терешин М.Н., Мелихова Т.Д., Степаненко В.Н.</i> .....	153
11.11.	ПРИМЕНЕНИЕ БАВ ХВОЙНЫХ РАСТЕНИЙ В ФАРМАКОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ТРЕНДЫ <i>Фомина Д.Э.</i> .....	154
11.12.	УЛУЧШЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КУЛЬТУР, ИММОБИЛИЗОВАННЫХ В НОВОМ БИОСОВМЕСТИМОМ ГЕЛЕ <i>Храмова А.В., Галуза О.А., Эль-Регистан Г.И., Николаев Ю.А.</i> .....	155
11.13.	СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ АНАЛОГОВ 2-ХЛОРАДЕНОЗИНА, СОДЕРЖАЩИХ ВОССТАНОВЛЕННЫЕ ФОРМЫ АМИНОКИСЛОТ <i>Шемет Е.Ю., Берзина М.Я., Константинова И.Д.</i> .....	156
	АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ .....	157
	СОДЕРЖАНИЕ .....	164