Наименование НИОКТР: Структурный и функциональный анализ регуляции геномов, молекулярно-генетические механизмы раннего развития и регенерации у позвоночных для диагностики и терапии инфекционных, онкологических заболеваний и процессов старения.

Регистрационный номер - 124051400033-3

Шифр научной темы - FFEU-2024-0045

Руководитель: Лукьянов Сергей Анатольевич, академик РАН, доктор биологических наук

Период реализации: 2024-2026 гг.

Ключевые слова: туберкулез, регуляция экспрессии генов, раковые опухоли, онкозаболевания человека, омиксные технологии, геномный, транскриптомный и протеомный анализ, молекулярно-генетические механизмы эмбрионального развития и регенерации, мутационная нагрузка опухоли, молекулярные пути ДНК-репарации, некодирующий транскриптом, ответ опухоли на терапию

Аннотация - В общие цели научных исследований входят расшифровка механизмов индивидуального развития и регенерации с использованием моделей холоднокровных позвоночных (амфибий и рыб); исследование молекулярных механизмов адаптации Mycobacterium tuberculosis к персистированию в макрофагах хозяина при инфекции; изучение функциональной активности РНК шаперонов микобактерий (на примерах Mycobacterium tuberculosis и Mycobacterium smegmatis) в условиях адаптации к стрессу; исследование секретирующихся при инфекции РНК (в составе везикул или независимо) и их влияние на иммунный ответ клеток хозяина; анализ контактов промоторной области генов KLF5 и ZEB1 с близлежащими участками генома и дифференциальные области близлежащих контактов для клеток линий MiaPaCa2 и Capan2; анализ роли белков семейства SOXE (SOX8, SOX9 и SOX10) в регуляции канцерогенеза различных опухолей человека; анализ связи уровней активации молекулярных путей ДНК-репарации в злокачественных опухолях человека с функциональными особенностями опухоли: мутационной нагрузкой, частотой геномных перестроек, ответом на лекарственную и лучевую терапию; анализ взаимодействий раковых клеток и клеток опухолевого микроокружения с целью выявления новых терапевтических мишеней и прогнозирования течения онкологических заболеваний.

Актуальность проблемы определяется недостаточной изученностью молекулярно-генетических механизмов регуляции процессов индивидуального развития и регенерации. Детальное изучение этих механизмов на моделях холоднокровных позвоночных важно как с точки зрения фундаментальной науки, так и прикладной, поскольку, во-первых, большинство этих механизмов консервативны у всех позвоночных, в том числе у человека, и при этом их нарушения лежат в основе многих наследственных болезней, а во-вторых, экспериментальные модели холоднокровных позвоночных являются наиболее удобными для проведения различных экспериментальных манипуляций, что позволяет эффективно продвигаться в исследованиях. В частности, понимание механизмов, регулирующих регенерацию утраченных конечностей у таких модельных позвоночных, как рыбы и амфибии, совершенно необходимо для разработки эффективных стратегий восстановления поврежденных тканей и органов в области регенеративной медицины.

Многовековая ко-эволюция M. tuberculosis и ее хозяина позволила патогену выработать набор стратегий, позволяющих эффективно бороться с системами защиты организма хозяина, среди которых важное место занимает регуляция экспрессии генов в стрессовых условиях. РНК-связывающие белки бактерий играют существенную роль как в пост-транскрипционной регуляции (РНК-шапероны). Секреция микобактериальных факторов (как нуклеиновой, так и белковой природы) играет решающую роль в патогенезе туберкулеза и оказывает существенное воздействие

на иммунный ответ хозяина. Несмотря на широкие исследования этой проблемы, на настоящий момент нет понимания роли микобактериальных РНК в этих процессах.

Злокачественные новообразования относятся к главным причинам смертности среди жителей большинства стран мира. Появление злокачественных новообразований связано с возникновением генетических нарушений работы сигнальных систем клетки, в том числе, с неправильным функционированием факторов транскрипции, обеспечивающих нормальную регуляцию активности генома. Изменённая экспрессия генов семейства SOXE наблюдается при различных опухолях, включая меланому, рак поджелудочной железы, карциному легкого и колоректальный рак. Поэтому изучение белков и генов семейства SOXE важно для глубокого понимания механизмов опухолевого процесса и формировании отдаленных метастазов.