



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

ИТОГИ ВЫПОЛНЕНИЯ НИР В 2024 ГОДУ



АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ



КАДРОВЫЙ СОСТАВ ГНЦ ИБХ РАН

1456 сотрудников, в т.ч.

646 научных сотрудников, включая

9 академиков РАН

9 членов-корреспондентов РАН

71 доктор наук

305 кандидата наук

292 исследователя в возрасте
до 39 лет

Академики РАН

БОГДАНОВ Алексей Алексеевич

ГАБИБОВ Александр Габибович

ДЕЕВ Сергей Михайлович

ДОНЦОВА Ольга Анатольевна

КИРПИЧНИКОВ Михаил Петрович

ЛУКЬЯНОВ Сергей Анатольевич

МИРОШНИКОВ Анатолий Иванович

ПЕТРОВ Рэм Викторович

РЕШЕТОВ Игорь Владимирович

Члены-корреспонденты РАН

БЕЛОУСОВ Всеволод Вадимович

ЗАВРИЕВ Сергей Кириакович

ЛИПКИН Валерий Михайлович

МИРОШНИКОВ Константин Анатольевич

СЕМЬЯНОВ Алексей Васильевич

СМИРНОВ Иван Витальевич

ТОНЕВИЦКИЙ Александр Григорьевич

ЦЕТЛИН Виктор Ионович

ЧУДАКОВ Дмитрий Михайлович



!!

ВСЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
ПРИВОДЯТСЯ ПО СОСТОЯНИЮ
НА 23:40 23 ДЕКАБРЯ

!!



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

ИФ 60,2

Лаборатория биокатализа
А.Г. Габибов

ИФ 103,2

Лаборатория белков гормональной регуляции
А.А. Белогуров

ИФ 64,8

Лаборатория химии протеолитических ферментов
И.В. Смирнов

ИФ 74,3

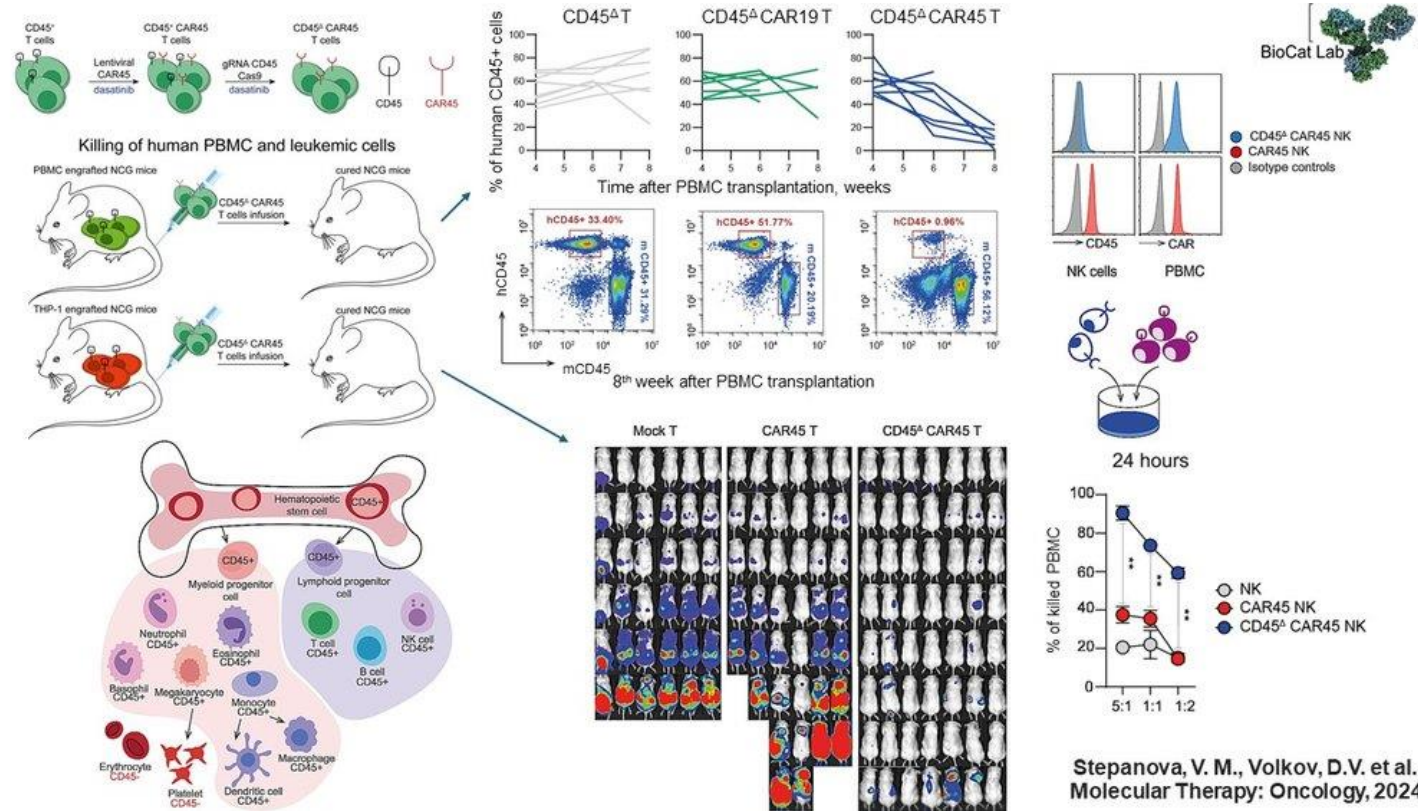
Лаборатория антибиотикорезистентности
С.С. Терехов

ИФ 22

Лаборатория микрофлюидных технологий для биомедицины
А.Г. Тоневицкий

CAR T И CAR NK КЛЕТКИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ОБЩИЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ АНТИГЕН CD45, ДЛЯ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ЛЕЧЕНИЯ ШИРОКОГО СПЕКТРА ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко используется для лечения пациентов с угрожающими жизни гематологическими и иммунными расстройствами. Используемые для кондиционирования в настоящее время химиотерапия и облучение из-за высокой токсичности и неизбирательного действия вызывают множество сопутствующих повреждений во всем организме, что ограничивает применение ТГСК. Более безопасной альтернативой являются иммунотерапевтические агенты на основе моноклональных антител к различным маркерам клеток крови. Однако для полноценной элиминации опухолей необходимы кондиционирующие агенты на основе цитотоксических иммунных клеток.
- Для этого были получены CAR T и CAR NK клетки, направленные на CD45 на гемопоэтических клетках (CAR45 T, CAR45 NK клетки). Чтобы избежать фратрицида (кросс-цитотоксичности), в CAR T и CAR NK клетках нокаутировали ген PTPRC, кодирующий CD45 (CD45 Δ) и нарабатывали клетки после модификации в присутствии обратимого ингибитора тирозинкиназ дазатиниба. CD45 Δ CAR45 T-клетки элиминируют CD45-позитивные клетки крови человека, включая злокачественные, как *in vitro*, так и *in vivo*, что было продемонстрировано на релевантных животных моделях. Аналогично, CD45 Δ CAR45 NK клетки уничтожают человеческие PBMC *in vitro*.
- Таким образом, мы получили данные доклинической эффективности разработанных CAR45 T и CAR45 NK клеток, устойчивых к фратрициду и направленных против опухолей и гемопоэтических клеток, экспрессирующих CD45.

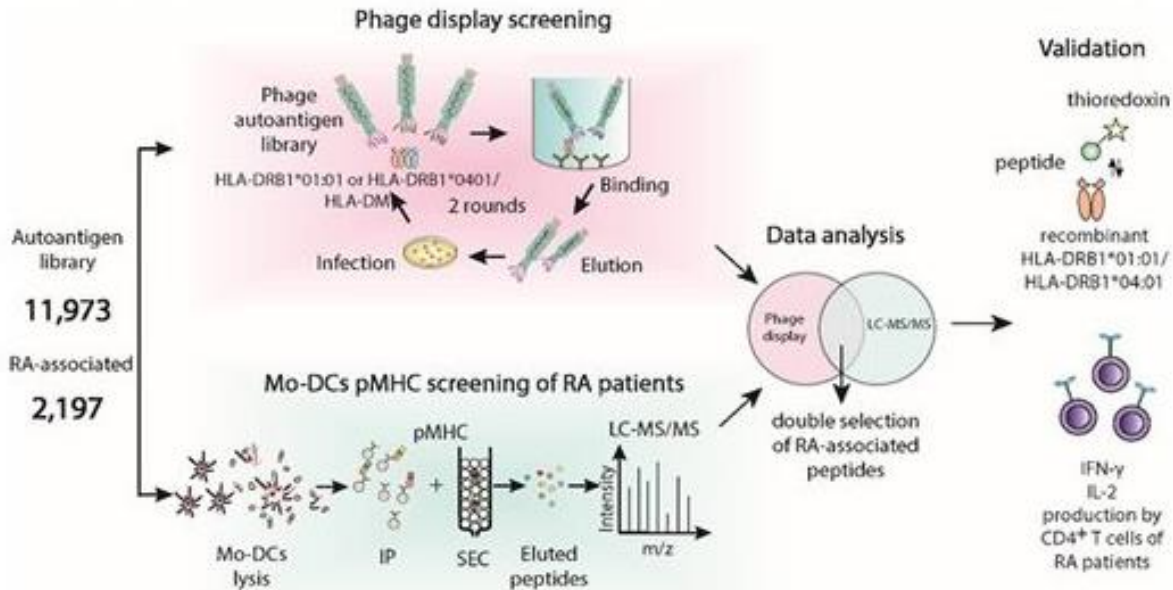


Molecular Therapy
Oncology

Stepanova VM et al. (2024) Targeting CD45 by gene-edited CAR T cells for leukemia eradication and hematopoietic stem cell transplantation preconditioning. *Mol Ther Oncol* (IF=5.3, $Q_{wos}1$, $SJR=1.494$, $Q_{sijr}1$)

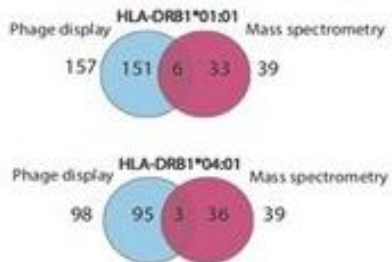
НОВЫЕ АУТОАНТИГЕНЫ, ПРЕЗЕНТИРОВАННЫЕ НА АЛЛЕЛЯХ MHCII, СВЯЗАННЫЕ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Двумерный скрининг потенциальных аутоантигенов, значимых при РА

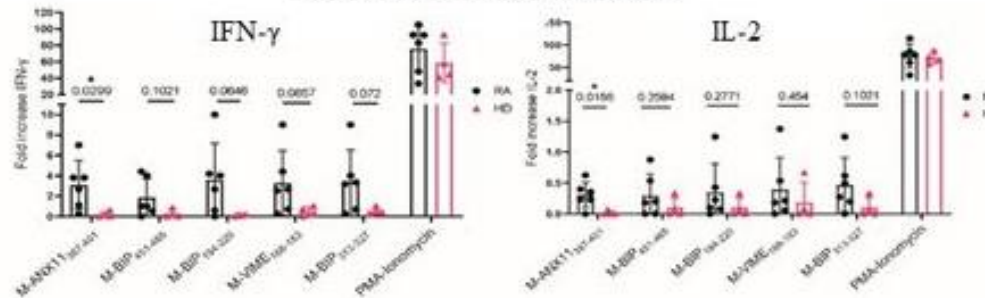


- Создана фаг-дисплейная библиотека фрагментов аутоантигенных белков для поиска новых лигандов MHCII, ассоциированных с аутоиммунными болезнями.
- Предложен метод двумерного скрининга аутоантигенных фрагментов на базе фагового дисплея в сочетании с масс-спектрометрическим анализом иммунопептидома MHCII больных РА.
- Обнаружена панель новых потенциально – значимых при РА аутоантигенов, презентруемых ассоциированными аллелями MHCII DRB1*01:01 и DRB1*04:01.
- Впервые показана активация Т клеток в крови больных РА одним из найденных аутоантигенов – фрагментом белка аннексина 11.

Найдены 9 аутоантигенов, отобранных двумерным скринингом



Т-клеточная активация в крови больных РА в ответ на стимуляцию найденными аутоантигенами

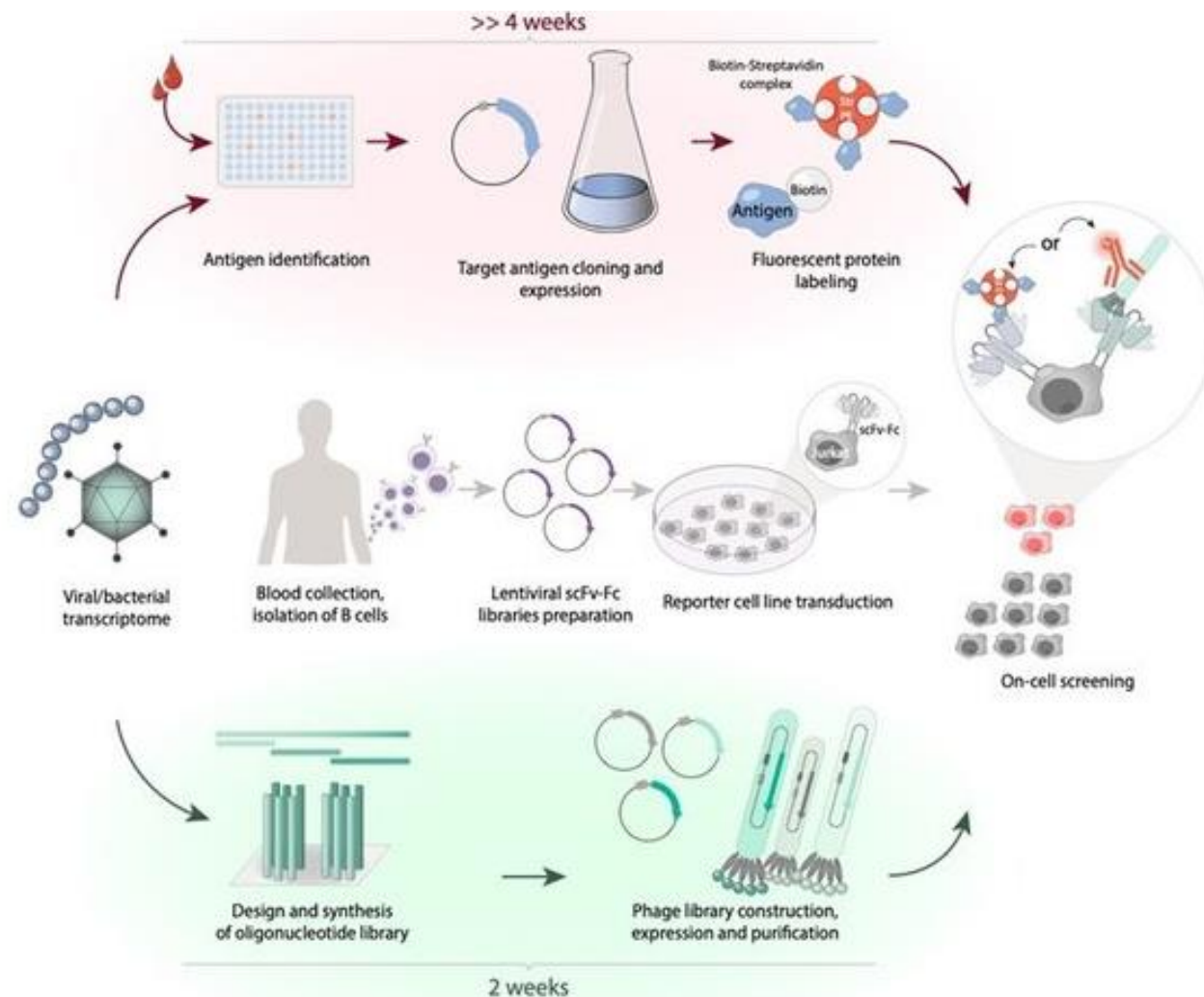


Genes & Diseases

Ishina I. et al. Autoantigenic peptide landscape of rheumatoid arthritis-associated HLA class II. 2024 *Genes Dis* (IF=6.9, Q_{wos} 1, SJR=1.446, Q_{sjr} 1)

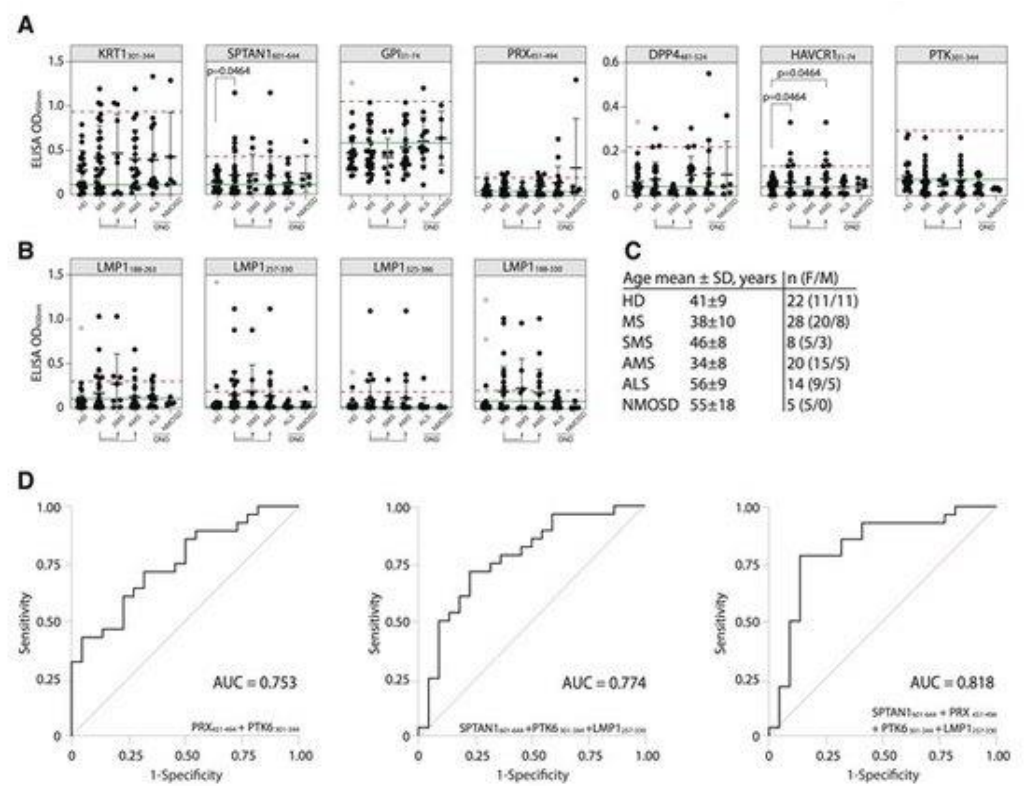
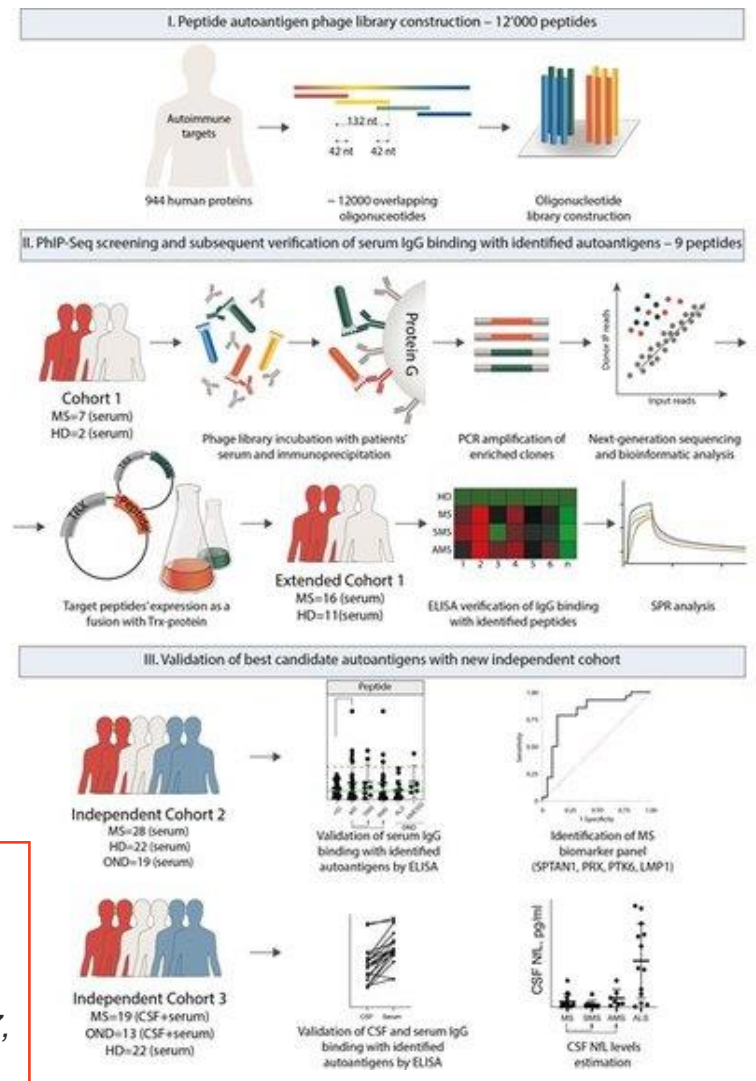
2D СКРИНИНГ БИБЛИОТЕКИ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ШИРОКОГО РЕПЕРТУАРА АНТИГЕНОВ

- Идентификация высокоаффинных антител в сыворотке крови человека является нетривиальной задачей из-за чрезвычайно малого количества циркулирующих В-клеток с заданной специфичностью.
- В лаборатории биокатализа был предложен эффективный подход, позволяющий идентифицировать высокоаффинные антитела против белков патогена с одновременным картированием эпитопов, даже при отсутствии информации о конкретной структуре иммуногенов данного патогенна.
- Для скрининга терапевтических антител в крови выздоровевших доноров достаточно только транскриптома патогена, на основании которого и создается полипептидная библиотека антигенов, экспонированных на поверхности бактериофага.

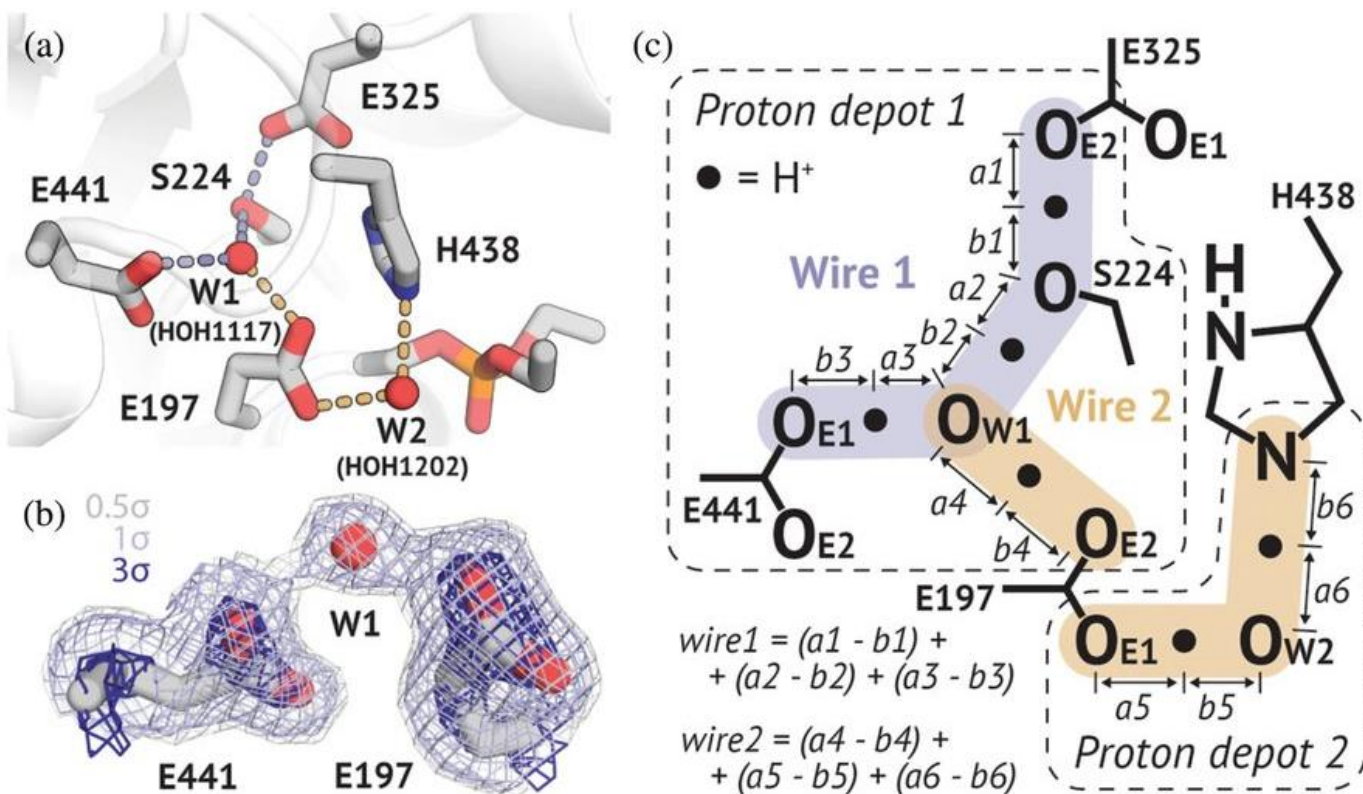


ВЫСОКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПЕРЕКРЕСТНО-РЕАКТИВНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ ПРЕДПОЛАГАЕТ КОМБИНИРОВАНИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ ЭПИТОПОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

С использованием технологии фаговой иммунопреципитации (PhIP-Seq) была предложена панель потенциальных биомаркеров, позволяющих диагностировать рассеянный склероз.



Ovchinnikova LA et al. High heterogeneity of cross-reactive immunoglobulins in multiple sclerosis presumes combining of B-cell epitopes for diagnostics: a case-control study (2024) *Front Immunol* (IF=5.7, Q_{wos}^1 , $SJR=1.868$, Q_{sjr}^1)



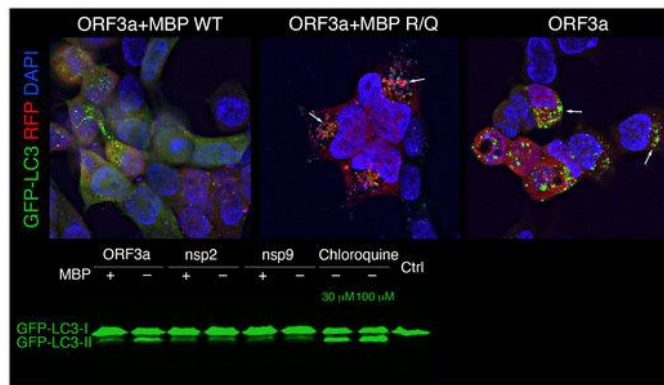
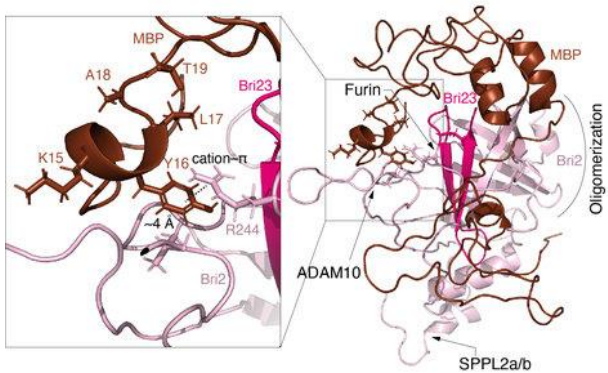
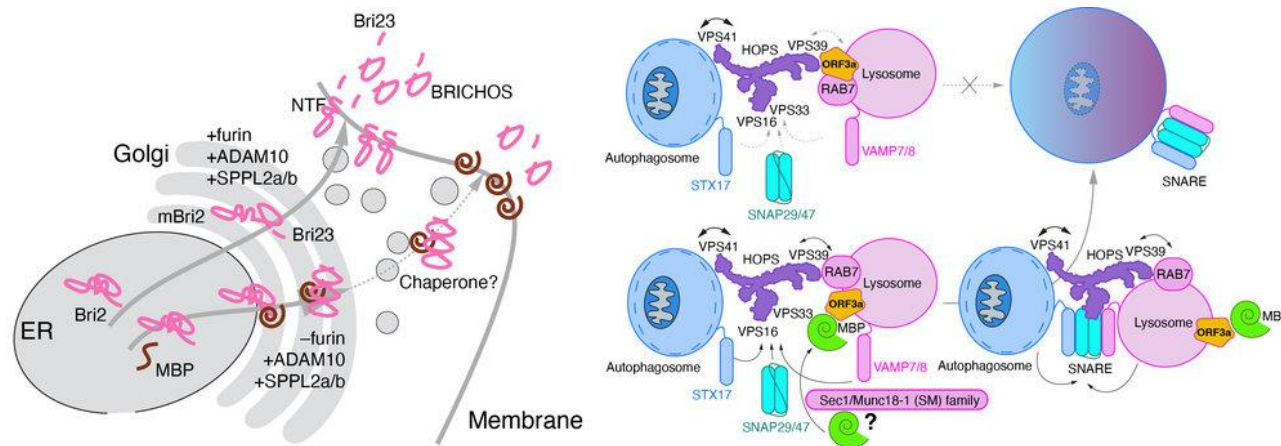
Холинэстеразы — хорошо известные и широко изученные ферменты, имеющие решающее значение для здоровья человека и участвующие в неврологии, болезни Альцгеймера и метаболизме липидов. Модель протонирования активных участков холинэстераз влияет на все химические процессы внутри, включая реакцию, ковалентное ингибирование нервно-паралитическими агентами и реактивацию. Несмотря на свою значимость, наше понимание тонкой структуры холинэстераз остается ограниченным.

- В этом исследовании мы использовали квантово-механические/молекулярно-механические расчеты с улучшенной выборкой, чтобы показать, что холинэстеразы в основном работают как динамические смеси двух состояний протонирования.
- Перенос протона между двумя некаталитическими остатками глутамата следует механизму Гротгуса, облегчаемому молекулой-медиатором воды.
- Рассчитанный барьер переноса протона в 1,65 ккал/моль свидетельствует о возможности потенциального существования двух сопряженных водородных связей с низким барьером в ингибированной форме бутирилхолинэстеразы.
- Эти результаты расширяют наше понимание структурных особенностей, выраженных эволюционно совершенными биокатализаторами ферментами, и являются важным элементом, который нужно учитывать в исследованиях по разработке белков и лекарств, связанных с холинэстеразой.

PROTEIN|SCIENCE

Zlobin A et al. (2024) Dynamic interchange between two protonation states is characteristic of active sites of cholinesterases. *Protein Sci* (IF=4.5, Qwos1, SJR=4.419, Qsjr1)

НОВАЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСНОВНОГО БЕЛКА МИЕЛИНА В НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДЕМЕНЦИЯХ И ПРОТИВОВИРУСНОМ ОТВЕТЕ



Считается, что неврологические проявления, связанные с COVID-19, вызваны воспалением и гипоксией, а не непосредственным повреждением клеток в результате вирусной инфекции нейрональных клеток SARS-CoV-2. Однако, недавно было показано, что церебральная экспрессия белка SARS-CoV-2 ORF3a приводит к нейродегенерации, нарушению аутофагосомно-лизосомального пути и накоплению α -синуклеина и гликофинголипидов в нейронах.

- В нашей работе мы показали, что основной белок миелина (MBP) взаимодействует и колокализуется с белком ORF3a в клетках млекопитающих и вследствие наличия основного заряда противодействует ORF3a-опосредованному ингибированию аутофагии.
- Вместе с этим, мы продемонстрировали, что MBP ослабляет расщепление фурином интегрального мембранного белка 2B (Bri2), ассоциированного с семейными деменциями, и замедляет его транслокацию через мембрану.
- Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что MBP играет более активную роль в гомеостазе олигодендроцитов, которая не ограничивается исключительно поддержанием структуры миелиновой оболочки.

- Saratov GA et al. (2024) Myelin basic protein antagonizes the SARS-CoV-2 protein ORF3a-induced autophagy inhibition. *Biochimie* (IF=3.3, Q_{wos} 2, SJR=0.902, Q_{sjr} 1)
- Smirnova EV et al. (2024) Myelin Basic Protein Attenuates Furin-Mediated Bri2 Cleavage and Postpones Its Membrane Trafficking. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sjr} 1)



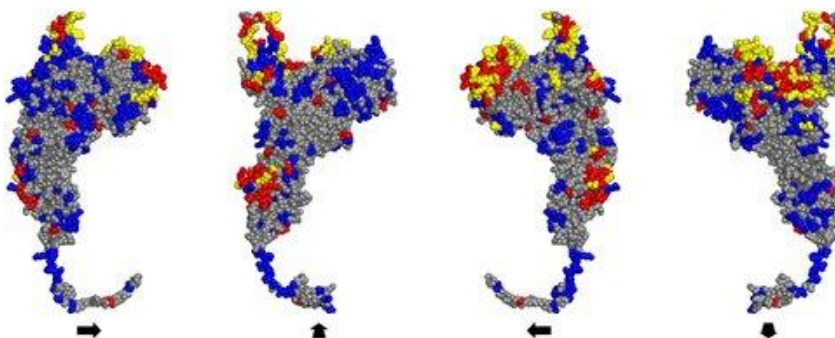
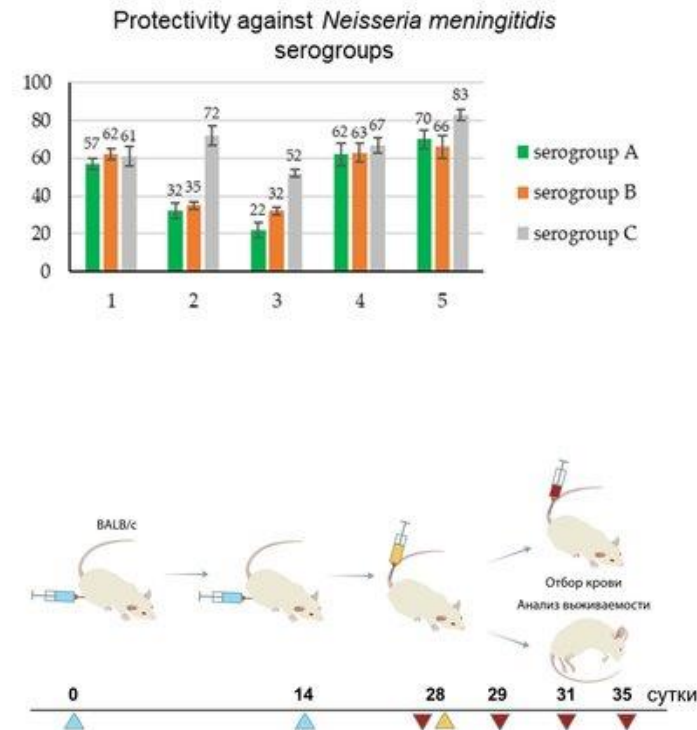
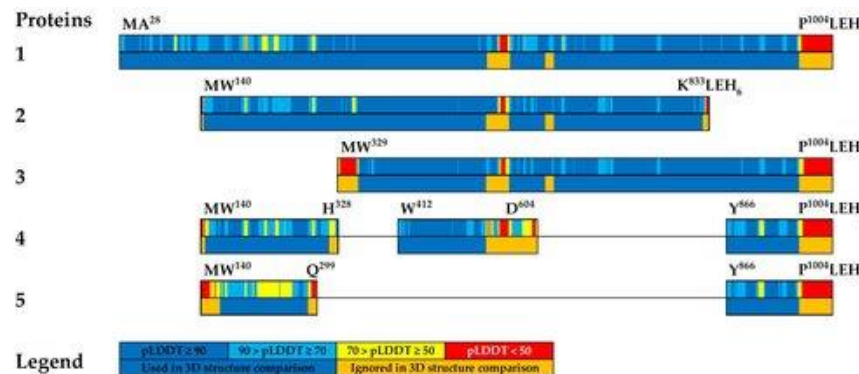
International Journal of
Molecular Sciences



ЗАЩИТНЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ ХИМЕРНОГО БЕЛКА НА ОСНОВЕ ФРАГМЕНТОВ СТРУКТУРЫ ПРОТЕАЗЫ IgA1 ДЛЯ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Протеаза IgA1 является одним из факторов вирулентности *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и других возбудителей бактериального менингита. Целью данного исследования является создание рекомбинантных белков на основе фрагментов зрелой протеазы IgA1 A28–P1004 из штамма *N. meningitidis* серогруппы B H44/76. Данные белки являются потенциальными компонентами противоменингококковой вакцины для защиты от инфекций, вызываемых патогенными штаммами *N. meningitidis* и другими бактериями, продуцирующими протеазы IgA1 серинового типа.

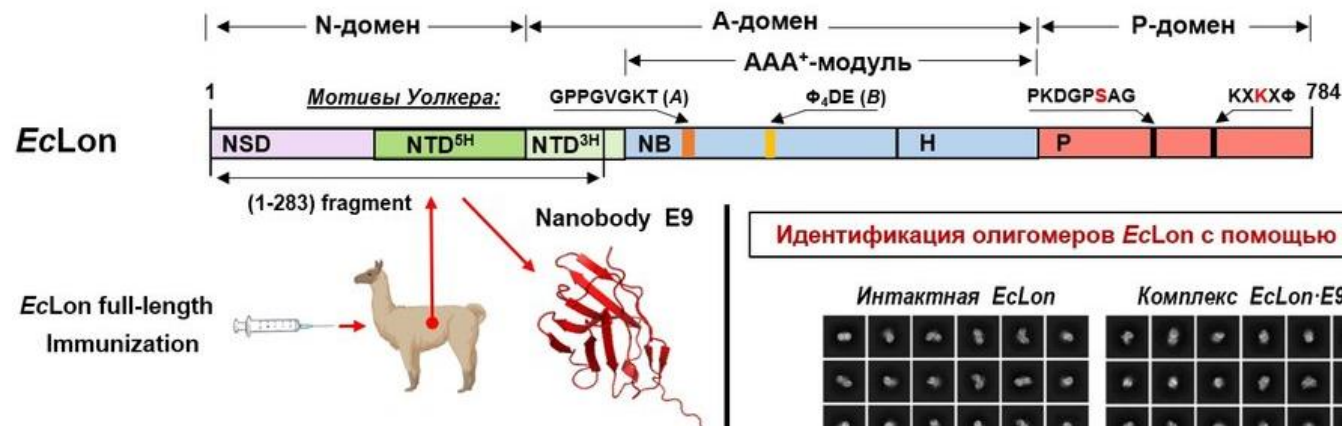
- В ходе исследования выбраны антигены для создания мРНК-вакцины против бактериальных инфекций, в которых одним из факторов вирулентности является IgA1-протеаза (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*). Разработана модель острой септической инфекции *N. meningitidis* для оценки протективного эффекта вакцина на основе фактора вирулентности протеазы IgA1.
- Полученные результаты являются основой для создания противоменингококковых вакцин с использованием современных технологий, в том числе мРНК-вакцин.



vaccines

Prokopenko YA et al. (2024) Protective antimicrobial effect of the potential vaccine created on the basis of the structure of the IgA1 protease from *Neisseria meningitidis*. *Vaccines (Basel)* (IF=5.2, Qwos1, SJR=1.201, Qsjr1)

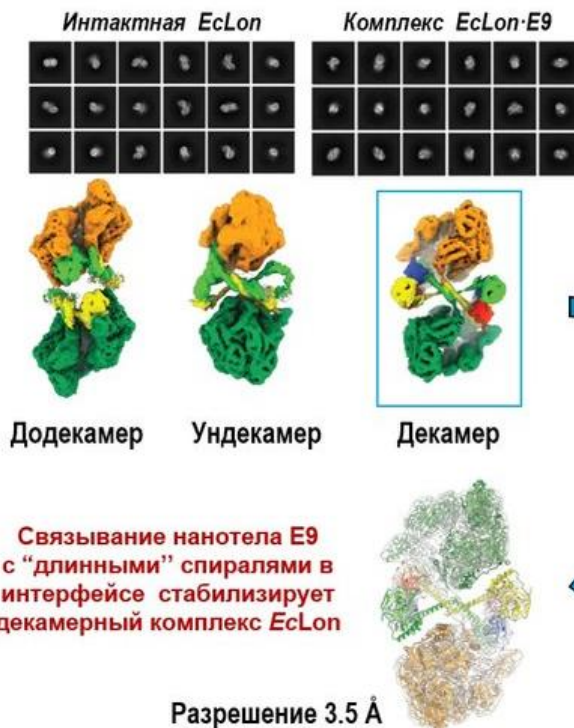
НАНОТЕЛО E9 КАК ИНСТРУМЕНТ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ И РЕГУЛЯЦИИ Lon-ПРОТЕАЗЫ *E. COLI*



E9 – аллостерический ингибитор функциональной активности EcLon-протеазы			
Функция EcLon	Аллостерические активаторы		E9, IC ₅₀ (μM)
	АТР-Mg	β-casein	
Гидролиз АТР	—	—	0.26
	+	+	0.33
Гидролиз Suc-Phe-Leu-Phe-SBzl	—	—	0.54
	+	—	0.34
	—	+	0.40
	+	+	0.25
Гидролиз β-казеина	—	—	н.о.
	+	+	н.о.

(Тезисы) Gustchina A et al. (2024) Capturing oligomeric states of EcLon involved in its regulation. *FEBS Open Bio* (IF=2.8, $Q_{wos}3$, $SJR=0.789$, $Q_{sjr}2$)

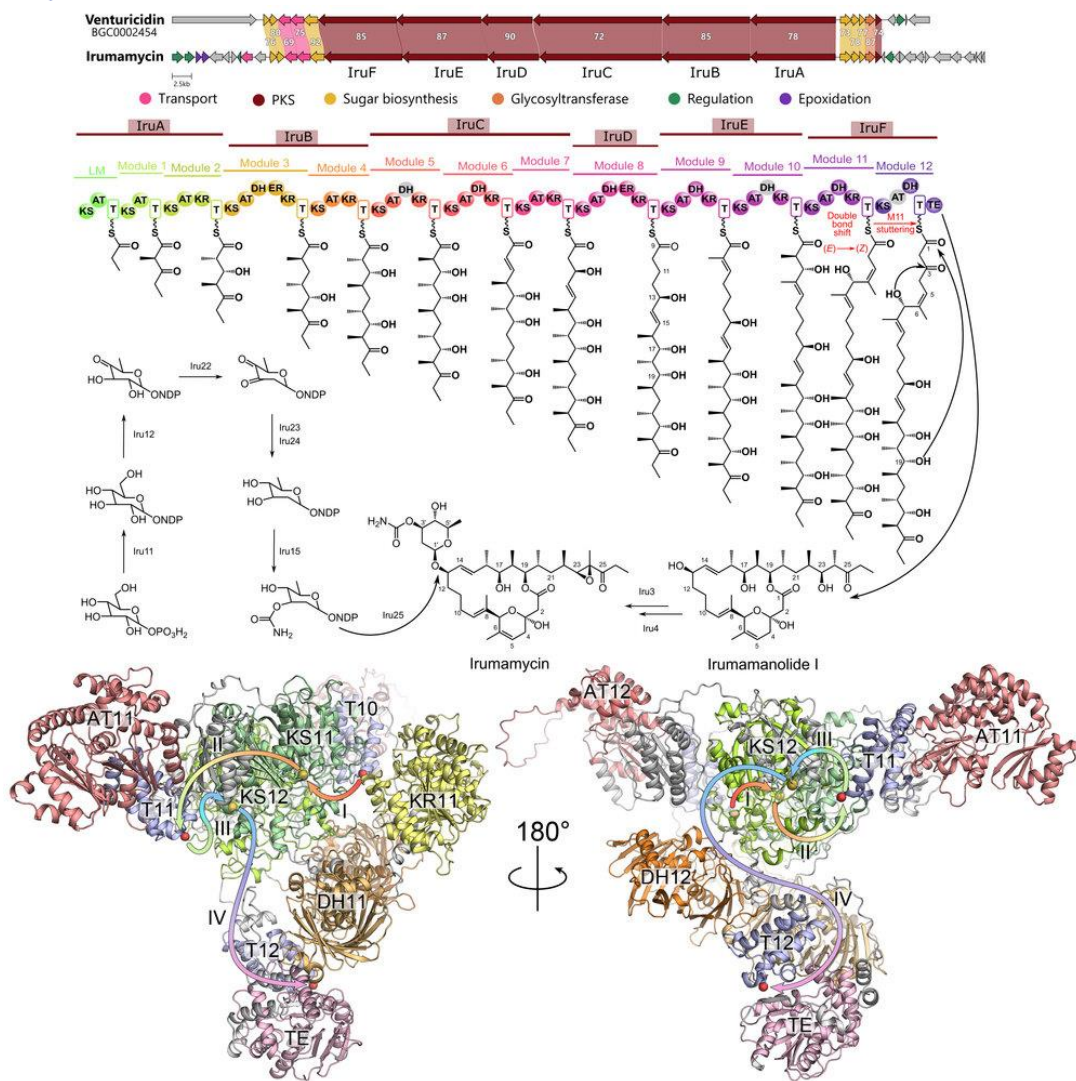
Идентификация олигомеров EcLon с помощью крио-ЭМ



АТР-зависимые Lon-протеазы играют ключевую роль в системе контроля качества клеточного протеома. Модельный фермент семейства – Lon-протеаза из *E. coli* (EcLon) – включает пролонгированную N-концевую область, высокая подвижность которой препятствует определению 3D-структуры фермента.

- В целях уточнения структуры этой области и изучения регуляции EcLon использовано рекомбинантное нанотело E9 альпаки, полученное к полноразмерному ферменту, и отобранное на его N-концевой фрагмент.
- Установлено, что E9 является эффективным аллостерическим ингибитором, подавляющим как АТР-зависимый процессивный гидролиз ферментом белкового субстрата, так и его АТР-азную и пептидазную активности.
- С помощью крио-ЭМ выявлен спектр олигомерных форм EcLon-протеазы: додекамеров и неизвестных ранее ундекамеров и декамеров, образованных пента- и гексамерами фермента. Обнаружено, что присутствие нанотела E9 приводит к преобладанию декамерного комплекса в препаратах.
- Установлено, что связывание E9, происходящее на интерфейсе декамера, стабилизирует конформацию N-концевой области EcLon.
- Выдвинуто предположение о том, что различия олигомерных состояний могут определять содержание активных белков EcLon в системе и их функциональность.

КОМБИНАЦИЯ ПОДХОДОВ ГЕНОМНОГО МАЙНИНГА И МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕХАНИЗМА БИОСИНТЕЗА АНТИБИОТИКА ИРУМАМИЦИНА



Ирумацин (Iru) — сложный поликетид с ярко выраженной противогрибковой активностью. Iru имеет ряд уникальных структурных особенностей, включающих полукетальное кольцо и эпоксидную группу.

- В этом исследовании мы провели подробный анализ кластера генов биосинтеза Iru, что позволило детализировать механизм синтеза Iru. Было показано, что полукетальное кольцо формируется в результате миграции двойной связи с помощью поликетидсинтазы и циклизации, опосредованной ТЕ доменом. Кроме того, были идентифицированы предполагаемые декорирующие ферменты, опосредующие образование специфичного для Iru эпоксида.
- Выявленный механизм биосинтеза Iru раскрывает особенности ферментативных процессов, вовлеченных в продукцию Iru, включающих синтез ядра и декорирование макроцикла. Найденные механистические детали открывают новые возможности для создания целевой архитектуры новых аналогов макролидов с использованием подходов синтетической биологии и биосинтетической инженерии.

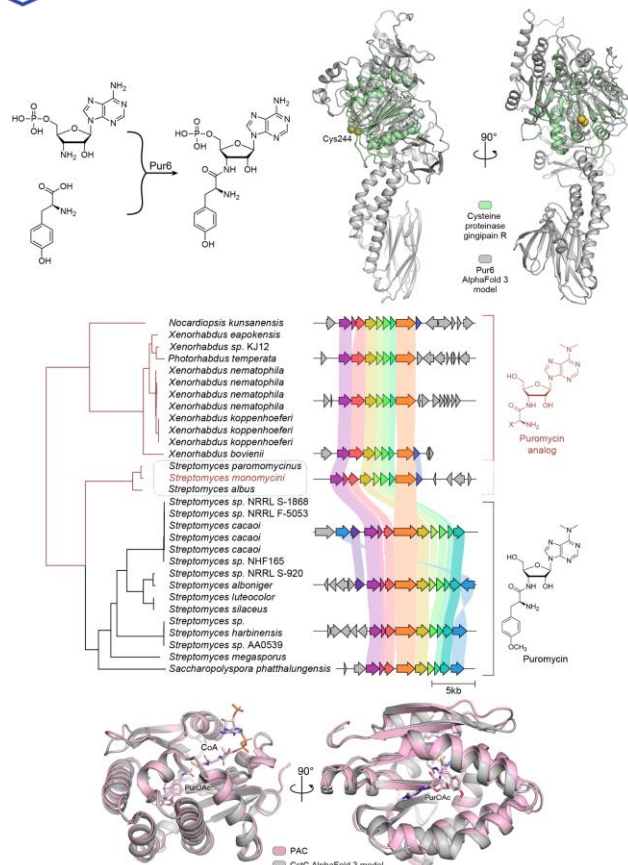
На рисунке представлены кластер генов биосинтеза ирумацина, схема сборки ядра и декорирования макроцикла, а также механистическая структурная модель финальных стадий элонгации и макроциклизации.



antibiotics

Alferova VA. Molecular decoration and unconventional double bond migration in irumamycin biosynthesis. (2024) *Antibiotics* (IF=4.3, $Q_{\text{wos}}1$, $SJR=0.92$, $Q_{\text{sjr}}1$).

ПОИСК АМИНОНУКЛЕОЗИД СИНТЕТАЗ В ГЕНОМАХ БАКТЕРИЙ ПОЗВОЛИЛ ДЕТАЛИЗИРОВАТЬ МЕХАНИЗМЫ БИОСИНТЕЗА И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ АНТИБИОТИКА ЦИСТОЦИНА



Природный аминоклеозидный антибиотик пурамицин находит широчайшее применение в молекулярной и синтетической биологии. Благодаря уникальному механизму своего действия, он используется для селекции генетически модифицированных клеточных линий, мониторинга синтеза белка *in situ* и изучения функционирования про- и эукариотических рибосом. Несмотря на свою известность, ключевой этап биосинтеза пурамицина оставался неизвестным.

- Исследование биоразнообразия кластеров биосинтеза аминоклеозидных антибиотиков показало, что ключевой фермент Pur6 использует в качестве субстрата аминоклеозидную тРНК в качестве активированного пептидильного предшественника. Подробный метаболомный анализ штамма *Streptomyces* sp. VKM Ac-502, несущего уникальный кластер биосинтеза цистеин-содержащего аминоклеозидного антибиотика, позволил идентифицировать аналог пурамицина на основе цистеина — цистоцина. Подобно пурамицину, цистоцин ингибирует как прокариотическую, так и эукариотическую трансляцию, встраиваясь в растущую полипептидную цепь.
- Анализ механизма биосинтеза цистоцина также позволил идентифицировать новый фермент антибиотикорезистентности – аминоклеозид N-ацетилтрансферазу CstC. CstC инактивирует цистоцин, опосредуя устойчивость к аминоклеозидным антибиотикам в генетически модифицированных бактериях и клетках человека.
- Полученные результаты могут быть использованы для идентификации новых аминоклеозидов и ферментов антибиотикорезистентности, а также расширяют наши практические возможности в области молекулярной и синтетической биологии.

На рисунке представлена ключевая стадия биосинтеза пурамицина, предполагаемая структура ключевого фермента биосинтеза Pur6, биоразнообразие кластеров биосинтеза аминоклеозидных антибиотиков, а также предполагаемая структура фермента антибиотикорезистентности – аминоклеозид N-ацетилтрансферазы CstC.



International Journal of
Molecular Sciences

Alferova VA et al. (2024) Mining translation inhibitors by a unique peptidyl-aminonucleoside synthetase reveals cystocin biosynthesis and self-resistance. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)

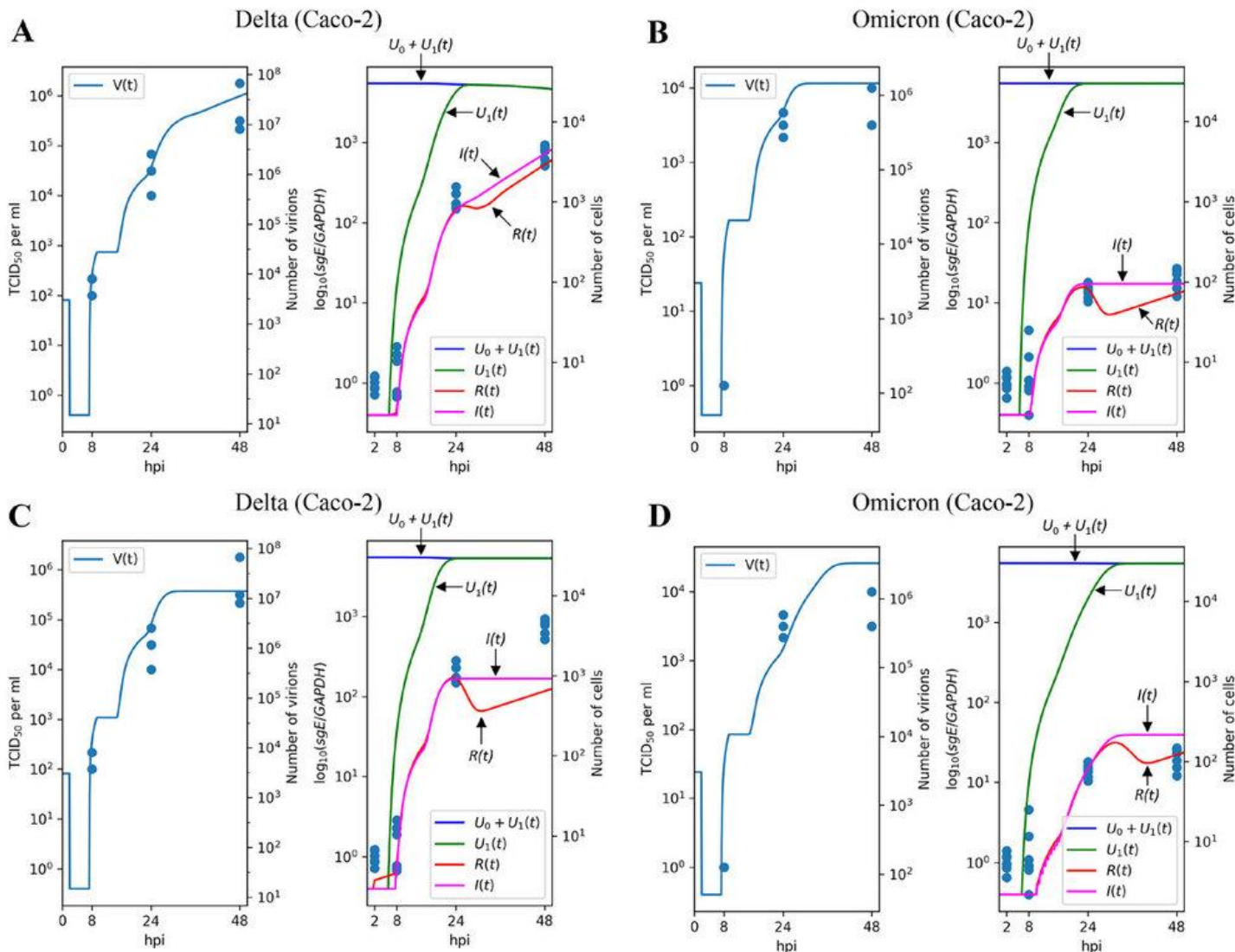
Лаб. антибиотикорезистентности (С.С. Терехов). Лаб. биомолекулярной ЯМР-спектроскопии (Э.В. Бочаров).
Лаб. рационального дизайна химиотерапевтических агентов (З.М. Осипова (Каськова)).
Лаб. биоинформационных методов комбинаторной химии и биологии (Д.Е. Андреев)

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЫЯВИЛА КЛЮЧЕВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ДИНАМИКЕ ВАРИАНТОВ SARS-CoV-2 OMICRON И DELTA

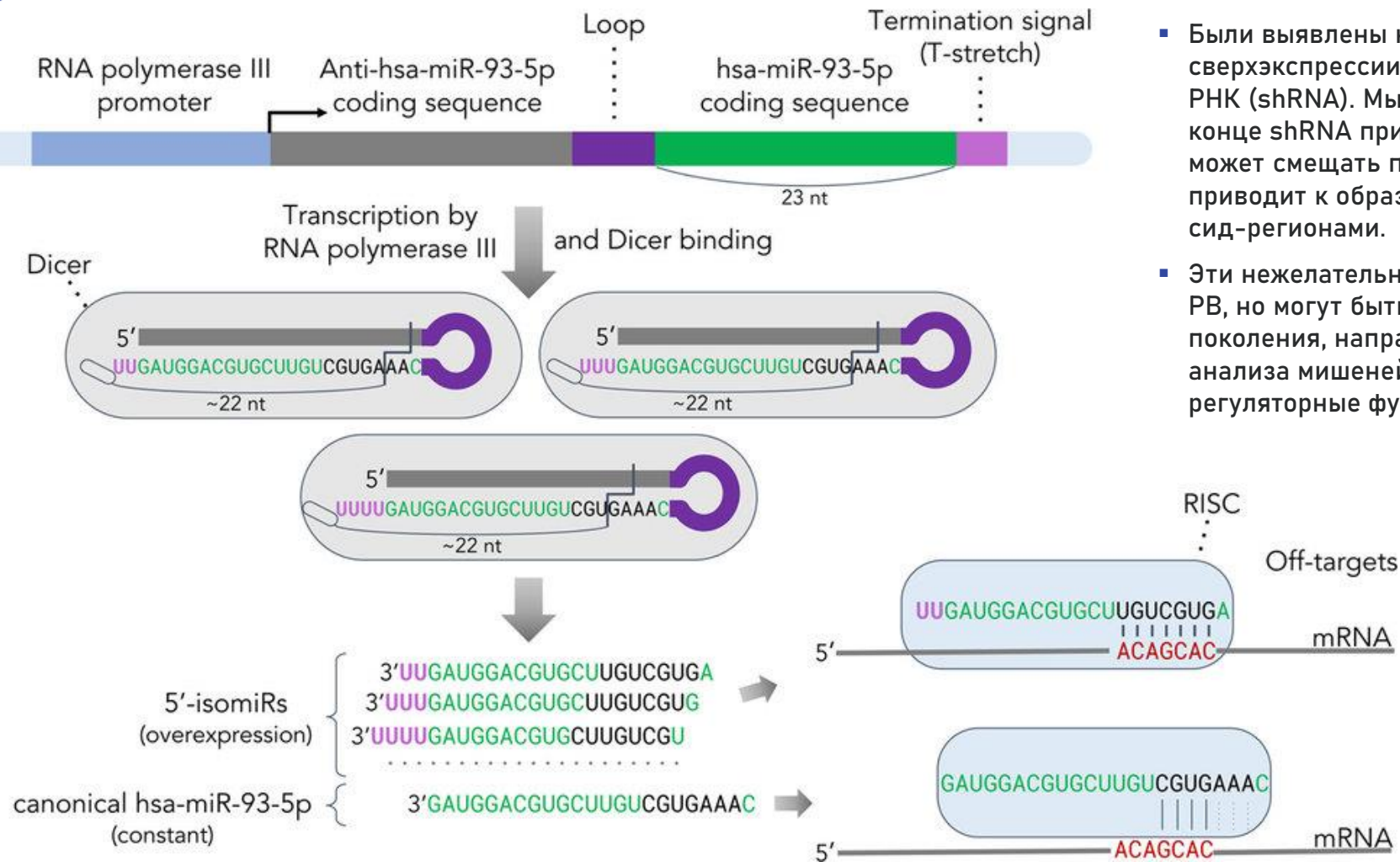
- Разработана математическая модель, объясняющая различия в репликации и патогенности вариантов SARS-CoV-2 Omicron и Delta в клетках человеческого кишечного эпителия (Caco-2) и легочного эпителия (Calu-3).
- Уточненная система интегро-дифференциальных уравнений, адаптированная к экспериментальным данным, выявила три ключевых параметра: сниженная скорость проникновения Omicron в клетки, усиленное производство цитокинов и повышенная устойчивость неинфицированных клеток к заражению.
- Это достижение проливает новый свет на особенности взаимодействия вируса и клеток для различных вариантов и расширяет возможности применения математического моделирования в исследованиях *in vitro*.

PeerJ

Staroverov V et al. (2024) Mathematical model explains differences in Omicron and Delta SARS-CoV-2 dynamics in Caco-2 and Calu-3 cells. *PeerJ* (IF=2.3, $Q_{wos}=2$, $SJR=0.623$, $Q_{sjr}=1$)



ДИЗАЙН МАЛЫХ ШПИЛЕЧНЫХ РНК ДЛЯ СВЕРХЭКСПРЕССИИ микроРНК: ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ 5'-ИЗОФОРМ микроРНК



- Были выявлены критические проблемы в подходе к стабильной сверхэкспрессии микроРНК с использованием малых шпилечных РНК (shRNA). Мы обнаружили, что добавление U-хвостов на 3'-конце shRNA при транскрипции с помощью РНК-полимеразы III может смещать положение расщепления белком Dicer, что приводит к образованию 5'-изоформ микроРНК с измененными сид-регионами.
- Эти нежелательные изоформы не обнаруживаются методом ПЦР-РВ, но могут быть выявлены с помощью секвенирования нового поколения, направленного на малые РНК, включая микроРНК, и анализа мишеней мРНК, что показывает их потенциальные регуляторные функции.
- Это открытие подчеркивает необходимость тщательной разработки структур shRNA для точной экспрессии необходимых микроРНК и предотвращения ошибочных функциональных интерпретаций.

BBA
Biochimica et Biophysica Acta

Maltseva D et al. (2024) Incautious design of shRNAs for stable overexpression of miRNAs could result in generation of undesired isomiRs. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* (IF=2.6, Q_{wos} 3, SJR =1.376, Q_{sijr} 1)



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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 104	Всего 80	Всего 287,9 (146,3)	Всего 275,5 (149,2)
Ставок 62,475	Q1 35	На человека 2,8 (2,7)	На человека 2,6 (2,6)
Бюджетных ставок 59,275	Q2 16	На бюджетную ставку 4,9 (4,9)	На бюджетную ставку 4,6 (4,6)
Бюджетных научных ставок 39		На бюджетную научную ставку 7,4 (6,8)	На бюджетную научную ставку 7,1 (6,4)



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

ИФ 59,9

Лаборатория клеточных взаимодействий
А.М. Сапожников

ИФ 172

Лаборатория молекулярной иммунологии
С.М. Деев

ИФ 13,1

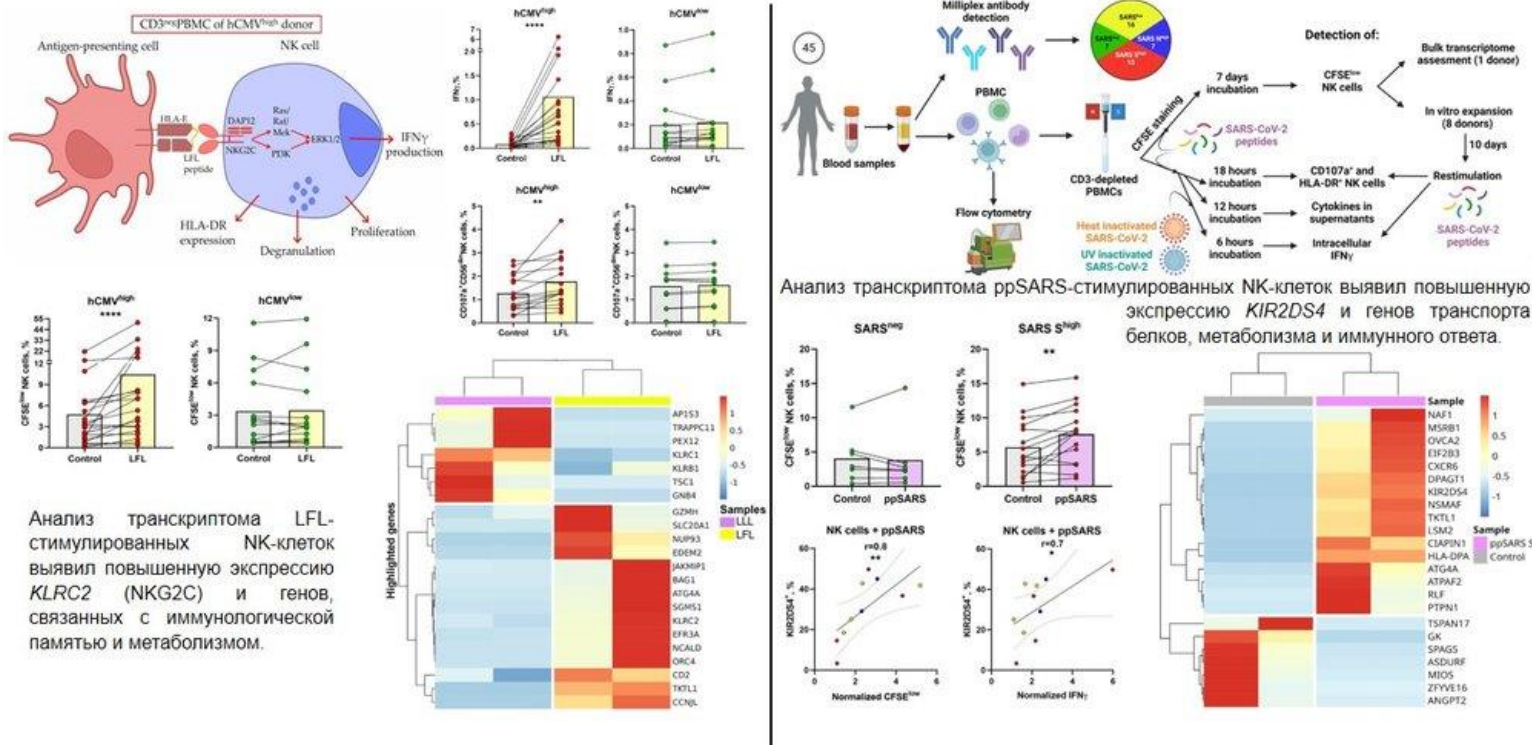
Лаборатория молекулярной тераностики
В.И. Мартынов

ИФ 46,8

Группа онконанотераностики
А.В. Звягин

ВЫЯВЛЕНЫ АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧНЫЕ РЕАКЦИИ NK-КЛЕТОК ПРИ hCMV И SARS-CoV-2

NK-клетки hCMV- и SARS-CoV-2-серопозитивных доноров, в отличие от серонегативных, демонстрировали повышенную продукцию IFN γ , дегрануляцию, активацию и усиленную пролиферацию при стимуляции пептидом LFL (VMAPRTLFL) и пептидами SARS-CoV-2, соответственно.



- Определён ответ NK-клеток в CD3-негативных образцах PBMC на пептид VMAPRTLFL (LFL), содержащийся в белке UL40 цитомегаловируса (hCMV), и коммерческие наборы пептидов SARS-CoV-2 (ppSARS).
- При стимуляции NK-клеток пептидами обнаружено увеличение продукции IFN γ , дегрануляции, активации и пролиферации по сравнению с контрольными образцами без пептида у доноров, обладающих высокими титрами антител к hCMV и SARS-CoV-2, в то время как NK-клетки серонегативных доноров не демонстрировали ответа на соответствующую стимуляцию.
- Результаты РНК-секвенирования подтвердили увеличение гена *KLRC2*, кодирующего рецептор NKG2C, в образцах, стимулированных пептидом LFL, тогда как образцы стимулированные пептидами SARS-CoV-2, продемонстрировали увеличение экспрессии гена, кодирующего активирующий рецептор *KIR2DS4*.
- Результаты данного исследования расширяют понимание адаптивного иммунного ответа NK-клеток на вирусные инфекции, вызванные hCMV и SARS-CoV-2.

1. Ustiuhanina MO et al. (2024) The Antigen-Specific Response of NK Cells to SARS-CoV-2 Correlates With KIR2DS4 Expression. *J Med Virol* (IF=6.8, $Q_{wos}1$, $SJR=1.56$, $Q_{sjr}1$)
2. Ustiuhanina MO et al. (2024) Autologous T-Cell-Free Antigen Presentation System Unveils hCMV-Specific NK Cell Response. *Cells* (IF=5.1, $Q_{wos}2$, $SJR=1.547$, $Q_{sjr}1$)

ОПРЕДЕЛЕННЫ РАЗЛИЧИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НК-92 И ПЕРВИЧНЫХ НК-КЛЕТОК ПРОТИВ СФЕРОИДОВ РАЗНЫХ ТИПОВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, КОТОРЫЕ ОБУСЛОВЛЕННЫ КОНКРЕТНЫМИ РЕЦЕПТОР-ЛИГАНД ВЗАИМОДЕЙСТВИЯМИ

Терапевтическая эффективность клеточных препаратов на основе НК-клеток против различных опухолей может различаться и зависеть от опухолевых детерминант. Было проведено прямое одновременное сравнение цитотоксических эффектов, а также секреторной активности *in vitro*-активированных периферических НК-клеток (pNK) и клеток НК-92 в сфероидных моделях карцином BT-474, MCF-7 и SKOV-3, которые являются клеточными линиями, широко применяемыми в моделях ксенотрансплантатов из-за их высокого опухолеобразующего потенциала. Использование трехмерных опухолевых сфероидов позволило нам получать данные с улучшенной биологической значимостью. Сфероиды схожего размера и формы инкубировались с клетками НК-92 или pNK, а гибель опухолевых клеток определялась с помощью проточной цитометрии и конфокальной микроскопии.

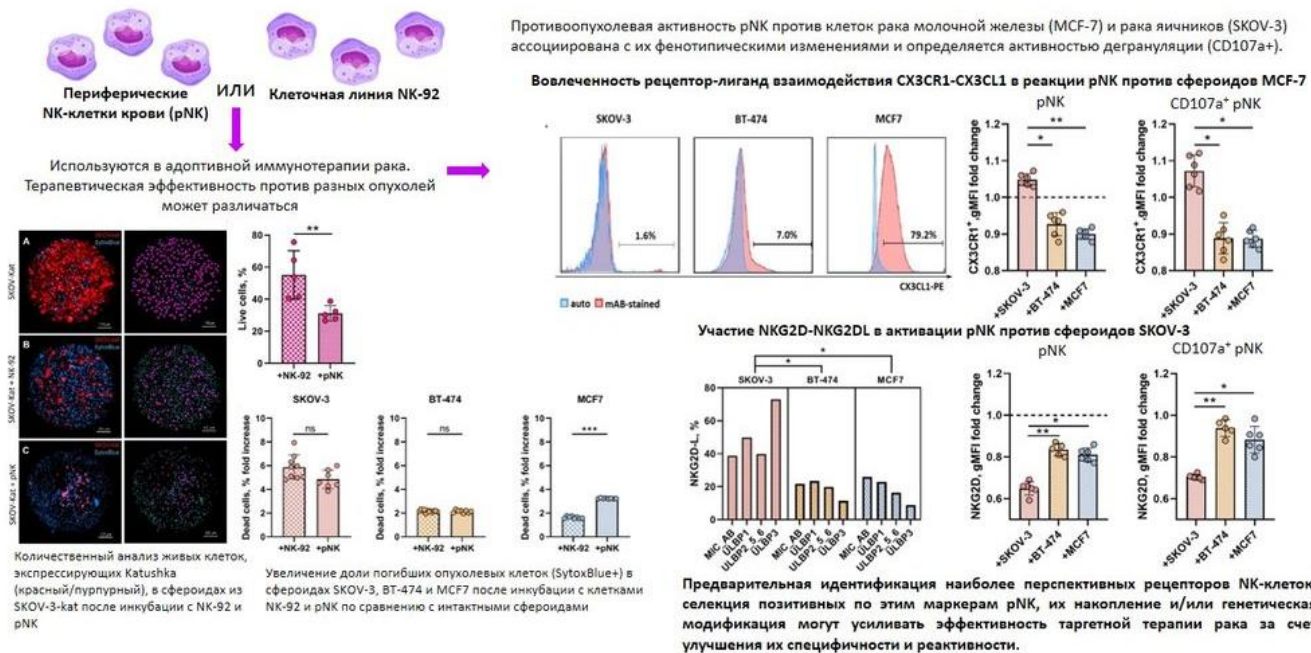
- Опухолевые сфероиды из клеток BT-474 показали схожую низкую восприимчивость к эффекторам pNK и NK-92, а NK-92 и pNK оказывали цитотоксическое действие на сфероиды MCF-7 и SKOV-3 разной степени.
- Анализ влияния эффектор-мишень, связанный с уровнями рецепторов НК-клеток и их лигандов на опухолевых клетках, подтвердили участие NKG2D-NKG2DL взаимодействия в активации pNK-клеток против наиболее чувствительных сфероидов из SKOV-3, тогда как полученные данные предполагают существенное участие оси CX3CR1-CX3CL1 в реакции pNK против сфероидов MCF-7.



biomedicines

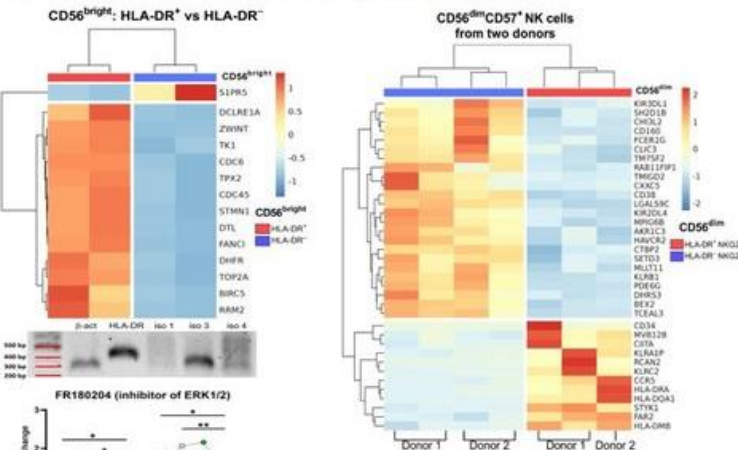
Alekseeva NA et al. (2024) three-dimensional model analysis revealed differential cytotoxic effects of the NK-92 cell line and primary NK cells on breast and ovarian carcinoma cell lines mediated by variations in receptor-ligand interactions and soluble factor profiles.

Biomedicines (IF=3.9, $Q_{wos}=1$, $SJR=0.962$, $Q_{sjr}=1$)

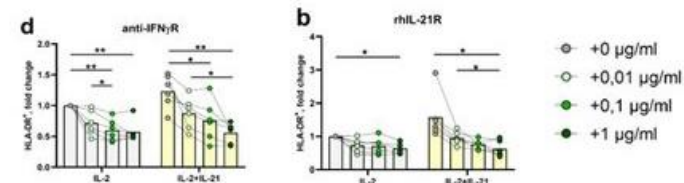


ОПРЕДЕЛЕННЫ СПОСОБЫ НАКОПЛЕНИЯ НК-КЛЕТОК С АДАПТИВНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

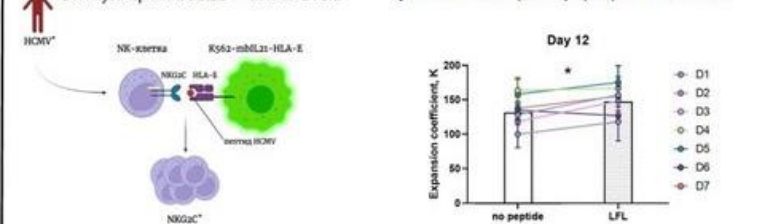
HLA-DR⁺ NK-клетки демонстрируют сниженную экспрессию ингибирующих рецепторов и увеличение экспрессии транс-активатора MHC-II класса CIITA.



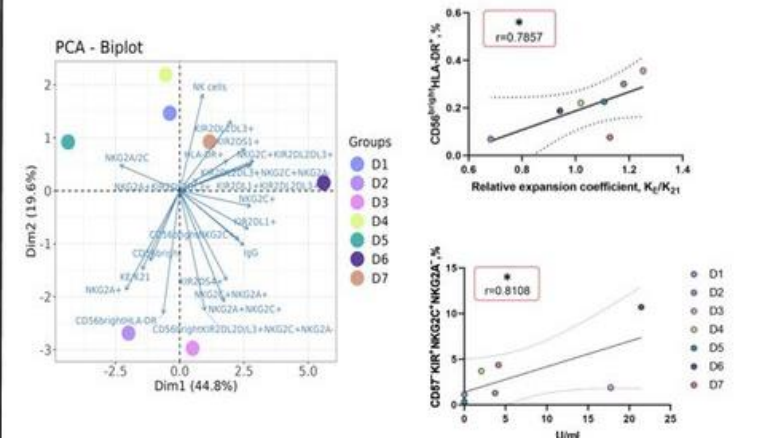
Экспрессию HLA-DR в НК-клетках *in vitro* можно индуцировать активацией ERK1/2 с помощью стимуляции IL-2, IL-21 и IFN γ .



Получены фидерные клетки K562-21E, экспрессирующие HLA-E, для стимуляции NKG2C⁺ NK-клеток. Стимуляция CD57-NK-клеток с помощью K562-21E/пептида приводила к увеличению пролиферации NK-клеток.



Усиленная пролиферация в ответ на пептид связана с большей долей CD56^{bright} HLA-DR⁺ NK-клеток и накоплением клеток с фенотипом CD57- KIR2DL2/3⁺ NKG2C⁺ NKG2A⁻.



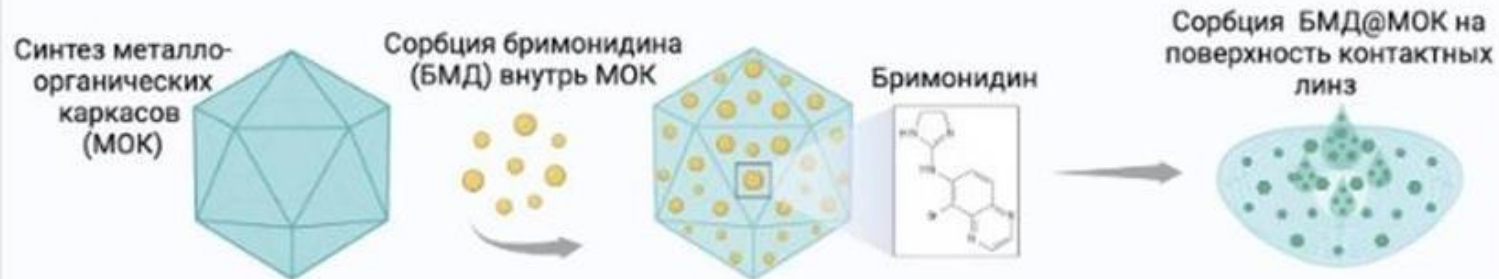
Способы накопления NK-клеток, обладающих характеристиками адаптивных NK-клеток, были изучены в ходе данных работ. Экспрессия HLA-DR в НК-клетках *in vitro* может быть вызвана как посредством стимуляции экзогенными IL-2 и IL-21, так и посредством аутоstimуляции IFN γ , продуцируемым NK-клетками. На внутриклеточном уровне экспрессия HLA-DR зависела от активации путей, опосредованных STAT3 и ERK1/2, с последующей активацией изоформы 3 транскрипционного фактора CIITA.

- Мы продемонстрировали, что особенности транскриптома HLA-DR⁺CD56^{bright} NK-клеток свидетельствует об их повышенном пролиферативном потенциале, что было подтверждено при стимуляции комплексом K562-21E/пептид.
- Кроме того, NK-клетки, стимулированные K562-21E/пептидом, характеризовались накоплением CD57- KIR2DL2/3⁺ NKG2C⁺NKG2A⁻клеток, которые предположительно представляют собой предшественники адаптивных NK-клеток.
- Полученные результаты расширяют знания о разнообразии и функциях NK-клеток с адаптивными свойствами, что может быть полезно для оценки их возможного применения в иммунотерапии.

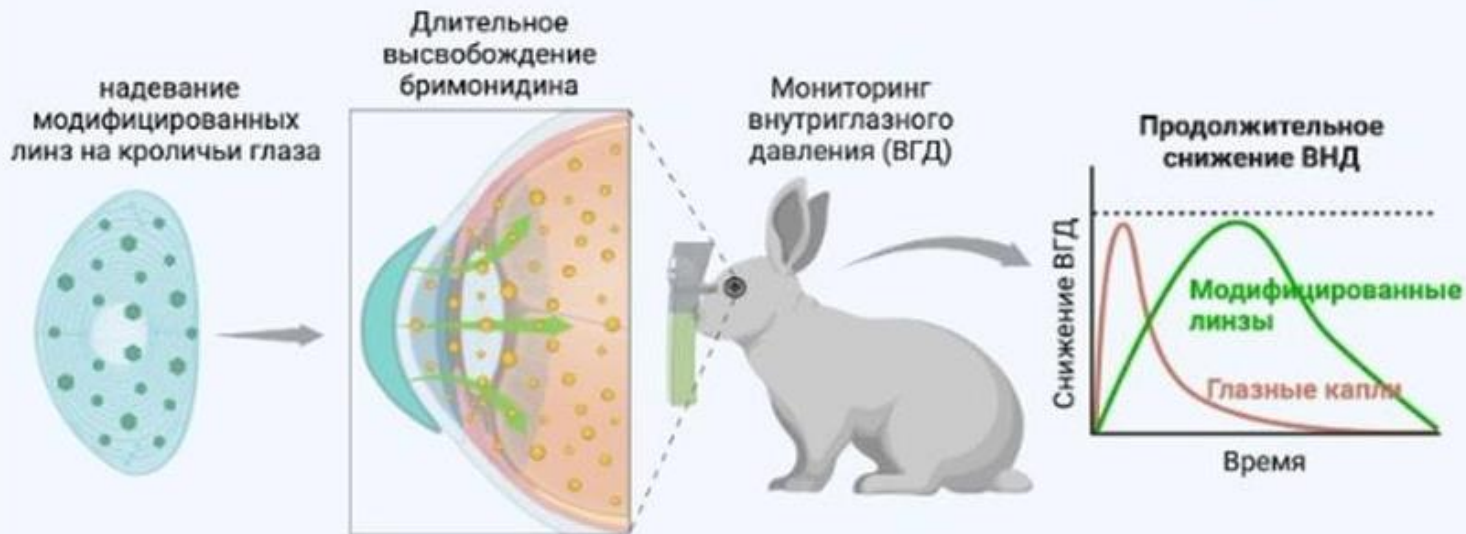
Kust SA et al. (2024) HLA-DR expression in natural killer cells marks distinct functional states, depending on cell differentiation stage. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sjr} 1)
Alekseeva NA et al. (2024) Obtaining gene-modified hla-e-expressing feeder cells for stimulation of natural killer cells. *Pharmaceutics* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR=0.892, Q_{sjr} 1)

ИННОВАЦИОННЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ КАРКАСАМИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

Процесс модификации контактных линз



Демонстрация продолжительного высвобождения бримонидина на кроличьей модели



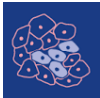
- На основе высокопористых металлоорганических каркасов разработан метод модификации поверхности контактных линз.
- Результатом модификации поверхности линз является пролонгированное высвобождение лекарства бримонидина, используемого для снижения внутриглазного давления при глаукоме.
- В опытах *in vivo* на кроликах была показана безопасность и эффективность модифицированных линз.

Aggregate
Open Access

Yaremenko AV et al. (2024) Modification of contact lenses via metal-organic frameworks for glaucoma treatment. *Aggregate* (IF=13.9, $Q_{wos}1$, SJR=3.994, $Q_{sjr}1$)

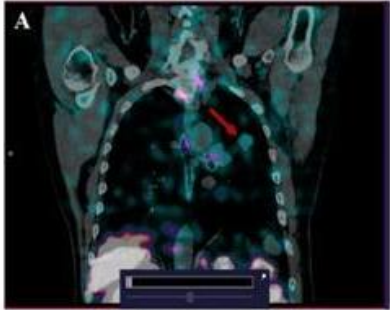
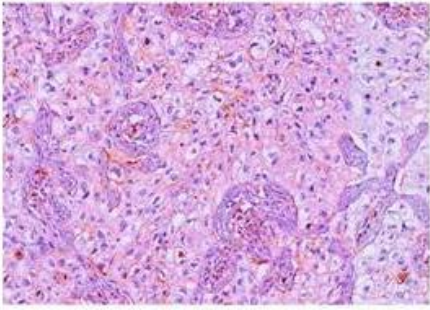
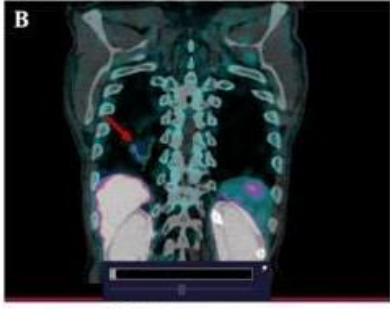
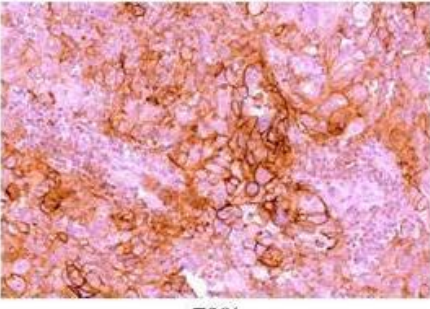
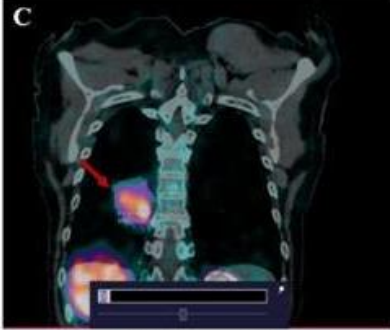
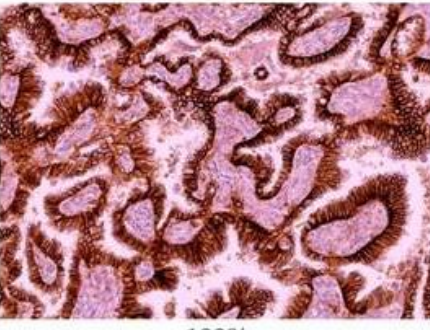
ФАЗА I КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ НОВОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-Ec1}$ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛДНОГО БЕЛКА EC1 ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ЛЕГКОГО С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ EpCAM

- Методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) на 12 пациентах проведено изучение безопасности, биораспределения и переносимости радиофармпрепарата на основе скаффолдного белка $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-Ec1}$ для диагностики и оценки эффективности лечения рака легкого с гиперэкспрессией молекулы адгезии эпителиальных клеток EpCAM.
- Результаты исследования показали безопасность препарата и его хорошую переносимость пациентами.
- Значения поглощенной дозы препарата находятся в допустимых пределах.
- Препарат $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-Ec1}$ показал диагностическую эффективность в формате SPECT при визуализации EpCAM-положительных опухолей и регионарных метастазов.
- Использование $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-Ec1}$ в SPECT позволит проводить отбор пациентов для таргетной иммунотерапии опухолей и оценку эффективности такого лечения.

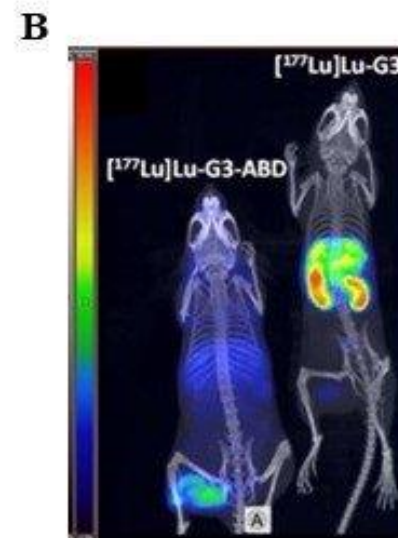
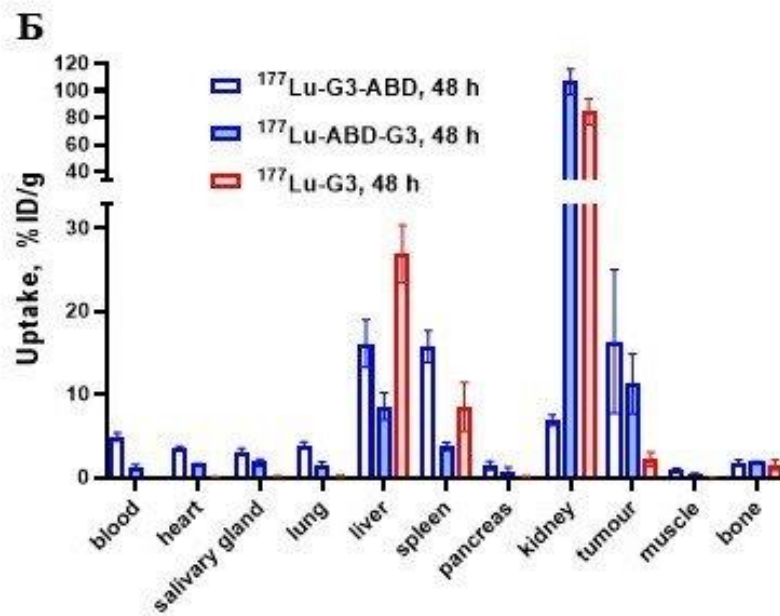
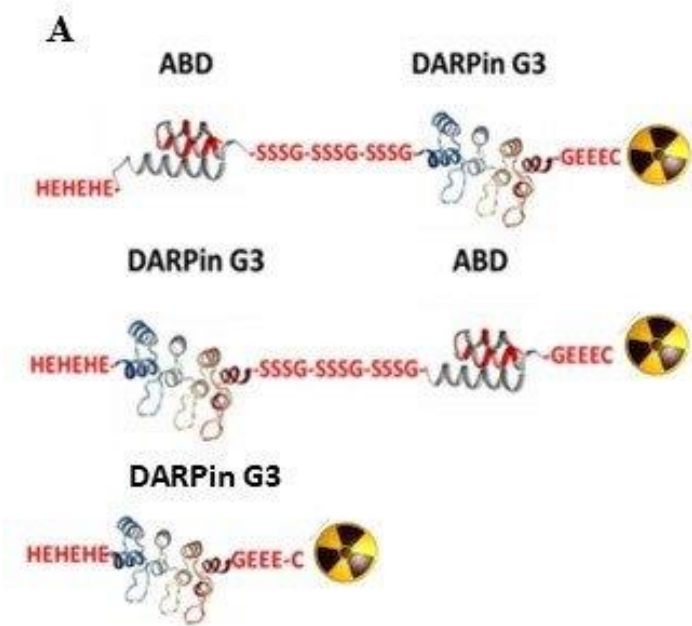


cancers

Zelchan R et al. (2024) Phase I clinical evaluation of designed ankyrin repeat protein $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-Ec1}$ for visualization of epcam-expressing lung cancer. *Cancers (Basel)* (IF=4.5, $Q_{\text{wos}}1$, $\text{SJR}=1.391$, $Q_{\text{sjr}}1$)

Patient	$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-(HE)}_3\text{-Ec1}$ SPECT/CT	EpCAM expression (IHC)
10	 <p>SUV_{max} = 1.32</p>	 <p>15%</p>
1	 <p>SUV_{max} = 2.51</p>	 <p>70%</p>
9	 <p>SUV_{max} = 6.80</p>	 <p>100%</p>

РАСПОЛОЖЕНИЕ МОДУЛЕЙ В АДРЕСНОМ КОМПЛЕКСЕ СУЩЕСТВЕННО ВЛИЯЕТ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЛЬБУМИНОМ В КРОВОТОКЕ И СВЯЗЫВАНИЕ С ОПУХОЛЮ



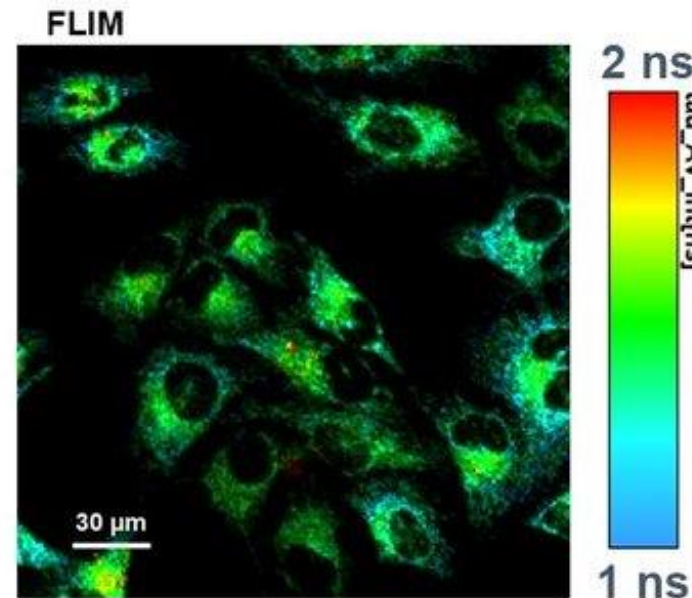
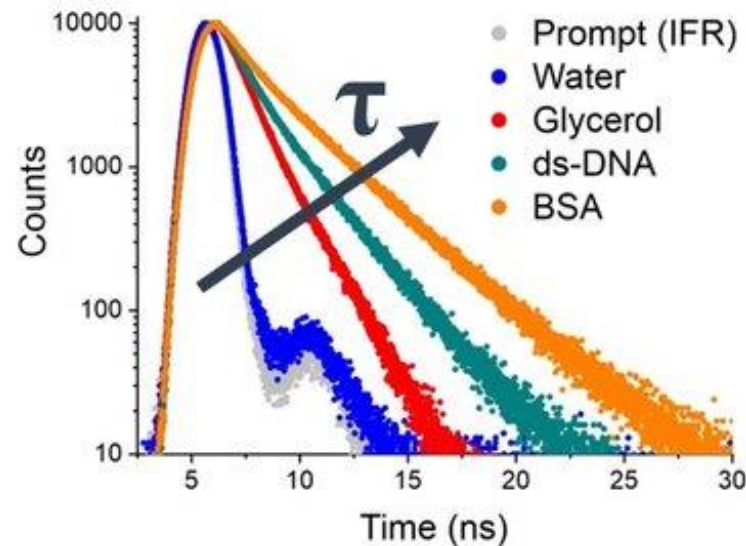
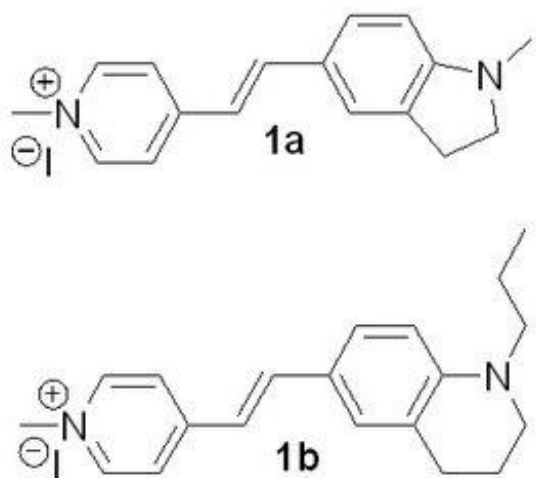
- Для предотвращения почечной фильтрации и увеличения времени циркуляции в кровотоке HER2-специфичный модуль DARPin_G3 конъюгировали с альбумин-связывающим доменом ABD (А).
- Установлено, что порядок функциональных модулей в гибридном белке влияет на взаимодействие с альбумином in vivo: константа ассоциации с альбумином для ABD-DARPin_G3 в 15 раз меньше, чем для DARPin_G3-ABD, что и определяет время циркуляции в кровотоке и биораспределение этих белков (Б).
- Конъюгация DARPin_G3 с ABD увеличивает накопление препарата (как $^{177}\text{Lu-G3-ABD}$, так и $^{177}\text{Lu-ABD-G3}$) в опухоли по сравнению с адресом $^{177}\text{Lu-G3}$ без ABD-домена (Б, В).



International Journal of
Molecular Sciences

1. Konshina AG et al. (2024) Structural Basis of Activity of HER2-Targeting Construct Composed of DARPin G3 and Albumin-Binding Domains. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sjr} 1)
2. Deyev SM et al. (2024) Preclinical Evaluation of HER2-Targeting DARPin G3: Impact of Albumin-Binding Domain (ABD) Fusion. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sjr} 1)

СТИРИЛОВЫЕ КРАСИТЕЛИ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ВЯЗКОСТИ И ВЫЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ

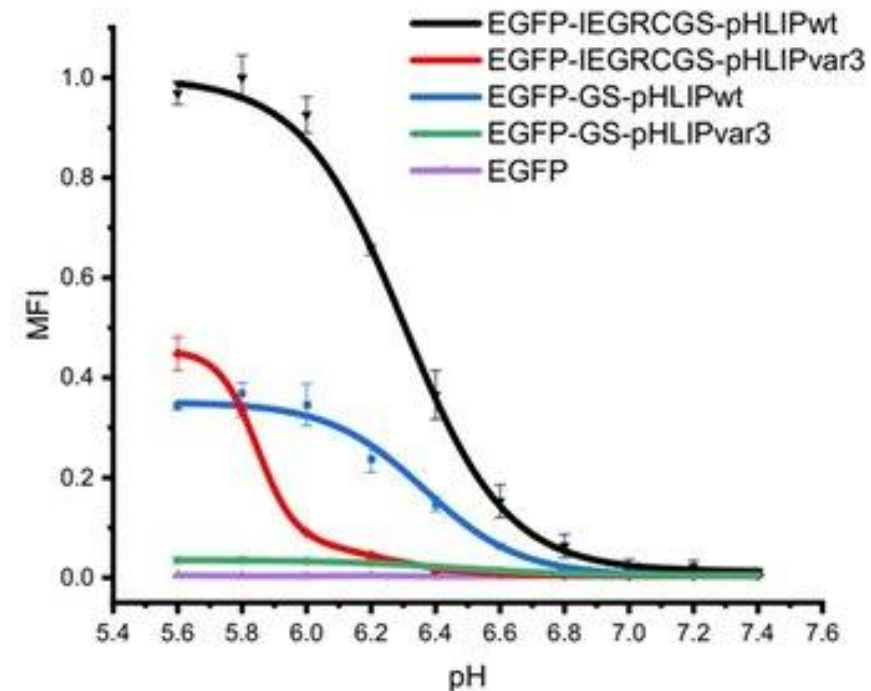
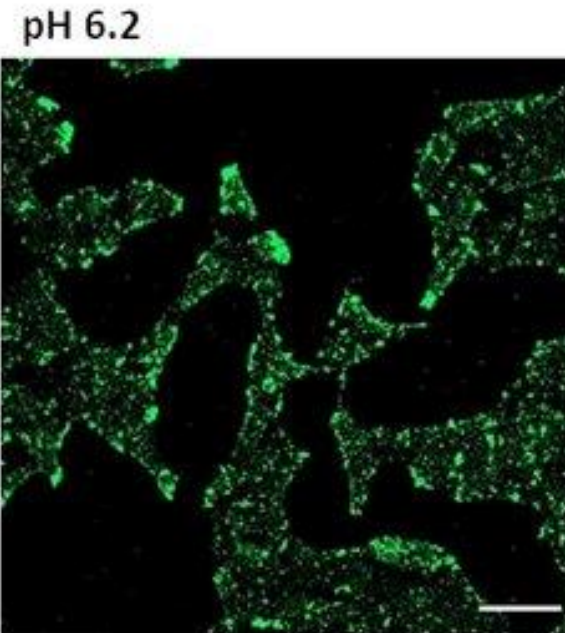
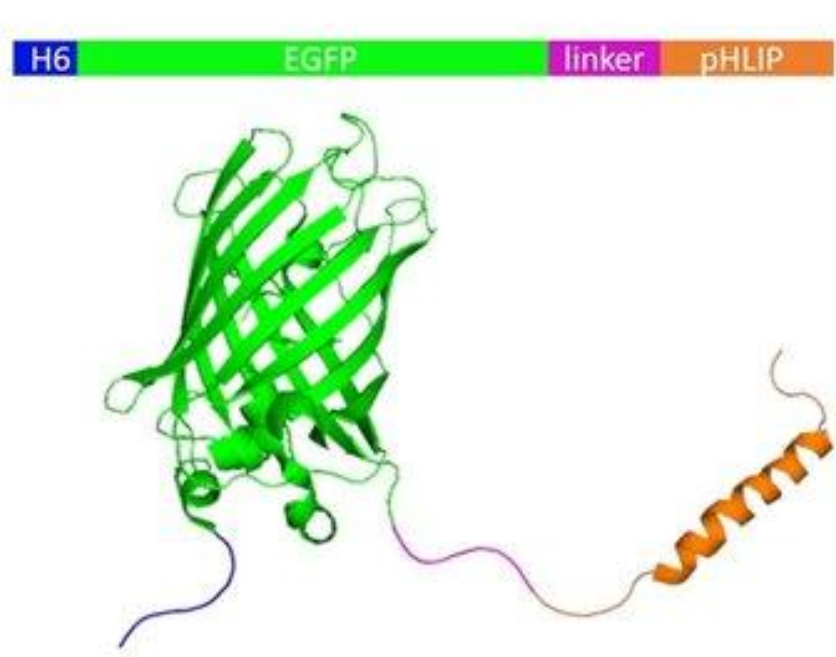


Optical Materials

Efimova AS et al. (2024) Styryl dyes for viscosity measurement and detection of pathological processes in mitochondria of living cells using fluorescence lifetime imaging microscopy, a critical study. *Opt Mater (Amst)* (IF=3.8, Q_{wos} 1, SJR=0.647, Q_{sjr} 1)

- Получена серия молекулярных роторов на основе стироловых красителей, изучен потенциал их применимости для мониторинга параметров живых клеток. Соединения локализовались в митохондриях, давая высококонтрастные конфокальные изображения без отмытки от несвязавшегося с клетками красителя.
- Показано, что квантовый выход и время жизни флуоресценции увеличиваются при возрастании вязкости среды, а также в присутствии белков и ДНК.
- В результате наглядно продемонстрировано, что эти молекулярные роторы нельзя использовать как сенсоры вязкости в клетках из-за взаимодействия с биомолекулами.
- Полученные данные ставят под сомнение результаты множества опубликованных ранее работ по применению молекулярных роторов в качестве внутриклеточных вискозиметров.
- В то же время результаты нашей работы показывают, что молекулярные роторы на основе стироловых красителей и гомологичных им соединений можно использовать для мониторинга патологических состояний клетки.

УЛУЧШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ С РАКОВЫМИ КЛЕТКАМИ В УСЛОВИЯХ АЦИДОЗА ЗА СЧЁТ ОПТИМИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МУЛЬТИДОМЕННЫХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ СЕМЕЙСТВА pHLP



- Получена серия новых мультидоменных белково-пептидных конструкций, эффективно связывающихся с раковыми клетками в условиях пониженного pH.
- Показано, что значительное влияние на эффективность pH-зависимого связывания, а также на свойства белковой компоненты в составе гибридной конструкции оказывает не только структура нацеливающего домена pHLP, но и аминокислотная последовательность междоменного линкера.
- Оптимизируя структуру линкера, удалось существенно увеличить эффективность связывания конструкций с сохранением заданной чувствительности к pH.

Frolova AY et al. (2024) Influence of Peptide Linkers on the Functional Properties of Hybrid Structures with Selective pH-Dependent Binding to Cancer Cells. *Russ. J. Bioorganic Chem.* ($IF=1.1$, $Q_{wos}=4$, $SJR=0.224$, $Q_{sjr}=4$)



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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 74	Всего 74	Всего 240,6 (146,3)	Всего 244,7 (149,2)
Ставок 42,45	Q1 25	На человека 3,3 (2,7)	На человека 3,3 (2,6)
Бюджетных ставок 39,15	Q2 15	На бюджетную ставку 6,1 (4,9)	На бюджетную ставку 6,3 (4,6)
Бюджетных научных ставок 29,3		На бюджетную научную ставку 8,2 (6,8)	На бюджетную научную ставку 8,4 (6,4)



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

ИФ 117,4

Лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии
Э.В. Бочаров

ИФ 58,9

Лаборатория моделирования биомолекулярных систем
Р.Г. Ефремов

ИФ 36,1

Лаборатория оптической микроскопии и спектроскопии
биомолекул
А.В. Феофанов

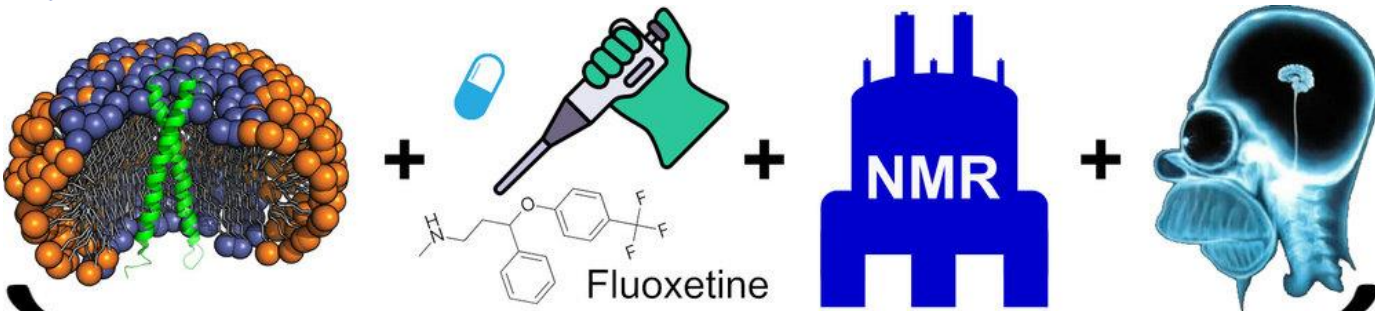
ИФ 41,7

Лаборатория структурной биологии ионных каналов
З.О. Шенкарев

ИФ 21

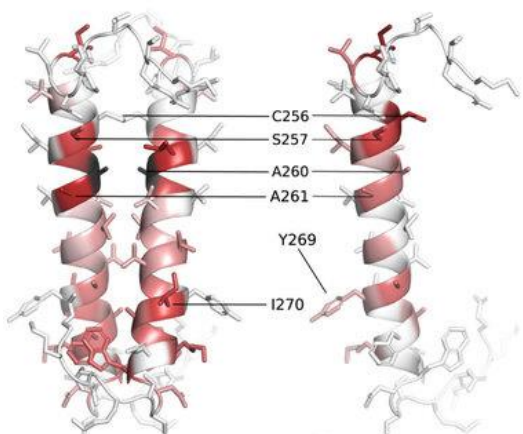
Группа анализа структуры мембранных белков *in silico*
А.О. Чугунов

ТРАНСМЕМБРАННЫЕ ДОМЕНЫ НЕЙРОТРОФИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ – МИШЕНЬ ДЛЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ



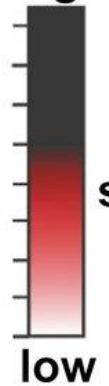
Нейротрофины и их рецепторы являются важнейшей системой, ответственной за развитие и дифференцировку нервных клеток. Недавно была предложена гипотеза, согласно которой эффект от принятия антидепрессантов обусловлен их взаимодействием с трансмембранным доменом нейротрофиновых рецепторов. В серии работ международного коллектива была исследована структура трансмембранного домена рецептора TrkB, а также взаимодействие рецепторов TrkB и P75 с антидепрессантами.

- Впервые удалось получить структуру трансмембранного домена TrkB, соответствующую активному состоянию рецептора, а также показать прямое взаимодействие флуоксетина (препарат "Прозак") с трансмембранными доменами рецепторов TrkB и P75.
- В свою очередь это позволило предложить механизм действия антидепрессантов: связывание с рецептором стабилизирует его активное состояние.
- Результаты исследований могут объяснить долговременный эффект от приема антидепрессантов и лечь в основу разработки новых высокоэффективных лекарств.



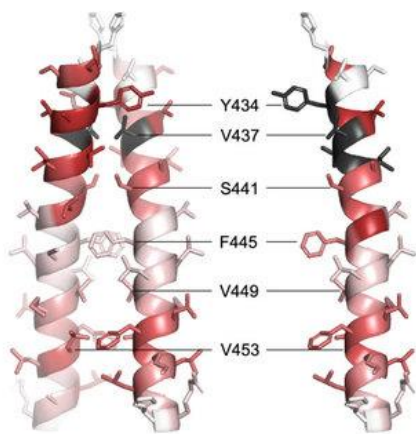
P75NTR

high



drug
sensitivity

low



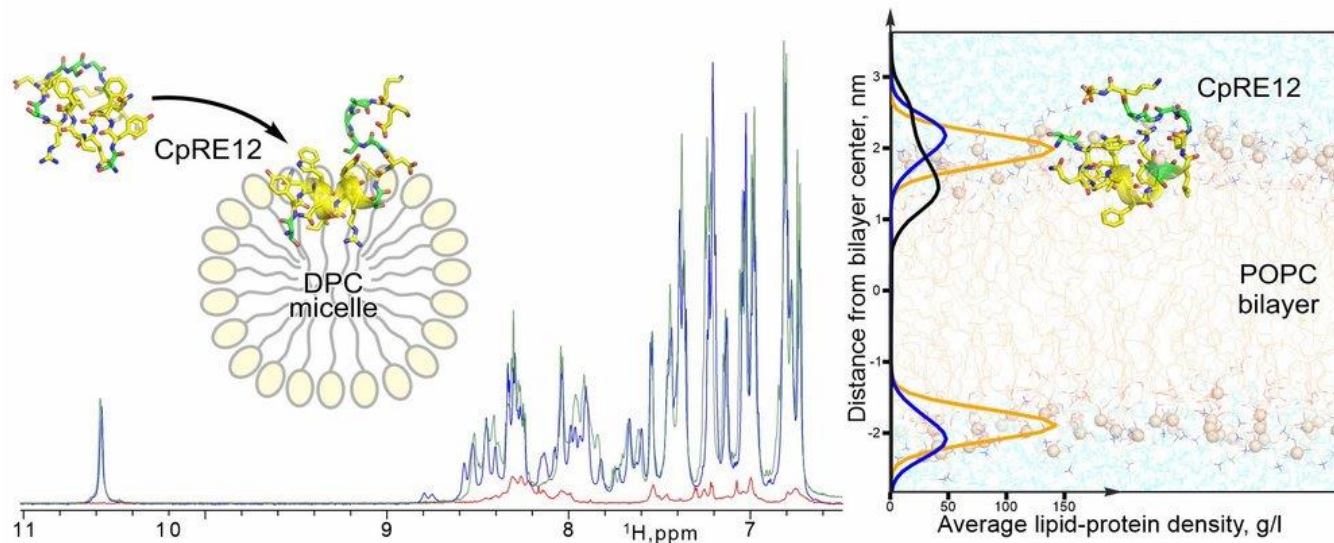
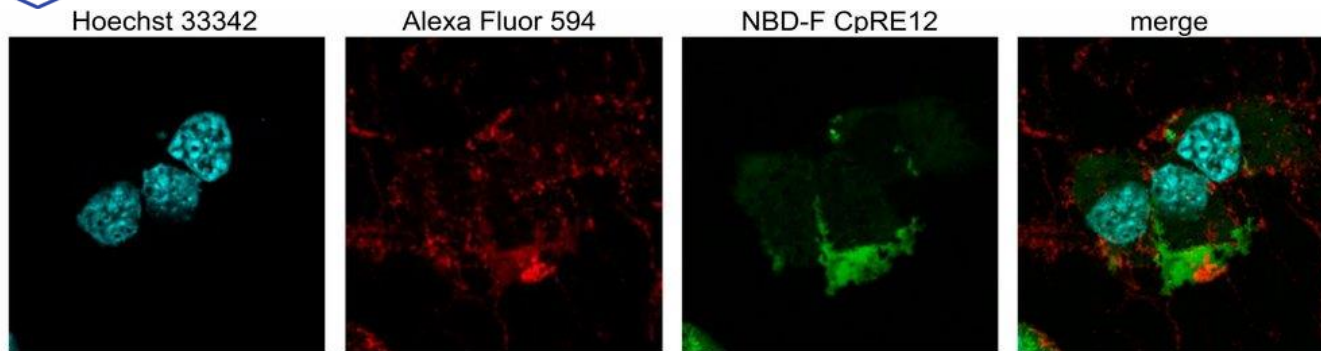
TrkB



Kot EF et al. (2024) Structural basis for the transmembrane signaling and antidepressant-induced activation of the receptor tyrosine kinase TrkB. *Nat Commun* (IF=14.7, $Q_{wos}1$, SJR=4.887, $Q_{sjr}1$)

Diniz CRAF et al. (2024) Fluoxetine and Ketamine Enhance Extinction Memory and Brain Plasticity by Triggering the p75 Neurotrophin Receptor Proteolytic Pathway. *Biol Psychiatry* (IF=9.6, $Q_{wos}1$, SJR=3.786, $Q_{sjr}1$)

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНО-ПРОНИКАЮЩЕГО ПЕПТИДА CPRE12 ИЗ ПРОТЕОМА ЯДА МЕДУЗЫ *RHOPILEMA ESCULENTUM*

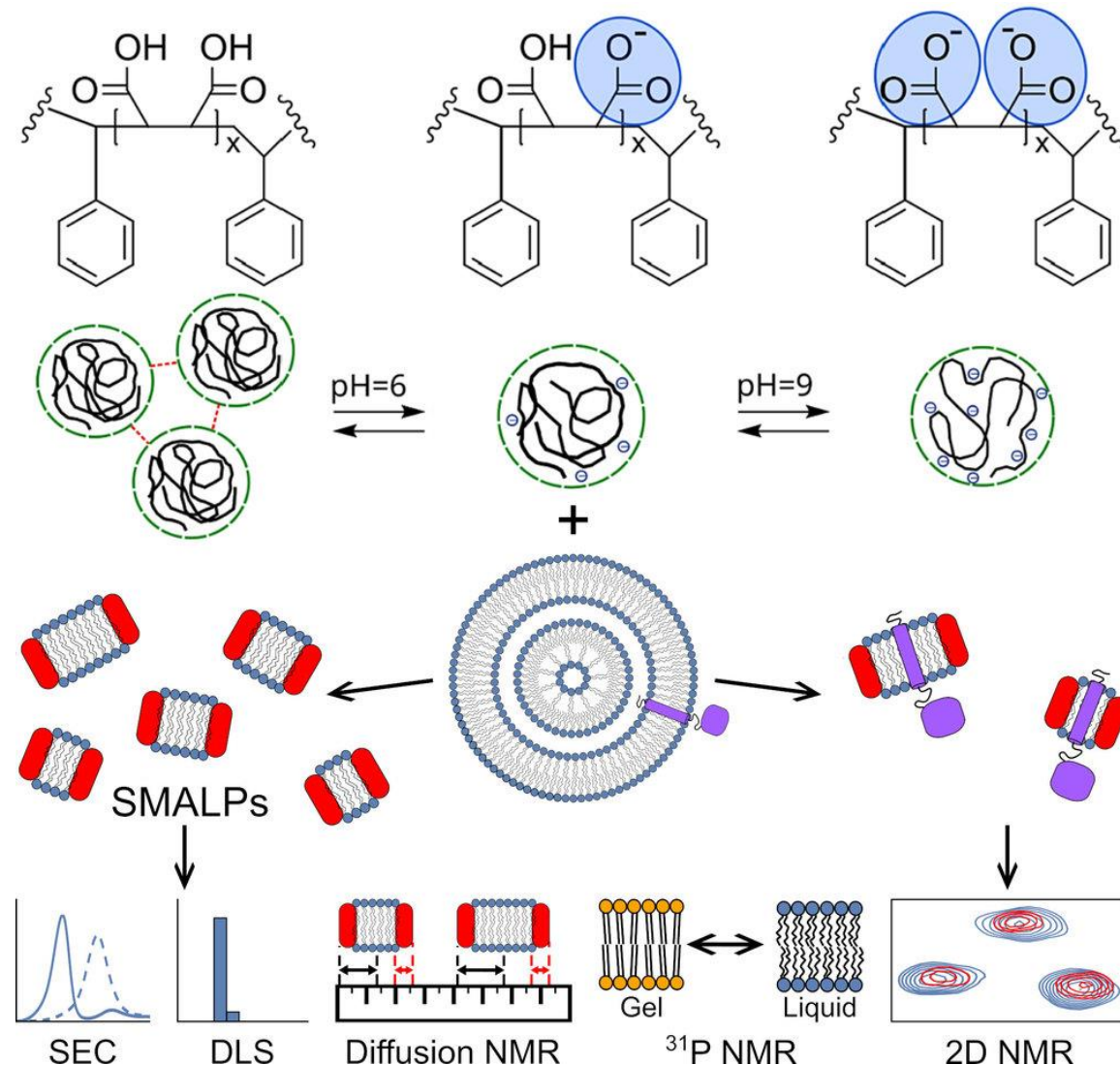


Достижения в области медицины и фармакологии привели к разработке систем, которые доставляют биологически активные молекулы внутрь клеток, увеличивая концентрацию лекарств в целевых участках. Это повышает эффективность и продолжительность действия и снижает побочные эффекты на здоровые ткани. Клеточно-проникающие пептиды (СРР) показывают многообещающие результаты в этой области.

- С помощью разработанного прогностического алгоритма на основе методов машинного обучения были обнаружены и протестированы на цитотоксичность и проникающую способность в клетки млекопитающих ряд потенциальных клеточно-проникающих пептидов.
- В ходе данного исследования для нового малотоксичного клеточно-проникающего пептида CpRE12 из протеома яда медузы *Rhopilema esculentum* с помощью ЯМР-спектроскопии и молекулярной динамики были описаны структурно-динамические свойства, детализированы межмолекулярные взаимодействия и разработана молекулярно-биофизическая модель проникновения через мембрану клетки.

Полимер SMA и его производные позволяют экстрагировать белки из мембраны, что делает их удобным инструментом при исследовании мембранных белков.

- Совместные работы с коллегами из ИФХЭ РАН по изучению полимера SMA позволили раскрыть механизм конформационного перехода, вызванного изменением pH, и на фундаментальном уровне объяснить процесс агрегации молекул SMA.
- Кроме того, были предложены производные SMA и разработаны протоколы их получения.
- Показано, что новые полимеры способны связывать липиды и образовывать небольшие диски, которые описываются моделью "идеальной бицеллы", а липиды в их составе способны претерпевать фазовые переходы.
- Также было установлено, что данные полимеры можно использовать для извлечения мембранных белков из липосом и клеточных мембран.
- Все это делает их перспективными средами для исследования мембранных белков.

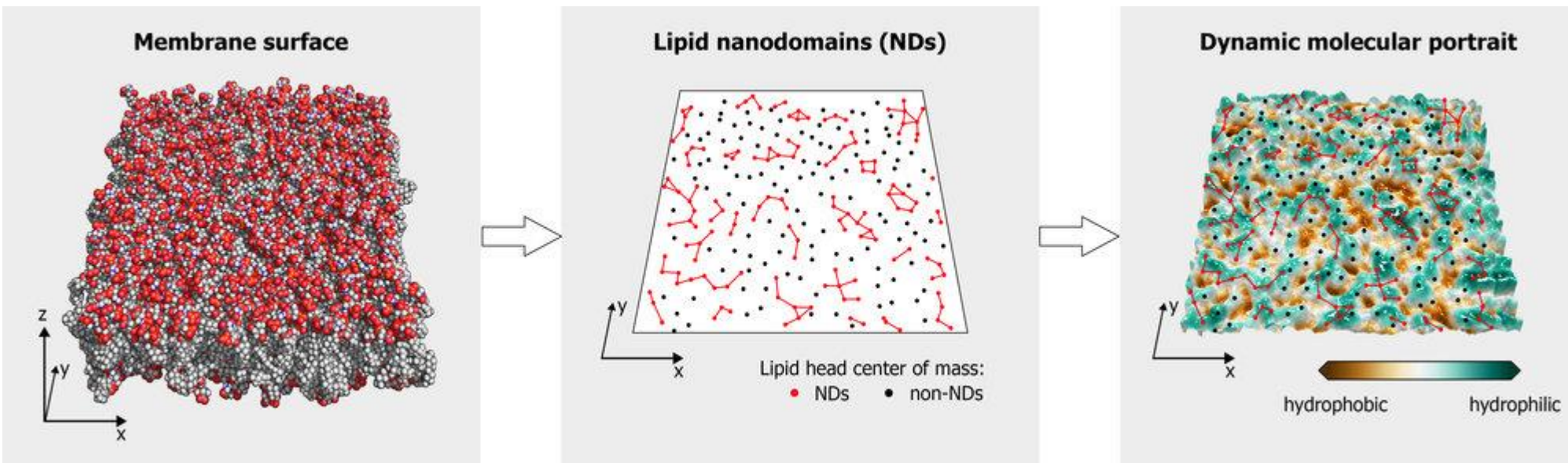


polymers



- Motov VV et al. (2024) On the Properties of Styrene–Maleic Acid Copolymer–Lipid Nanoparticles: A Solution NMR Perspective. *Polymers (Basel)* (IF=4.7, $Q_{wos}1$, $SJR=0.8$, $Q_{sjr}1$)
- Kislova S et al. (2024) Conformational transitions of maleic acid segment drive pH induced changes in SMA polymer structure and solubility. *J Mol Liq* (IF=5.3, $Q_{wos}1$, $SJR=0.918$, $Q_{sjr}1$)

ЛИПИДНЫЕ НАНОДОМЕНЫ ФОРМИРУЮТ «ДИНАМИЧЕСКИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПОРТРЕТ» СМЕШАННЫХ БИСЛОЕВ В ЖИДКОЙ ФАЗЕ



BBA
Biochimica et Biophysica Acta

Veretenenko II et al. (2024)
Nanoscale lipid domains determine the dynamic molecular portraits of mixed DOPC/DOPS bilayers in a fluid phase: A computational insight. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* (IF=2.8, $Q_{wos}=2$, $SJR=0.947$, $Q_{sjr}=1$)

Латеральная гетерогенность, или мозаичность, – фундаментальное свойство клеточных мембран, имеющее ключевое значение для их функционирования. Методами *in silico* изучены наномасштабные неоднородности (нанодомены, НД) в смешанных бислоях диолеоилфосфатидилхолина (ДОФХ) и диолеоилфосфатидилсерина (ДОФС).

- Предложен новый алгоритм идентификации НД, который, в отличие от предшествующих, учитывает неоднородное распределение атомной плотности липидных головок и не зависит от субъективно подобранных параметров. Применение алгоритма к модельным системам показало, что в мембранах, обогащенных ДОФС, липиды формируют более компактные и стабильные НД благодаря сильным межлипидным взаимодействиям, отсутствующим у ДОФХ. Такая картина латеральной гетерогенности тесно связана с физическими свойствами поверхности бислоя: системы, обогащенные ДОФС, демонстрируют более выраженную поверхностную гетерогенность гидрофильных/гидрофобных областей.
- Полученные результаты дают основу для понимания «динамического молекулярного портрета» поверхности бислоя, количественные характеристики которого открывает возможности для рационального дизайна искусственных мембран с заданными свойствами, используемыми как для фундаментальных исследований, так и для биомедицинских приложений, в частности, модуляции проницаемости мембран и разработки супрамолекулярных комплексов для доставки лекарств.

“МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОРТРЕТЫ” ОХАРАКТЕРИЗОВАЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ TRPV

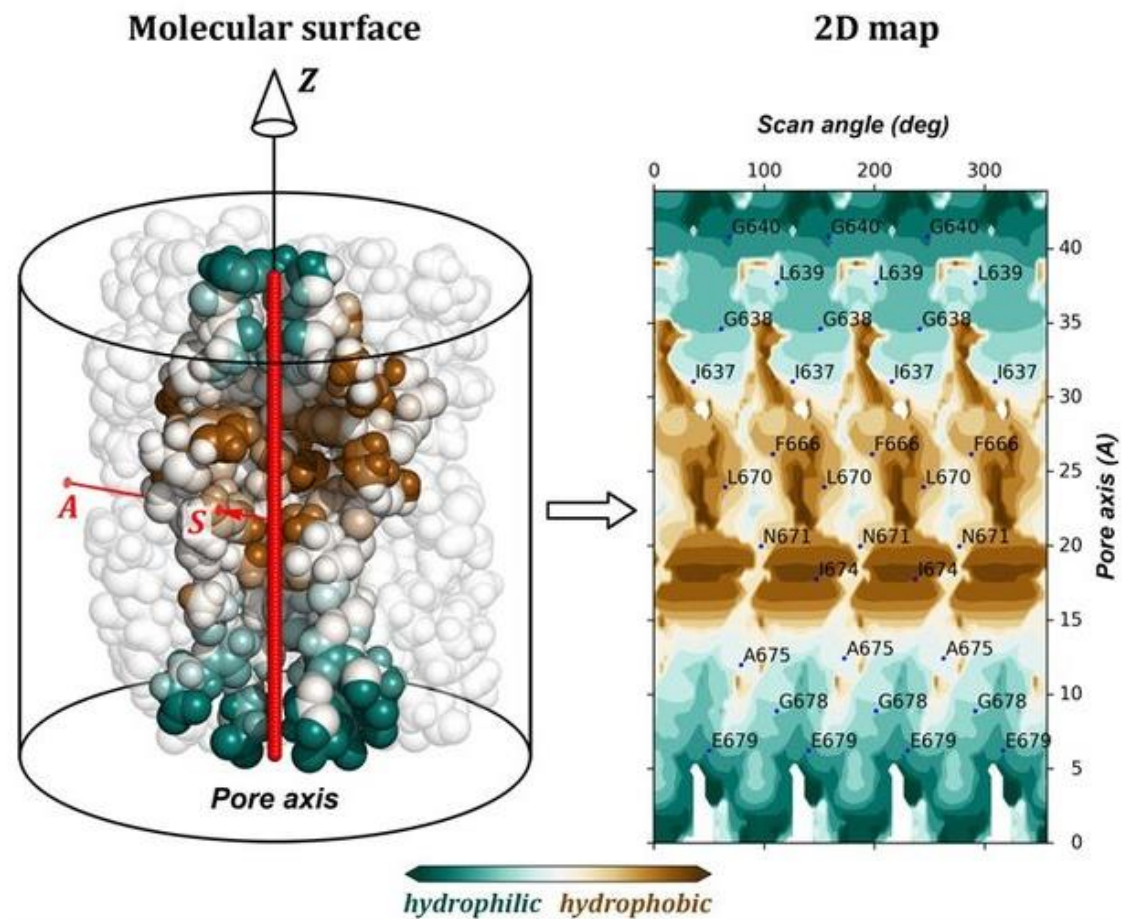
Ионные каналы TRPV отличаются большим разнообразием функций в клетке, принимая участие в температурной и болевой чувствительности, делении клеток, усвоении кальция и т.д.

- Проанализированы атомарные структуры ключевого домена TRPV – ион-проводящей поры в различных состояниях. В исследовании был применен оригинальный аналитический подход “динамического молекулярного портрета” (ДМП), направленный на картирование физико-химических свойств молекулярных поверхностей и межмолекулярных взаимодействий. Один из вариантов ДМП, использованный в работе – построение 2D проекций (карт) распределения гидрофобных и гидрофильных свойств поверхности поры. Метод построения карт реализован в виде web-инструмента “Molecular Surface Topography” (MST) (<https://model.nmr.ru/cell>).
- Выявили три консервативных состояния поры, общие для всех TRPV: α -закрытое, π -закрытое и π -открытое.
- Показано, что α -закрытое состояние является наиболее стабильным, гидрофобным и всегда непроводящим, тогда как π -закрытое менее стабильно и может переходить в открытое состояние с благоприятным для проведения ионов распределением гидрофобности.
- Подход ДМП может быть полезен для классификации функциональных состояний ионных каналов других типов.



Trofimov YA et al. (2024) Dynamic molecular portraits of ion-conducting pores characterize functional states of TRPV channels. *Communications Chemistry* (IF=5.9, Q_{wos} 1, SJR =1.468, Q_{sjr} 1)

Molecular Surface Topography (MST) tool



РАСТИТЕЛЬНЫЙ ПОЛИФЕНОЛ РЕСВЕРАТРОЛ ЯВЛЯЕТСЯ ИНГИБИТОРОМ ПОЛИ-(АДФ-РИБОЗА-) ПОЛИМЕРАЗЫ 1 (PARP1)

Растительный полифенол ресвератрол - это биологически активное соединение, обладающее антиоксидантным, противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным, герпротекторным и противоопухолевым действием.

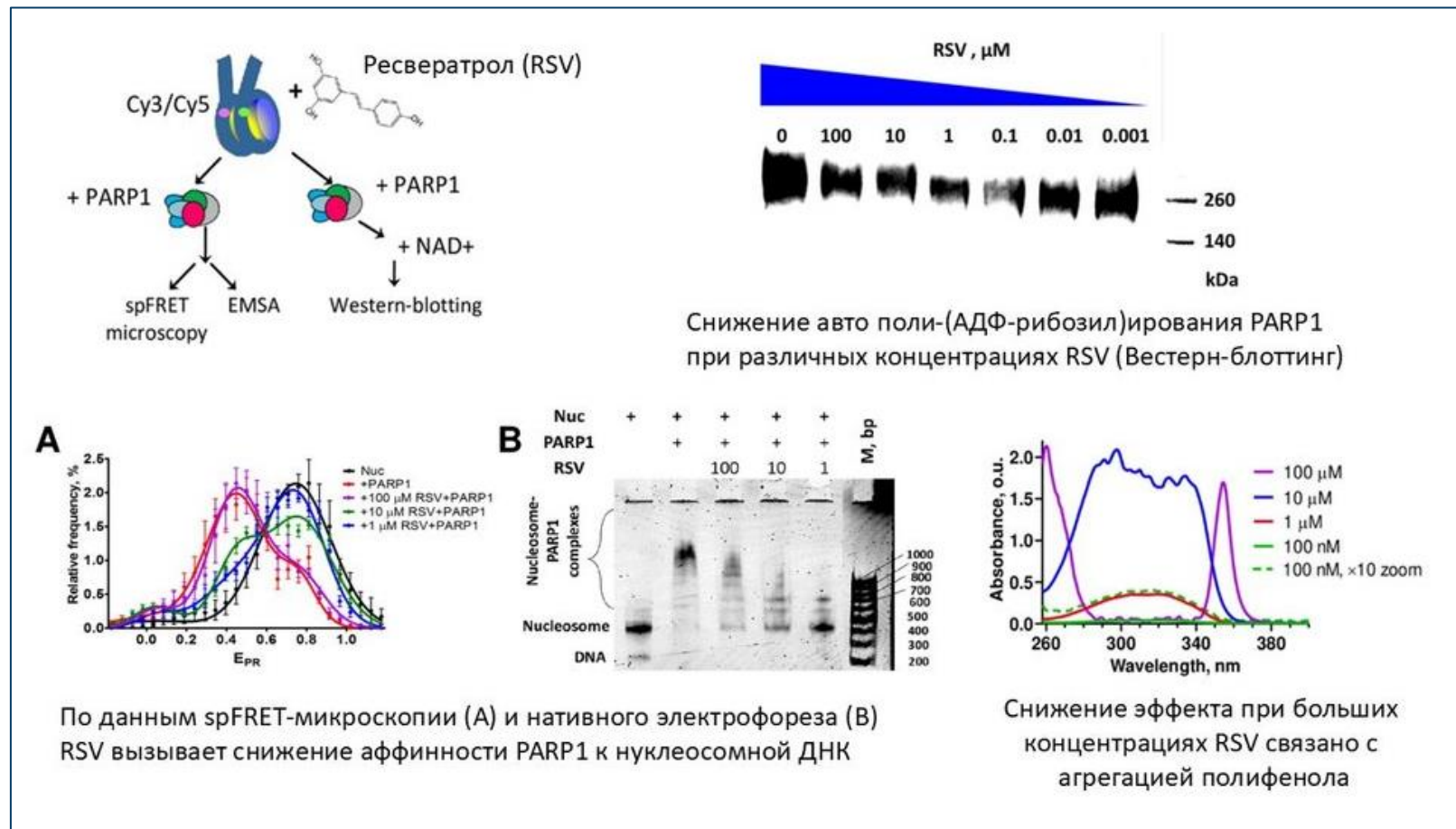
- Обнаружено, что ресвератрол ингибирует активность PARP1 в микро- и субмикромольных концентрациях, но ингибирование снижается при более высоких концентрациях из-за агрегации полифенола.
- Конкуренция между талазопарибом и ресвератролом за связывание с PARP 1 указывает на то, что ресвератрол, подобно талазапарибу, взаимодействует с сайтом связывания НАД⁺.
- Ингибирование ресвератролом PARP 1 сопровождается снижением аффинности PARP1 к нуклеосомальной ДНК.

Работа выполнена в сотрудничестве с учеными из МГУ им. М.В. Ломоносова и Онкологического центра Фокс Чейз (США).



biomolecules

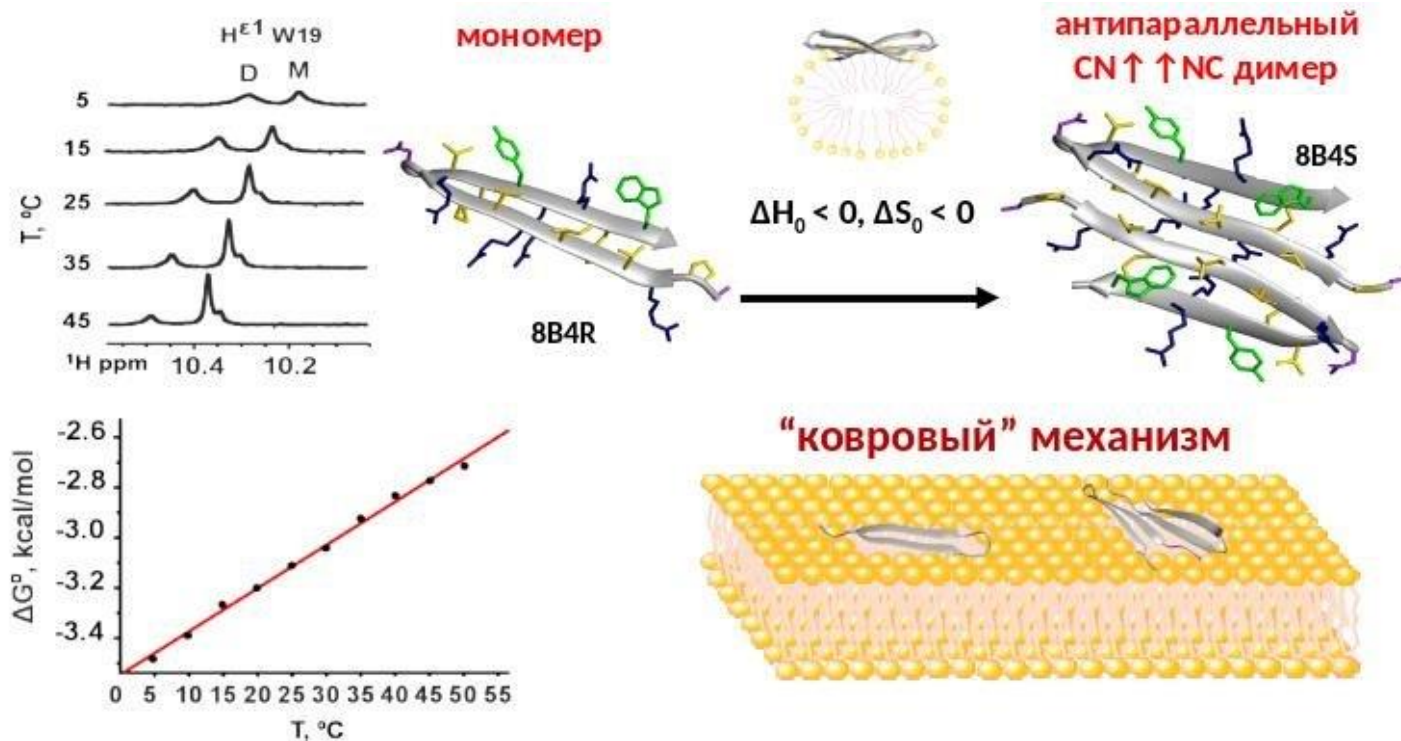
Koshkina DO et al. (2024) Resveratrol inhibits nucleosome binding and catalytic activity of PARP1. *Biomolecules* (IF=4.8, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sjr} 1)



ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ТЕРМОДИНАМИКИ В МЕМБРАНОПОДОБНОЙ СРЕДЕ ПОЗВОЛИЛО ВЫЯВИТЬ МЕХАНИЗМ ДИМЕРИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА ИЗ МОРСКОЙ ПОЛИХЕТЫ

Пептид капителлацин морской полихеты *Capitella teleta* проявляет антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая антибиотикорезистентные штаммы, при этом обладая пониженной гемолитической активностью. Это делает его перспективным объектом для поиска новых антибиотиков.

- Мы методом ЯМР исследовали пространственную структуру и термодинамические параметры процесса димеризации капителлацина в мембраномоделирующей среде — мицеллах детергента DPC.
- Было показано, что капителлацин в мицеллах образует две структурные формы – мономерную β -шпильку и димер, который образуется путем антипараллельной ассоциации N-концевых тяжей пептида. Обе структурные формы капителлацина связываются с поверхностью мицеллы.
- В спектрах ЯМР мы наблюдали и количественно охарактеризовали переходы между этими формами, происходящие при изменении температуры и соотношения концентраций пептида и детергента. Было обнаружено, что процесс формирования димера характеризуется отрицательным изменением энтальпии и энтропии. Это говорило о том, что процесс димеризации происходит за счет взаимодействия полярных или слабо гидрофобных областей мономеров и зависит в большей степени от межмолекулярных взаимодействий (водородных связей, электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий), нежели от гидрофобного эффекта.



- Полученные данные согласуются с “ковровым” механизмом действия на мембраны бактерий, что объясняет более низкую антибактериальную, гемолитическую и мембранолитическую активность капителлацина по сравнению с другими подобными пептидами.



biomolecules

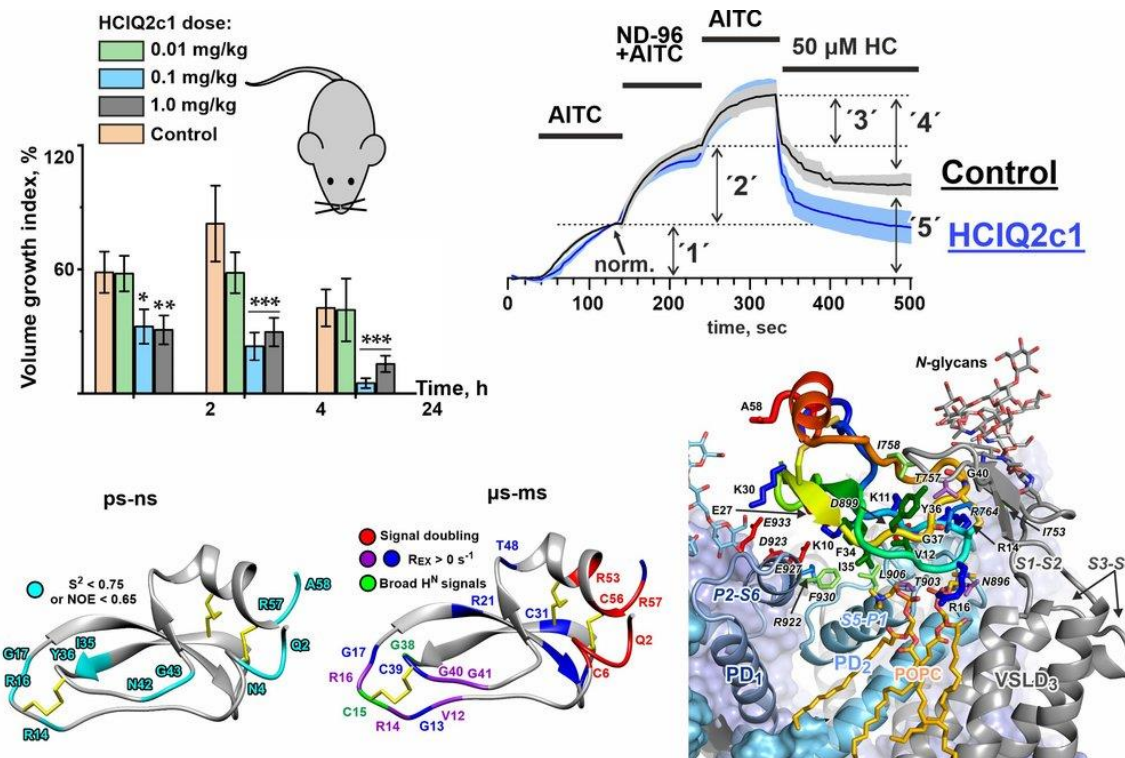
Mironov PA et al. (2024) Dimerization of the β -hairpin membrane-active cationic antimicrobial peptide capitellicin from marine polychaeta: An NMR structural and thermodynamic study. *Biomolecules* (IF=4.8, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)

УСТАНОВЛЕНА СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПЕПТИДА МОРСКОЙ АНЕМОНЫ *HETERACTIS MAGNIFICA* HClQ2c1

TRPA1 — неселективный кальций-проницаемый канал, участвующий в процесса химической и температурной чувствительности, острой боли и развития воспаления. Пептидные модуляторы канала TRPA1 служат молекулярными инструментами для исследования его физиологической активности и представляют собой перспективную основу для поиска анальгетиков и противовоспалительных средств нового типа.

- Мы исследовали токсин из морской анемоны *Heteractis magnifica* HClQ2c1, который относится к ингибиторам сериновых протеаз Кунитц-типа. На опытах *in vivo* было показано, что HClQ2c1 значительно уменьшает боль и воспаление у мышей, вызванные AITC и капсаицином — низкомолекулярными агонистами TRPA1. Электрофизиологические эксперименты в ооцитах *Xenopus laevis*, экспрессирующих канал гTRPA1 крысы, показали, что HClQ2c1 связывается с открытым гTRPA1 и предотвращает его переход как в закрытое, так и нечувствительное к ингибиторам «гиперактивированное» состояние.
- Методом ЯМР была исследована структура и динамика HClQ2c1 в растворе, что позволило методами молекулярного моделирования построить полноатомную модель комплекса HClQ2c1-гTRPA1 в явно заданной мембране. Согласно полученной модели, в комплексе HClQ2c1/TRPA1 пептид взаимодействует одновременно с одним VSL-доменом и двумя фрагментами порового домена из разных субъединиц канала, связываясь с длинной внеклеточной петлей S1-S2 VSL-домена при помощи L-петель, а с интерфейсом между поровыми доменами – посредством протяженной β -шпильки. Следует заметить, что выявленные методом ЯМР наиболее подвижные участки основной цепи HClQ2c1 (в диапазонах пс-нс и мкс-мс), совпали с предсказанными моделью сайтами взаимодействия токсин-канал.
- Полученная модель объясняет стабилизацию канала в открытой конформации и снижение вероятности перехода в «гиперактивированное» состояние, что, вероятно, обуславливает наблюдаемую анальгетическую активность.

Работы выполнены совместно с Лабораторией молекулярной фармакологии и биомедицины ТИБОХ ДВО РАН.



**marine
drugs**

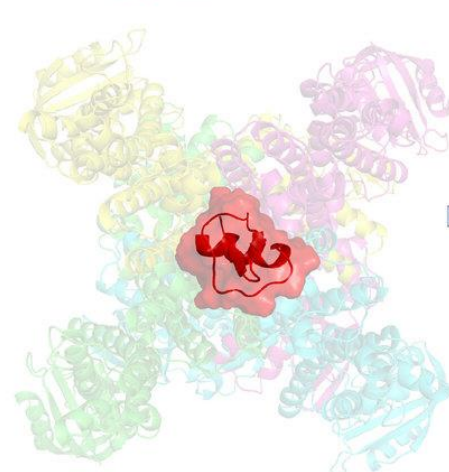
Kvetkina AN et al. (2024) Sea anemone Kunitz peptide HClQ2c1: Structure, modulation of TRPA1 channel, and suppression of nociceptive reaction in vivo. *Mar Drugs* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =0.88, Q_{sif} 1)

КАК ТОКСИН СКОРПИОНА BeKm-1 БЛОКИРУЕТ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ СЕРДЦА hERG: РОЛЬ НЕЗАМЕНИМОГО ОСТАТКА АРГИНИНА

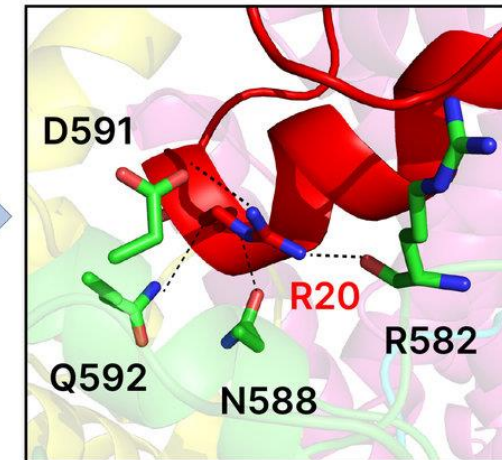
Причина кардиотоксичности многих ядов — блокирование сердечной изоформы калиевого канала hERG (Kv11.1): на него действует и пептидный токсин из яда скорпиона BeKm-1. Несмотря на наличие пространственных структур и канала, и токсина, 3D-строение их комплекса в точности не установлено, что не позволяет подступиться к перспективным фармацевтическим задачам.

- В этой работе, используя подходы ансамблевого докинга и молекулярной динамики, а также биохимические данные по сопряжению остатков токсина — канал, полученные ранее в нашем институте, мы построили модель 3D-структуры комплекса hERG—BeKm-1, подсказавшую уникальную роль остатка токсина R20, образующего множественные связи с вестибюлем канала.
- Модель и экспериментальная проверка показали, что даже «несущественная» замена BeKm-1R20K приводит сильному падению блокирующей активности, подтверждая точность модели и ее потенциал для снижения кардиотоксичности и драг-дизайна, направленного на родственные мишени (например, калиевый канал мозга EAG).

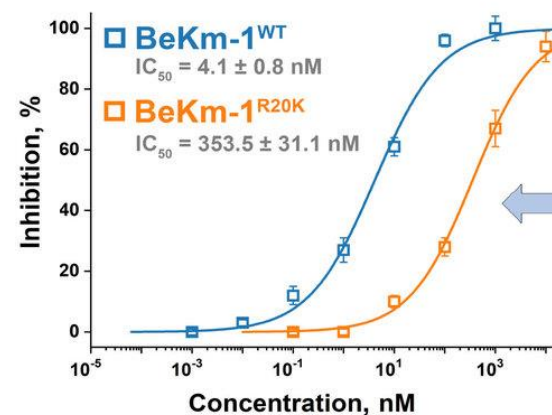
hERG—BeKm-1^{WT} complex



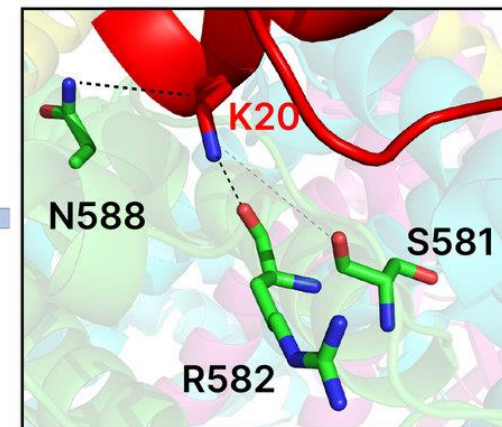
BeKm-1^{WT} (R20) interactions



Production and testing of the recombinant toxins



BeKm-1^{R20K} (K20) interactions



FEBS
Letters

Zavarzina II et al. (2024) The scorpion toxin BeKm-1 blocks hERG cardiac potassium channels using an indispensable arginine residue. *FEBS Lett* (IF=3, Q_{wos}2, SJR=1.208, Q_{sjr}1)



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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 62	Всего 63	Всего 261,1 (146,3)	Всего 245,4 (149,2)
Ставок 34,7	Q1 35	На человека 4,2 (2,7)	На человека 4 (2,6)
Бюджетных ставок 30,7	Q2 7	На бюджетную ставку 8,5 (4,9)	На бюджетную ставку 8 (4,6)
Бюджетных научных ставок 29,1		На бюджетную научную ставку 9 (6,8)	На бюджетную научную ставку 8,4 (6,4)



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

ИФ 29,5

Лаборатория структуры и функций генов человека
И.П. Чернов

ИФ 8,9

Лаборатория регуляторной транскриптомики
Т.Л. Ажикина

ИФ 42,2

Лаборатория молекулярных основ эмбриогенеза
А.Г. Зарайский

ИФ 41,8

Лаборатория генетически кодируемых молекулярных инструментов
Н.Г. Гурская

ИФ 56,8

Лаборатория химии гетероциклических соединений
М.С. Баранов

ИФ 47,2

Группа геномного анализа сигнальных систем клетки
А.А. Буздин

ИФ 33

Группа генной иммуноонкотерапии
И.В. Алексеенко

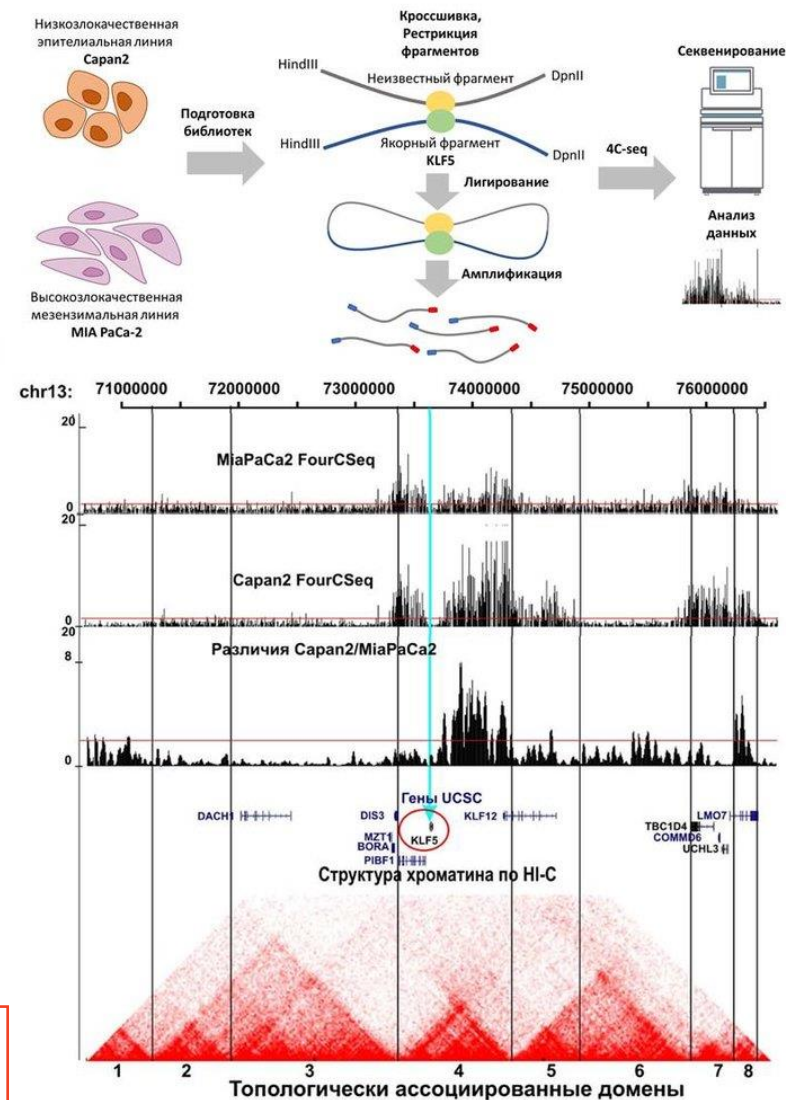
ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ХРОМАТИНА ГЕНА KLF5 В КЛЕТКАХ ПРОТОВОКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

KLF5 – многофункциональный фактор транскрипции, участвующий во множестве клеточных процессов, и связанный с различными видами рака.

Методом циркулярной идентификации конформации хромосомы (4C-seq) мы определили пространственную организацию хроматина регуляторных областей гена KLF5, в высокодифференцированных клетках рака поджелудочной железы (РПЖ) Capan2 с высоким уровнем экспрессии KLF5 и в низкодифференцированных клетках РПЖ MIA PaCa2 с низким уровнем экспрессии этого гена. Этот подход позволил нам выявить, что:

- количество и распределение контактов регуляторной области KLF5 с другими областями хроматина в этих типах клеток существенно различаются, в линии Capan2 число контактов значительно выше;
- в линии Capan2 интенсивность активирующих хроматин модификаций гистона H3 значительно выше, чем в MIA PaCa2. Этому соответствует и повышенный в клетках Capan2 уровень экспрессии большинства генов этой области;
- только для клеток линии Capan2 характерен высокий уровень контактов регуляторной области KLF5 со свободным от генов участком генома, содержащим кластер ассоциированных с РПЖ SNP.

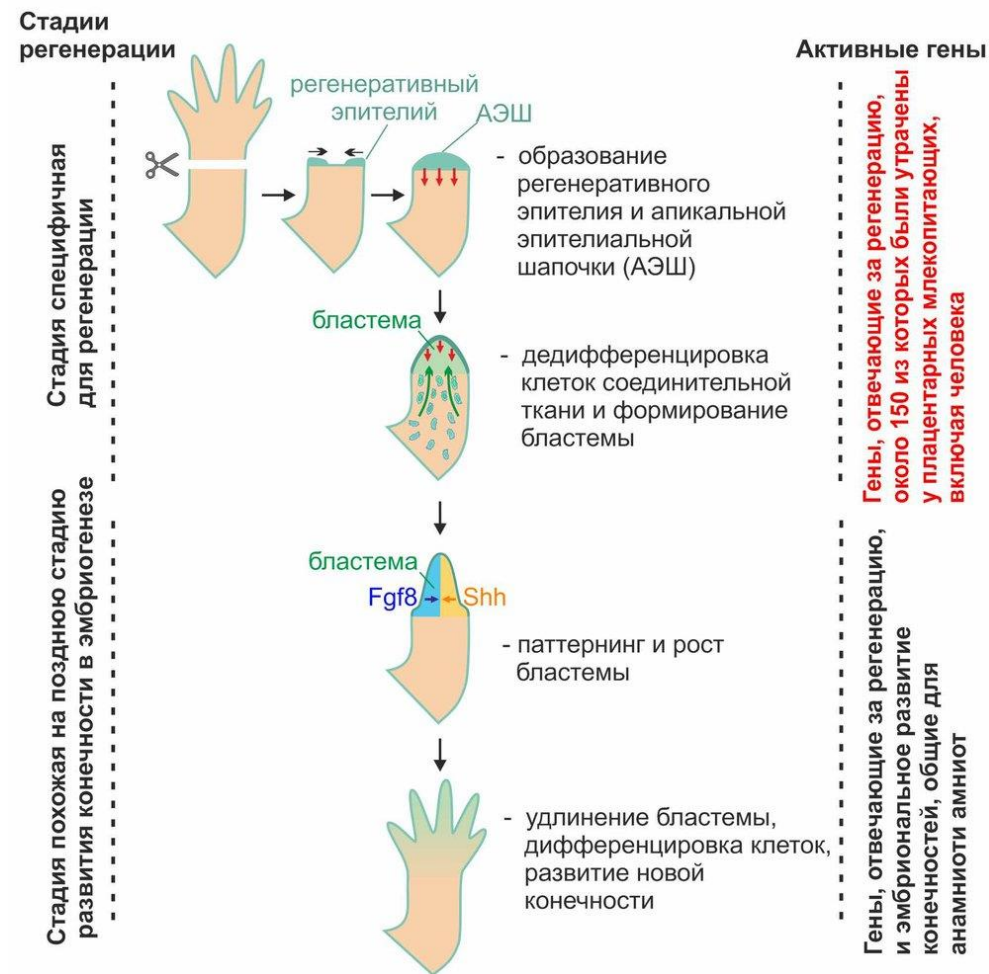
Таким образом, при повышении степени злокачественности клеток уменьшается общее число контактов промоторной области гена KLF5, понижается степень модификации гистона H3, характерных для активного хроматина, и уровень экспрессии большинства окружающих KLF5 генов.



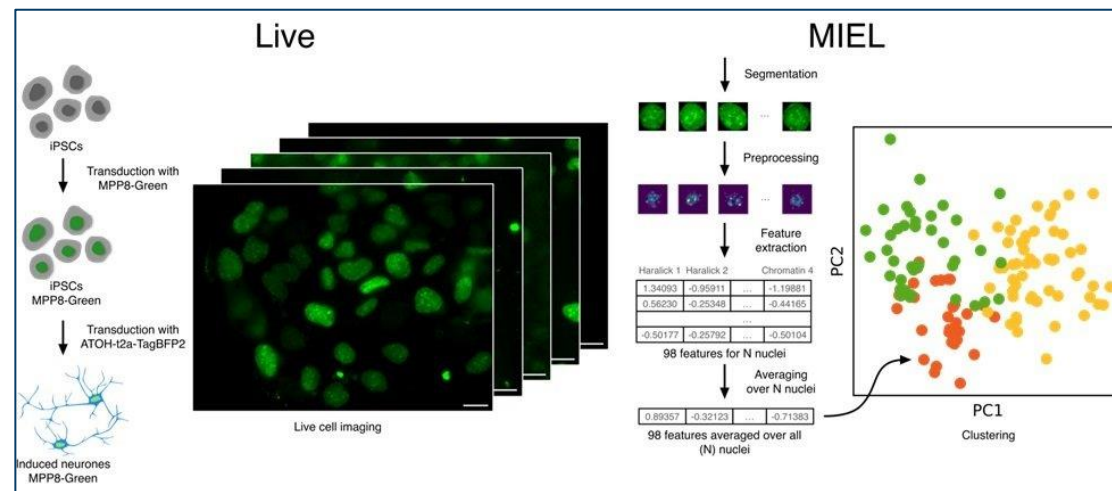
УТРАТА СПОСОБНОСТИ К РЕГЕНЕРАЦИИ КОНЕЧНОСТЕЙ У ВЫСШИХ ПОЗВОНОЧНЫХ: ОТ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ИННОВАЦИЙ ДО ПОТЕРИ ГЕНОВ

Сотрудники лаборатории молекулярных основ эмбриогенеза ГНЦ ИБХ РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова и отдела регенеративной медицины РНИМУ Н.И. Пирогова выяснили основные факторы, сделавшие невозможной регенерацию конечностей у современных амниот (рептилии, птицы и млекопитающие). После выхода предков амниот на сушу способность к регенерации конечностей у них оказалась подавленной побочными эффектами ряда возникших в это время инноваций, необходимых для успешной колонизации суши. Это, в свою очередь, стимулировало исчезновение многих генов, переставших с этого момента участвовать в регенерации. В частности, авторы показали, что у плацентарных млекопитающих, в том числе у человека, неспособность к регенерации конечностей оказалась жестко зафиксированной на геномном уровне в виде отсутствия порядка 150 генов, необходимых для регенерации конечностей у рыб и амфибий. При этом большинство из этих генов участвуют у рыб и амфибий в регуляции только самой ранней стадии регенерации. Именно поэтому исчезновение этих генов у амниот, в том числе у человека, заблокировав регенерацию конечности, не привело одновременно к нарушению ее развития эмбриогенезе. Дело в том, что механизмы, управляющие ранней стадией регенерации конечностей, существенно отличаются от механизмов, участвующих в раннем эмбриональном развитии конечностей. Напротив, поздние стадии регенерации конечностей и эмбриональное развитие конечностей контролируются очень похожими генетическими программами.

1. Shitikov A et al. (2024) An improved method for whole-mount in situ hybridization in regenerating tails of *Xenopus laevis* tadpoles. *Front Cell Dev Biol* (IF=4.6, $Q_{wos}1$, SJR=1.576, $Q_{sjr}1$)
2. Zaraisky AG et al. (2024) Loss of the ability to regenerate body appendages in vertebrates: from side effects of evolutionary innovations to gene loss. *Biol Rev Camb Philos Soc* (IF=11, $Q_{wos}1$, SJR=4.347, $Q_{sjr}1$)



- Посттрансляционные модификации гистонов, таких как метилирование и ацетилирование по определенным остаткам лизина (например, H3K9me3, H3K9ac и H3K4me1), играют ключевую роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов и могут быть связаны с различными заболеваниями. Изучение эпигенетики может иметь как практическое (скрининг и тестирование новых лекарственных форм), так и фундаментальное значение для понимания процессов клеточной дифференцировки, старения, ответа на стресс и др. Вместе с тем, методы наблюдения за эпигенетическими модификациями в живых клетках остаются практически неразвитыми.
- Для решения этой проблемы мы разработали новый подход, LiveMIEL (микроскопическая визуализация эпигенетического ландшафта живых клеток). LiveMIEL включает в себя визуализацию эпигенетических модификаций с помощью генетически кодируемых флуоресцентных сенсоров и дальнейший анализ полученных внутриядерных паттернов путем многопараметрического анализа изображений. Был получен ряд новых эпигенетических сенсоров с различной специфичностью и цветами флуоресценции, а также разработан протокол обработки и классификации изображений ядер живых клеток с использованием алгоритмов машинного обучения на основе около ста характерных черт (feature) паттернов в каждом ядре.
- Один из эпигенетических сенсоров, MPP8-Green, был использован для мониторинга изменений маркера гетерохроматина H3K9me3 в ходе дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (иПСК) в нейрональном направлении. Прижизненная микроскопия позволила отслеживать изменения в флуоресцентном сигнале MPP8-Green в ядрах клеток на протяжении четырех дней дифференцировки. LiveMIEL позволил выявить две основные волны эпигенетических изменений – в первые 8 ч и на третьи сутки дифференцировки. Дальнейшее изучение этих периодов с применением классических методов анализа эпигенома (например, ChIP-Seq или Hi-C) может привести к открытию новых механизмов, регулирующих процесс дифференцировки.

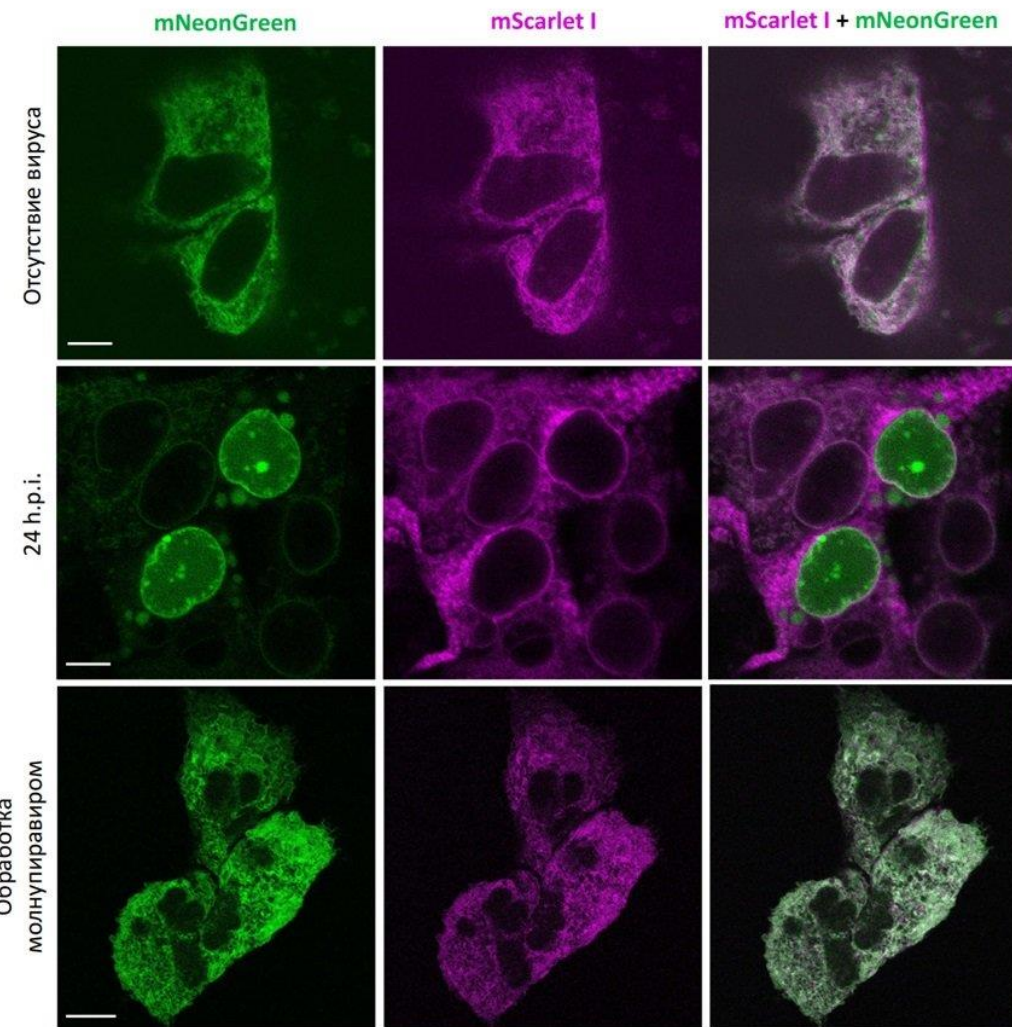


- Stepanov AI et al. (2024) Genetically encoded epigenetic sensors for visualization of H3K9me3, H3K9ac and H3K4me1 histone modifications in living cells. *Biochem Biophys Res Commun* (IF=2.5, Q_{wos} 3, SJR=0.77, Q_{sjr} 1)
- Stepanov AI et al. (2024) Tracking induced pluripotent stem cell differentiation with a fluorescent genetically encoded epigenetic probe. *Cell Mol Life Sci* (IF=6.2, Q_{wos} 1, SJR=2.274, Q_{sjr} 1)

ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ СЕНСОР, ИМИТИРУЮЩИЙ ЕСТЕСТВЕННУЮ МИШЕНЬ, ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРОТЕАЗЫ PLpro КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ

Папаин-подобная протеаза PLpro играет ключевую роль в жизненном цикле вируса SARS-CoV-2. Она отвечает за первые события расщепления полипротеина на отдельные белки (nsP1-4) и подавляет клеточный иммунитет.

- Мы получили новый генетически кодируемый флуоресцентный сенсор - PLpro-ERNuc, основанный на транслокации флуоресцентного сигнала с цитоплазматической поверхности эндоплазматического ретикулума (ЭПР) в ядро клетки.
- Важной особенностью нового сенсора является то, что он максимально приближен по структуре к природной мишени PLpro.
- Тестирование PLpro-ERNuc на модели рекомбинантной PLpro, экспрессируемой в клетках HeLa показало эффективную транслокацию зеленого сигнала в ядра клеток, экспрессирующих PLpro (увеличение соотношения сигнала ядро/цитоплазма в 14 раз).
- На модели клеток Huh7.5, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, репортер показал значительную транслокацию зеленого сигнала из эндоплазматического ретикулума в ядро через 24 часа после инфекции.
- Сенсор PLpro-ERNuc может найти применение в широкомасштабных скринингах ингибиторов PLpro, а также как инструмент мониторинга распространения вируса в клеточных моделях.



International Journal of
Molecular Sciences

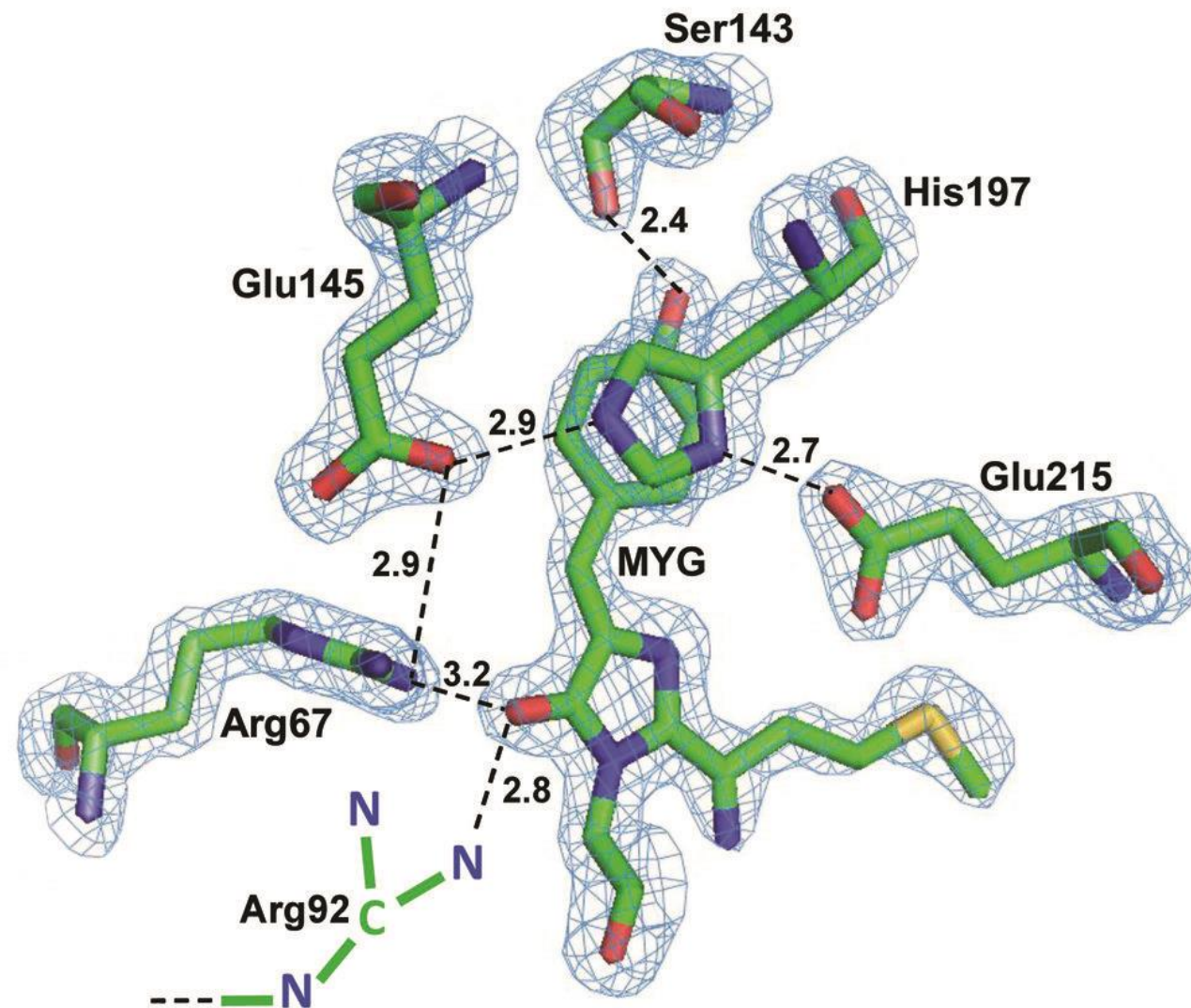
Sokolinskaya EL et al. (2024) natural-target-mimicking translocation-based fluorescent sensor for detection of SARS-CoV-2 PLpro protease activity and virus infection in living cells. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, $Q_{wos}=1$, $SJR=1.179$, $Q_{sjr}=1$)

РЕНТГЕНОВСКАЯ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ЯРКОГО КРАСНОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА mKate2-K67R/R197H

- Методами рентгеноструктурного анализа и молекулярной динамики (МД) на атомном уровне установлена пространственная структура двойного мутанта красного флуоресцентного биомаркера - mKate2-K67R/R197H (альтернативное имя FusionRed2; $\lambda_{ex}/\lambda_{em}$ 579/603 nm) с разрешением 1.5 Å.
- По сравнению с ярким коммерческим предшественником mKate2 исследованный биомаркер демонстрирует дополнительное увеличение яркости флуоресценции в ~1.6-раза и представляет собой новое поколение сверх ярких красных флуоресцентных биомаркеров демонстрирующих новые возможности флуоресцентного имиджинга белков в живых клетках.
- МД расчеты показали, что яркости mKate2-K67R/R197H и его предшественника mKate2 коррелируют с дипольными моментами аминокислотных окружений хромофоров. Чем выше дипольный момент, тем выше яркость.

**RUSSIAN JOURNAL
OF BIOORGANIC
CHEMISTRY**

Goryacheva EA et al. (2024) mKate2-K67R/R197H—extra-bright red fluorescent biomarker of new generation. X-Ray structure and molecular dynamic properties. *Russ. J. Bioorganic Chem.* ($IF=1.1$, $Q_{wos}=4$, $SJR=0.224$, $Q_{sjr}=4$)

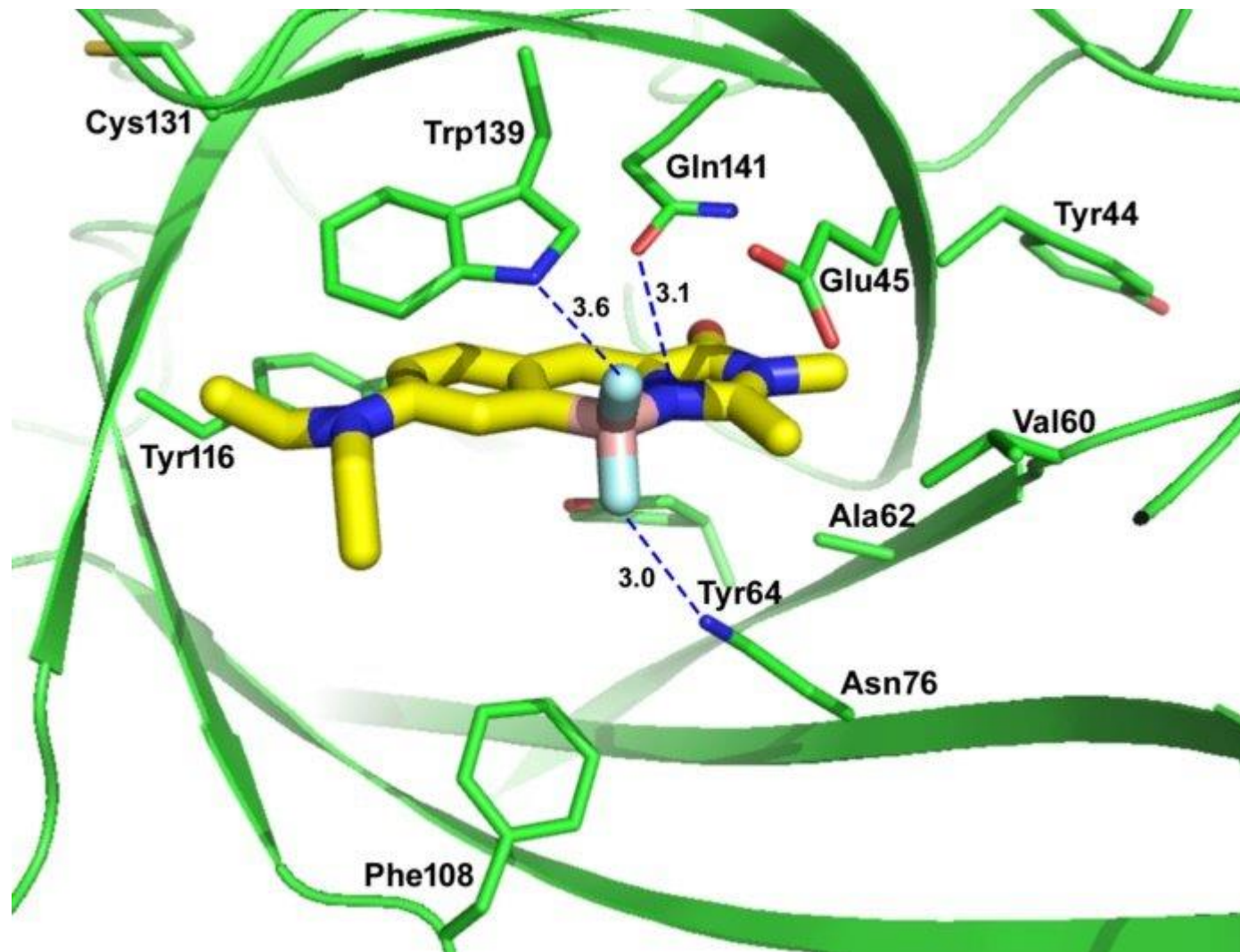


ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КОМПЛЕКСА ТРОЙНОГО МУТАНТА БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОКАЛИНА С ХРОМОФОРОМ DiB3-F53L/F74L/L129M

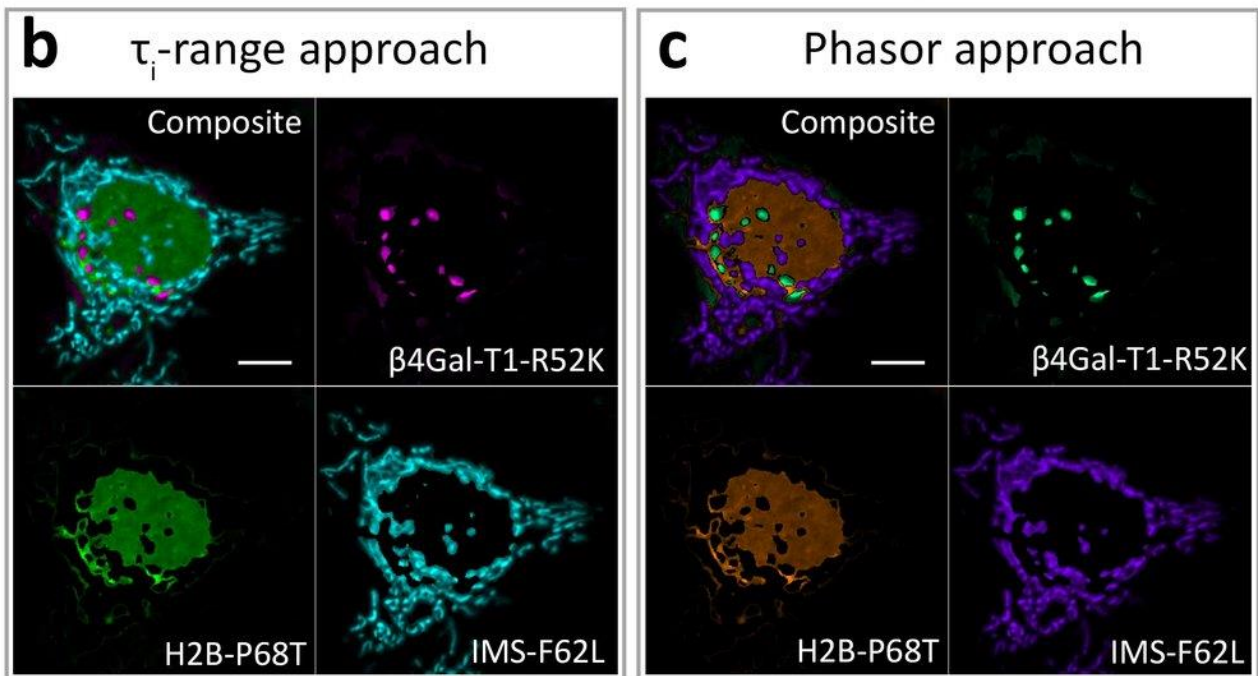
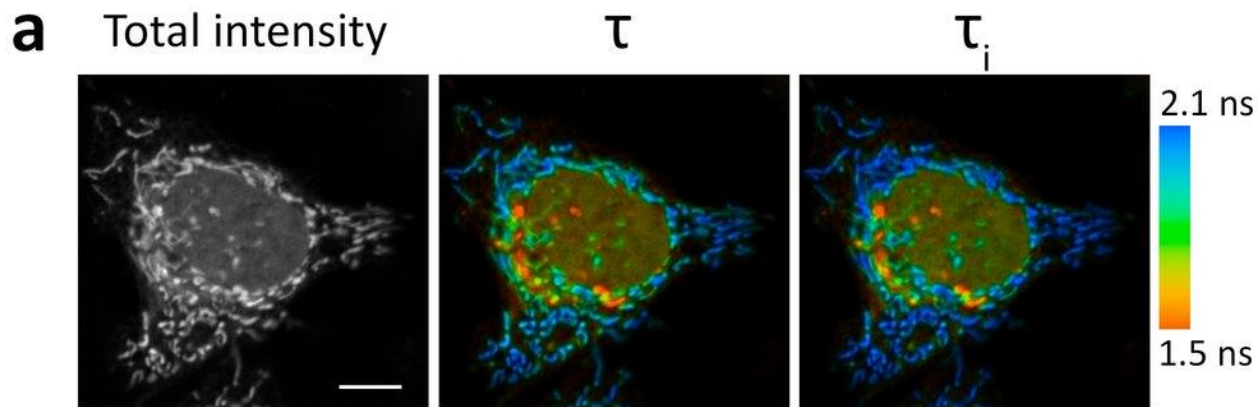
- Методом молекулярной динамики установлена пространственная организация DiB3-F53L/F74L/L129M – тройного мутанта флуоресцентного нековалентного комплекса генно-инженерного варианта бактериального белка липокалина Blc с синтетическим GFP-подобным хромофором M739.
- Установлено, что область связывания хромофора в исследуемом комплексе близка к DiB1 и отличается от альтернативной области в DiB3.
- Данный комплекс отличается повышенной яркостью флуоресценции по сравнению с комплексами хромофора с другими генно-инженерными вариантами липокалина, что выдвигает его в число перспективных маркеров биологических объектов в клеточной биологии.

**RUSSIAN JOURNAL
OF BIOORGANIC
CHEMISTRY**

Rossokhin AV et al. (2024) three-dimensional structure of the triple mutant DiB3-F53L/F74L/L129M of the fluorescent complex of bacterial lipocalin with a chromophore. *Russ. J. Bioorganic Chem.* ($IF=1.1$, $Q_{wos}4$, $SJR=0.224$, $Q_{sjr}4$)



ГЕНЕТИЧЕСКИ-КОДИРУЕМАЯ СИСТЕМА МЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ФЛУОРОГЕН-АКТИВИРУЮЩЕГО БЕЛКА FAST ПРИГОДНАЯ ДЛЯ МУЛЬТИПЛЕКСИРОВАНИЯ ВО ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВРЕМЯРАЗРЕШЕННОЙ МИКРОСКОПИИ



- Предложена генетически-кодируемая система мечения на основе флуороген-активирующего белка FAST пригодная для мультиплексирования во флуоресцентной времяразрешенной микроскопии. Эта система использует мутанты FAST, которые активируют один и тот же флуороген, но обеспечивают разное время жизни флуоресценции для каждой конкретной пары белок-краситель.
- Все предлагаемые зонды с разным временем жизни обладают почти идентичным и наименьшим в своем классе размером, а также схожими стационарными оптическими свойствами.
- С использованием этой системы удастся одновременно различить до трех различных компонентов живых клеток.

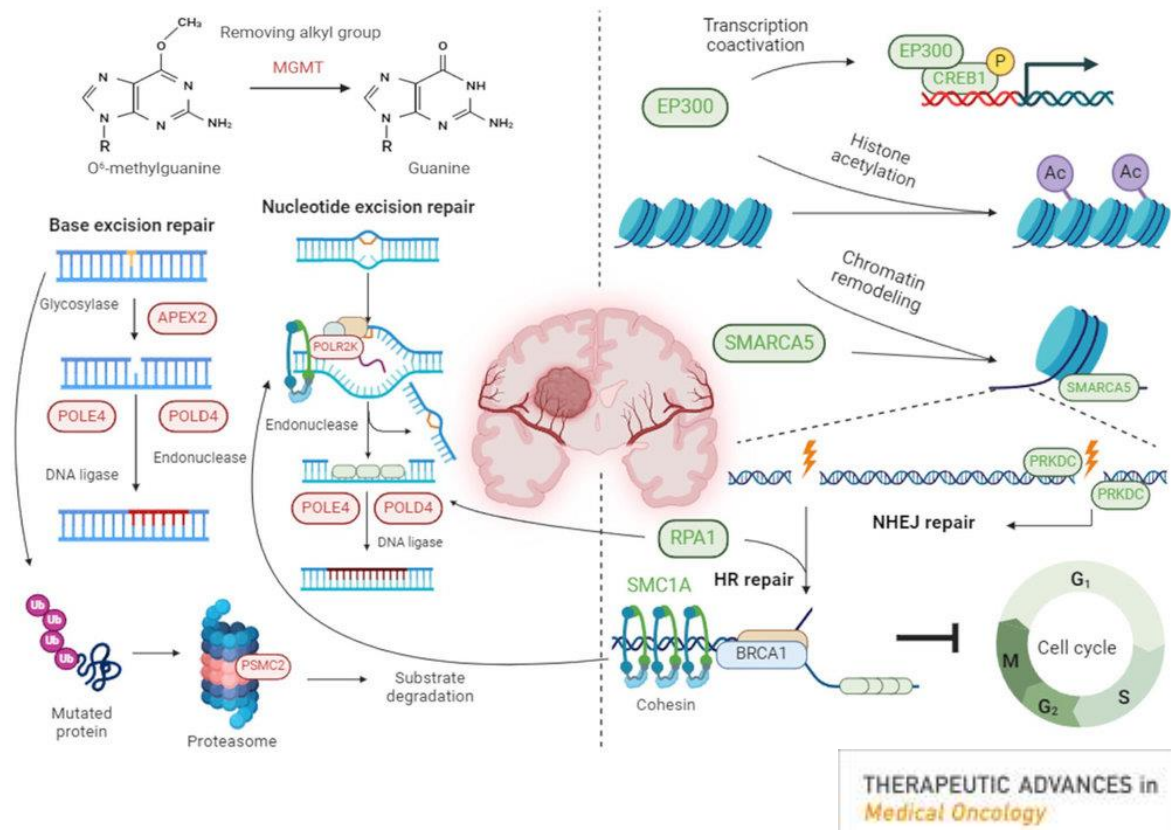
xxx
COMMUNICATIONS
BIOLOGY

Bogdanova YA et al. (2024) Fluorescence lifetime multiplexing with fluorogen activating protein FAST variants. *Commun Biol* ($IF=5.2$, $Q_{wos}1$, $SJR=2.09$, $Q_{sjr}1$)

НАЗВАНИЕ БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ И КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСКРЫЛ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЛИОБЛАСТОМЫ (ГБМ) К ТЕМОЗОЛОМИДУ И ВЫЯВИЛ НОВЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ, ПРЕВОСХОДЯЩИЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ ПРОМОТОРА MGMT

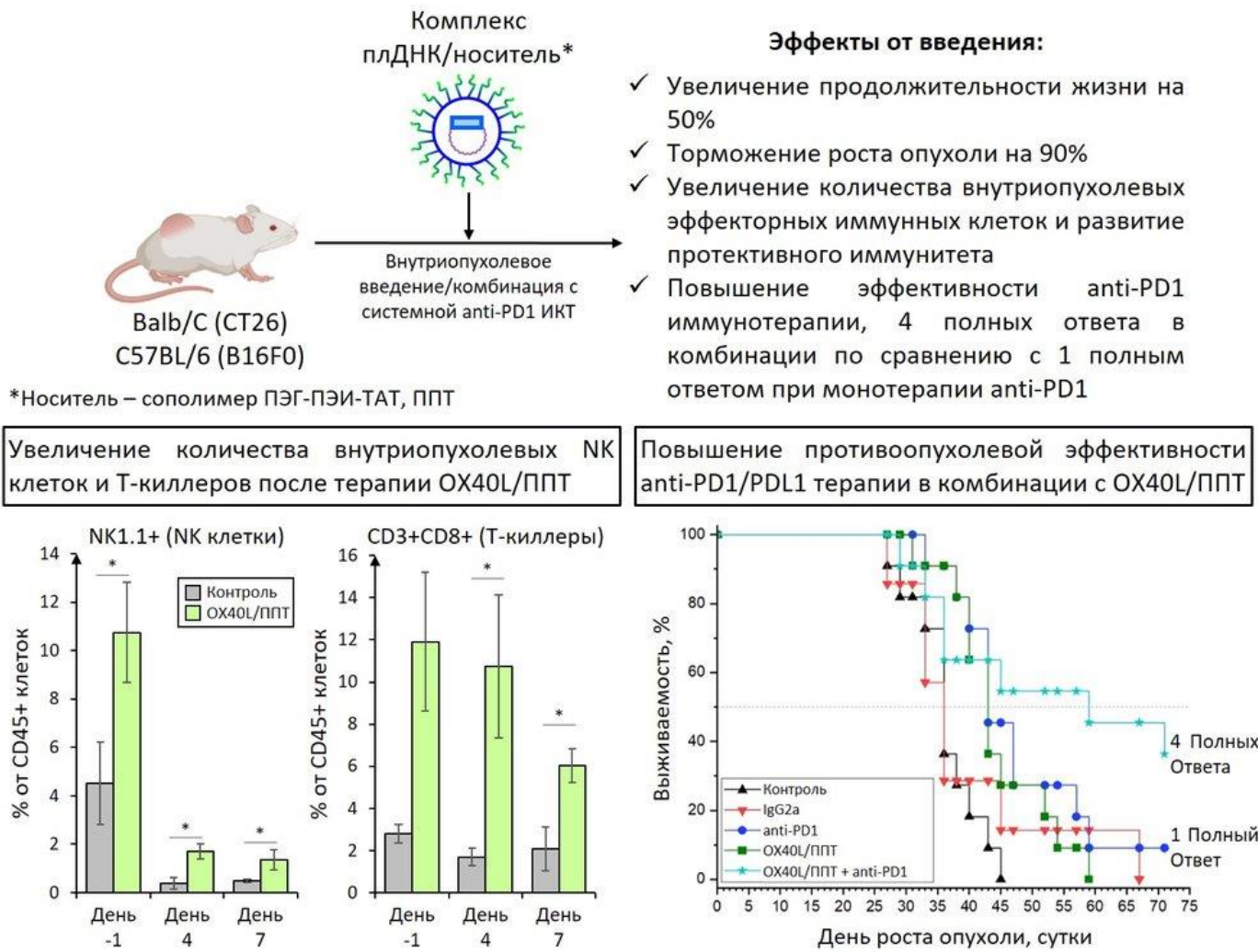
Стратегия лечения ГБМ в основном включает хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию, обе в сочетании с адъювантной химиотерапией темозоломидом (TMZ). Исторически сложилось так, что метилирование промотора гена MGMT используется в качестве основного биомаркера, предсказывающего индивидуальный ответ опухоли на TMZ.

- Целью исследования было проанализировать гены и молекулярные пути репарации ДНК как биомаркеры чувствительности к лечению TMZ при ГБМ с использованием обновленных данных The Cancer Genome Atlas (TCGA) и проверить полученные результаты на экспериментальных наборах данных.
- Для оценки всех предполагаемых биомаркеров использовали анализ выживаемости пациентов с ГБМ, получавших терапию TMZ, и расчет отношения рисков (HR) на основе коллекции молекулярных профилей проекта TCGA, переклассифицированной нами согласно последним рекомендациям ВОЗ CNS5, и экспериментальной многоцентровой когорты пациентов с ГБМ. Уровни активации путей были рассчитаны для 38 путей репарации ДНК. Путь чувствительности к TMZ был реконструирован с помощью интерактивной модели человека, построенной на основе парных взаимодействий, извлеченных из 51 672 молекулярных путей человека.
- Мы обнаружили, что уровни экспрессии/активации семи и шести новых биомаркеров генов/путей служат высококачественными положительными и отрицательными, соответственно, биомаркерами выживаемости пациентов, которые работают лучше, чем метилирование промотора гена MGMT. Положительные биомаркеры выживаемости были обогащены процессами АТМ-зависимой активации контрольных точек и остановки клеточного цикла, а отрицательные – эксцизионной репарацией ДНК. Мы также построили и охарактеризовали генные пути, которые были информативны для выживания пациентов с ГБМ после введения TMZ (HR 0,18-0,44, $p < 0,0009$; площадь под ROC-кривой 0,68-0,9).
- В данном исследовании комплексный анализ экспрессии 361 гена репарации ДНК и уровней активации 38 путей репарации ДНК выявил 13 потенциальных биомаркеров выживаемости с повышенным прогностическим потенциалом по сравнению с метилированием MGMT. Мы алгоритмически реконструировали путь чувствительности к TMZ с сильным прогностическим потенциалом при ГБМ.



Modestov A et al. (2024) Bioinformatic and clinical experimental assay uncovers resistance and susceptibility mechanisms of human glioblastomas to temozolomide and identifies new combined and individual survival biomarkers outperforming MGMT promoter methylation. *Ther Adv Med Oncol* (IF=4.3, $Q_{was}2$, $SJR=1.529$, $Q_{sjr}1$)

ГЕНЕТИЧЕСКИ-КОДИРУЕМЫЙ КО-АКТИВАТОР ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПОВЫШАЕТ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ anti-PD1/PDL1 ТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ ПРИВЛЕЧЕНИЯ НК КЛЕТОК И Т-КИЛЛЕРОВ В ОПУХОЛЬ



Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) быстро становится стандартом лечения многих видов рака. Однако подмножество пациентов, которые отвечают на этот вид терапии, ограничено и в среднем составляет около 20%.

- В данном исследовании мы объединили терапию ингибиторами ИКТ с дополнительной стимуляцией противоопухолевого иммунного ответа за счет использования генетически-кодируемого ко-активатора ИКТ, OX40L.
- В качестве носителя для доставки гена OX40L в опухоли мы использовали сополимер ПЭГ-ПЭИ-ТАТ, ППТ.
- Терапия комплексами OX40L/ППТ успешно подавляла рост опухолей в моделях B16F0 и CT26.
- Использование OX40L/ППТ привело к увеличению количества внутриопухолевых НК-клеток и Т-киллеров, а также снижению количества внутриопухолевых миелоидных клеток.
- Комбинация OX40L/ППТ с anti-PD1 ИКТ значительно повысила эффективность ИКТ, обеспечив защитный иммунитет против раковых клеток.

Таким образом, использование комбинации иммунной и генной терапии позволило увеличить эффективность иммунной терапии, что в дальнейшем может позволить усовершенствовать существующие иммунотерапевтические подходы.

Rakitina OA et al. (2024) Non-viral-mediated gene transfer of OX40 ligand for tumor immunotherapy. *Front Immunol* (IF=5.7, $Q_{wos}=1$, $SJR=1.868$, $Q_{sjr}=1$)



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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 78	Всего 70	Всего 235,9 (146,3)	Всего 223,4 (149,2)
Ставок 44,6	Q1 25	На человека 3 (2,7)	На человека 2,9 (2,6)
Бюджетных ставок 42,85	Q2 13	На бюджетную ставку 5,5 (4,9)	На бюджетную ставку 5,2 (4,6)
Бюджетных научных ставок 34,75		На бюджетную научную ставку 6,8 (6,8)	На бюджетную научную ставку 6,4 (6,4)



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

ИФ 103,8

Лаборатория молекулярной токсикологии
Ю.Н. Уткин

ИФ 56,9

Лаборатория лиганд-рецепторных взаимодействий
И.Е. Кашеверов

ИФ 6,5

Лаборатория оксипинов
В.В. Безуглов

ИФ 14,8

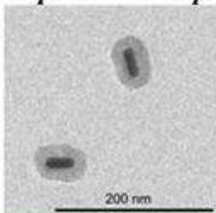
Лаборатория нейроиммунных процессов
И.В. Шелухина

ОПТИЧЕСКАЯ ДЕТЕКЦИЯ ЕДИНИЧНЫХ ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ SARS-CoV-2 ПРЯМЫМ ПОДСЧЕТОМ ВСПЫШЕК ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

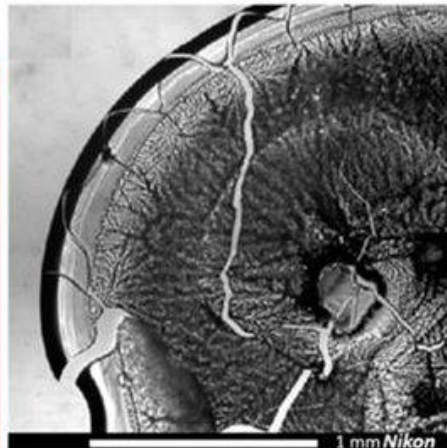
- В совместной работе с Институтом спектроскопии РАН на уникальной установке с применением субмикрометровых флуоресцентных меток, образованных плазмонными наночастицами, включающими сопряженный флуоресцентный краситель в поли-дофаминовой оболочке, были обнаружены вирионы SARS-CoV-2 в биологическом материале, имитирующем пациентский, в течение 20 минут после забора образца и без стадии концентрирования.
- Измерения проведены подсчетом числа вспышек на оболочке индивидуальных вирусных частиц.
- При этом метод легко отличает инфицирующие частицы вируса от дефектных.

Спектроскопическое обнаружение отдельных вирионов SARS-CoV-2 путем регистрации флуоресценции наночастиц типа «ядро-оболочка», содержащих молекулы флуоресцентного красителя в поли-дофаминовой оболочке и связанных с антителами к данному вирусу

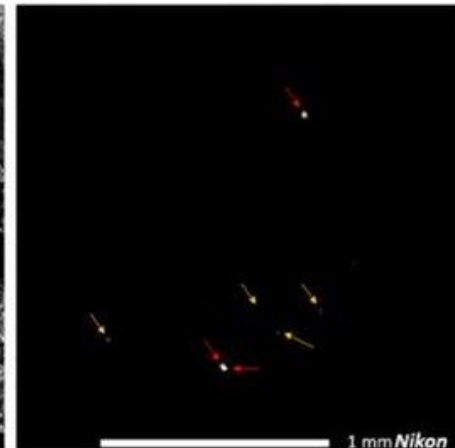
Вид наночастиц в просвечивающем электронном микроскопе



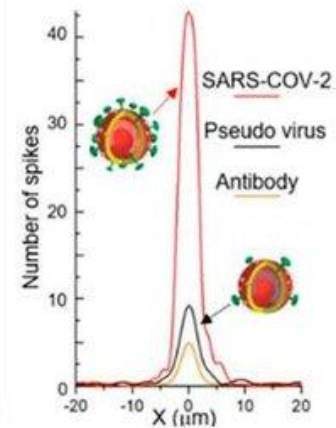
Изображение в белом свете высушенной капли биологического материала, зараженного SARS-CoV-2, с добавленными в нее наночастицами



Флуоресцентное изображение того же образца – желтые стрелки указывают агрегаты антител, красные стрелки – частицы SARS-CoV-2



Сечения флуоресцентных изображений для – агрегата антител, – псевдовиральной частицы, – вируса SARS-CoV-2



Совместные исследования на уникальной научной установке в Институте спектроскопии РАН при отсутствии фоновой флуоресценции за счет выбора дальнекрасной метки позволили детектировать в биологическом материале единичные вирионы SARS-CoV-2.

Nanoscale

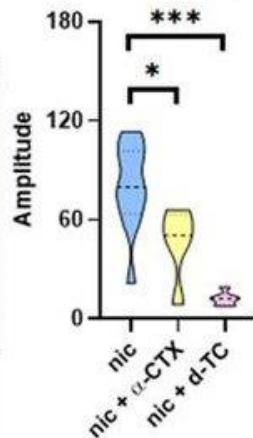
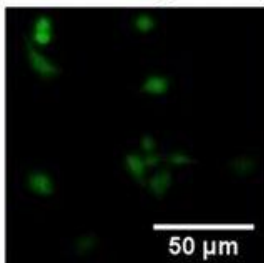
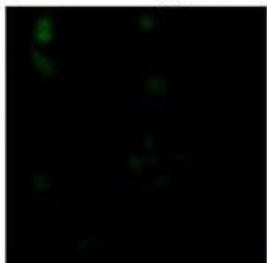
Kudryavtsev DS et al. (2024) Optical detection of infectious SARS-CoV-2 virions by counting spikes. *Nanoscale* ($IF=5.8$, $Q_{wos}1$, $SJR=1.416$, $Q_{sjr}1$)

ПЕПТИДНЫЕ И БЕЛКОВЫЕ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ, СЕЛЕКТИВНЫЕ К ПОДТИПАМ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, УСИЛИВАЮТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Влияние холинергических лигандов на клеточные линии глиобластомы, оцененное различными методами

Активация агонистом (ACh) и блокирование антагонистами (α -CTX, d-TC) никотиновых рецепторов на глиальных клетках U87MG в Ca^{2+} -имиджинге

Before ACh application After ACh application



Использованные лиганды:

агонисты – ацетилхолин (ACh), пикотин (pic), эпибатидин, PNU-282987, 6NAM, аналог гипафорина (6ID)

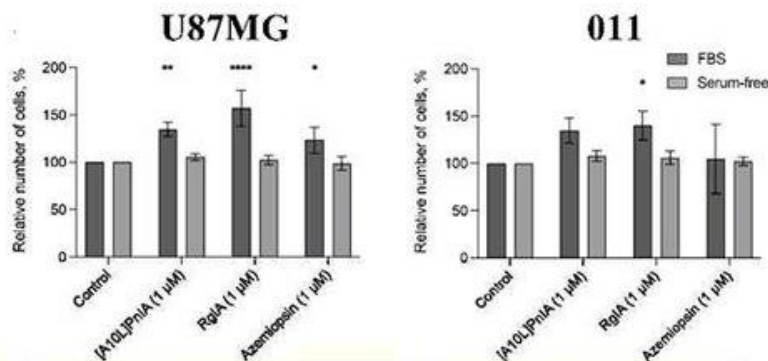
антагонисты – алкалоид тубокурарин (d-TC), α -копотоксины [AL10]PnIA и RgIA, липейный змеиный токсин Azemiopsin, трехпестельные змеиные токсины α -бунгаротоксин и α -кобротоксин (α -CTX)

модуляторы – PNU-120596

Использованные клеточные линии глиобластомы:

- модельная линия U87MG,
- образцы пациентов №№ 011, 019, 067

Влияние антагонистов холинорецепторов на пролиферацию глиальных клеток в присутствии или отсутствии фетальной бычьей сыворотки (FBS), оцененное резазуриновым колориметрическим методом



Блокада селективными к мышечному, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ никотиновым рецепторам антагонистами стимулирует пролиферацию клеток глиобластомы в отличие от их противоположного эффекта на клеточных линиях некоторых других видов рака

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR), которые играют решающую роль в передаче сигналов центральной нервной системой, широко представлены в головном мозге. Клетки глиобластомы (GBM) экспрессируют несколько подтипов nAChR, которые, как предполагается, передают сигналы от нейронов, способствуя инвазии и росту опухоли.

- Анализ опубликованных транскриптомов GBM выявил пространственную гетерогенность в экспрессии подтипов nAChR, а функциональные $\alpha 1^*$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ подтипы nAChR продемонстрированы в нашей работе на нескольких культурах GBM, полученных от пациентов, и на клеточной линии GBM U87MG с использованием нейротоксинов, селективных к указанным выше подтипам рецептора, методом флуоресцентного анализа мобилизации кальция.
- Селективные по отношению к $\alpha 1^*$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ подтипам nAChR нейротоксины стимулировали рост клеток в присутствии никотиновых агонистов в тестах резазуриновой колориметрии.



Gondarenko E et al. (2024) subtype-selective peptide and protein neurotoxic inhibitors of nicotinic acetylcholine receptors enhance proliferation of patient-derived glioblastoma cell lines. *Toxins (Basel)* (IF=3.9, $Q_{wos}1$, SJR=0.882, $Q_{sjr}1$)

Отдел молекулярной нейроиммунной сигнализации (В.И. Цетлин). Лаб. молекулярной токсикологии (Ю.Н. Уткин). Лаб. лиганд-рецепторных взаимодействий (И.Е. Кашеверов). Лаб. молекулярной вирусологии (Ю.П. Рубцов). Лаб. мембранных и биоэнергетических систем (М.И. Шахпаронов)

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ЦИТОТОКСИНОВ/КАРДИОТОКСИНОВ (ЦТ) ЗМЕЙ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ОСОБЫМИ ОСТАТКАМИ В ТРЕХ ПЕТЛЯХ АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ – НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОТОКСИНОВ

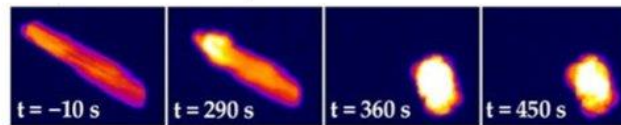
Цитотоксины/кардиотоксины (ЦТ) — это трех-петельные мембранно-активные токсины, присутствующие в ядах кобр. В зависимости от структуры трех петель эти токсины по-разному взаимодействуют с липидными мембранами.

- Анализ имеющихся аминокислотных последовательностей ЦТ, литературных и наших данных об их мембранной активности и конформационных равновесиях в водных растворах и мицеллах детергентов позволил нам идентифицировать «особые» аминокислотные остатки, которые мешают включению ЦТ в мембраны: это Pro9, Ser28 и Asn/Asp45 в пределах N-концевой, центральной и С-концевой петель соответственно.
- С учетом всех возможных комбинаций этих остатков, мы предложили разделить ЦТ на восемь групп. Группа 1 включает токсины, содержащие все вышеперечисленные остатки и проявляющие наименьшую мембранную активность. Группа 8 объединяет ЦТ, у которых эти остатки отсутствуют, и токсины этой группы проявляют наибольшую мембранную активность.

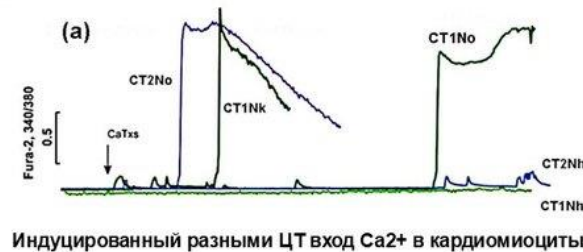
- Для оценки влияния различных КТ на кардиомиоциты проводили измерение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} методом флуоресценции и оценку формы кардиомиоцитов крысы.
- Наибольшая активность наблюдалась для кардиотоксина 2 кобры *Naja oxiana* (CT2No) из группы 8. Наименее активным оказался цитотоксин 1 кобры *Naja haje* (CT1Nh), относящийся к группе 1.

Аминокислотные последовательности цитотоксинов/кардиотоксинов (ЦТ)

10	20	30	40	50	60	
LKCNKLVPIA	YKTCPEGKML	CYKMFMSDL	TIPVKRGCID	VCPKNSLLVK	YVCCNTDRCN	CT1No
LKCKKLVELF	SKTCPEGKML	CYKMFMSDL	HVPVKRGCID	VCPKNSLLVK	YVCCNTDRCN	CT2No
LKCNKLVPIA	SKTCPEGKML	CYKMFMSDL	TIPVKRGCID	VCPKNSLLVK	YVCCNTDRCN	CT1Nh
LKCHKLVEPV	WKTCPEGKML	CYKMFMSDL	TIPVKRGCID	VCPKNSLLVK	YVCCNTDRCN	CT2Nh
LKCHKLVEPV	WKTCPEGKML	CYKMFMSDL	MLPVKRGCID	VCPKNSLLVK	YVCCNTDRCN	
Loop 1 Loop 2 Loop 3						



Развитие перегрузки кардиомиоцита Ca^{2+} и гиперконтрактуры под действием ЦТ.

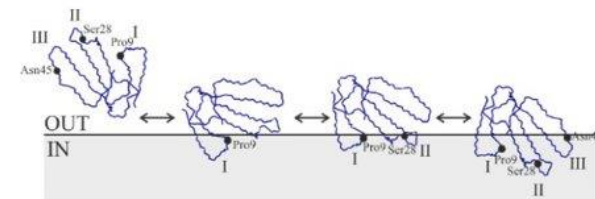


Индукция разными ЦТ входа Ca^{2+} в кардиомиоциты

Активность ЦТ: CT2No>CT1Nh>CT1No>CT2Nh>CT1Nh

8 групп ЦТ в зависимости от наличия в их петлях особых аминокислотных остатков

Особый остаток	1	2	3	4	5	6	7	8
Pro9	+	+	+	+	+	+	+	+
Ser28	+	+	+	+	+	+	+	+
Asn/Asp45	+	+	+	+	+	+	+	+



Особые аминокислотные остатки Pro9, Ser28 и Asn/Asp45 в петлях-1, 2 и 3, соответственно, мешают встраиванию ЦТ в мембраны.

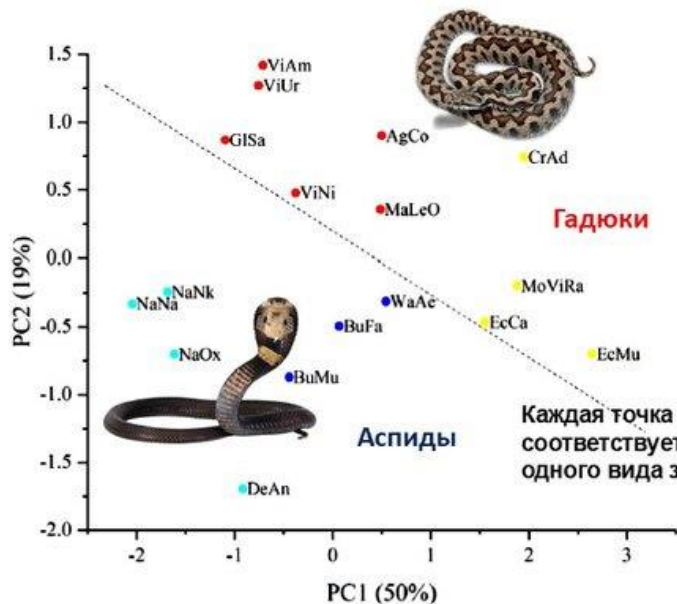
Токсины **группы 1** содержат все вышеперечисленные остатки и обладают **самой низкой активностью**. У токсинов **группы 8** эти остатки отсутствуют. Токсины этой группы проявляют **наибольшую активность**. Остальные группы проявляют промежуточную активность.



- Dubovskii PV et al. (2024) Specific amino acid residues in the three loops of snake cytotoxins determine their membrane activity and provide a rationale for a new classification of these toxins. *Toxins (Basel)* (IF=3.9, Q_{wos} 1, SJR=0.882, Q_{sjr} 1)
- Averin AS et al. (2023) Effects of cobra cardiotoxins on intracellular calcium and the contracture of rat cardiomyocytes depend on their structural types. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sjr} 1)

РАМАНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ПОЗВОЛИЛА ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ ЯДЫ РАЗНЫХ ВИДОВ ЗМЕЙ И ВЫЯВИЛА ВНУТРИВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СОСТАВЕ ЯДОВ

- Для оценки состава змеиных ядов мы предложили использовать спектроскопию комбинационного рассеяния света (КР). Метод не требует предварительной подготовки образцов, используемых в небольших количествах, что делает метод КР чрезвычайно привлекательным для исследования ядов.
- В данной работе проведены исследования КР ряда сухих ядов различных ядовитых змей. На основе полученных спектров КР с помощью математических методов понижения размерности и кластеризации проведена дифференциация ядов, отражающая их состав, а также отнесение змей, продуцирующих яд, к соответствующему семейству или даже роду.
- С помощью спектроскопии КР с анализом главных компонент мы также оценили вариации ядов индивидуальных экземпляров змей вида *Vipera nikolskii* из двух популяций и сравнили эти внутривидовые вариации с межвидовыми (по отношению к другим родственным видам).
- Установлено, что внутривидовые (меж- и внутривидовые) различия в составе ядов меньше межвидовых.
- Для объяснения межпопуляционных различий методом КР проведен анализ состава ядов *V. nikolskii* из двух популяций.



Отнесение ядов змей к различным семействам на основе анализа главных компонент рамановских спектров.

На основании анализа можно дифференцировать яды змей согласно принадлежности к разным семействам.



Внутривидовые различия индивидуальных ядов гадюк *V. nikolskii* (VNB и VNK) и *V. berus* (VB), выявленные на основе анализа главных компонент рамановских спектров.

Межвидовые различия (VN versus VB) существенно превышают внутривидовые.



Journal of
Materials Chemistry B

Materials for biology and medicine

- Mozhaeva VA et al. (2024) Analysis of intra-specific variations in the venom of individual snakes based on Raman spectroscopy. *Spectrochim Acta A* (IF=4.3, Q_{wos} 1, SJR =0.653, Q_{sjr} 2)
- Mozhaeva V et al. (2023) Differentiation of snake venom using Raman spectroscopic analysis. *J Mater Chem B Mater Biol Med* (IF=6.1, Q_{wos} 1, SJR =1.216, Q_{sjr} 1)

ВЫЯВЛЕНЫ СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ α O-КОНОТОКСИНА GeXIVA, ОТВЕЧАЮЩИЕ ЗА ЕГО СРОДСТВО К «АНАЛЬГЕТИЧЕСКОМУ» ПОДТИПУ α 9 α 10 НИКОТИНОВОГО ХОЛИНОРЕЦЕПТОРА (nAChR)

- В коллаборации с несколькими зарубежными лабораториями был осуществлен аспартат-сканирующий мутагенез и введение дополнительных мутаций в структуры двух дисульфидных изомеров α O-конотоксина GeXIVA, в результате чего были синтезированы 64 новых аналога этого пептидного токсина, являющегося эффективным антагонистом α 9 α 10 подтипа никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR), вовлеченного в передачу болевых сигналов.
- Все аналоги были протестированы на функциональную активность в отношении данной мишени в электрофизиологических тестах, что позволило выявить ключевую роль аргининов в структуре GeXIVA, определяющих его высокое сродство и селективность по отношению к данному подтипу nAChR.
- Два аналога ([T1A,D14A,V28K]GeXIVA[1,2] и [D14A,I23A,V28K]GeXIVA[1,4]) показали исключительную селективность и суб-наномолярное сродство (0.79 и 0.38 нМ) к «анальгетическому» α 9 α 10 nAChR.



1. Выявлены ключевые аминокислотные остатки в GeXIVA, отвечающие за высокое сродство и селективность к «анальгетическому» α 9 α 10 nAChR

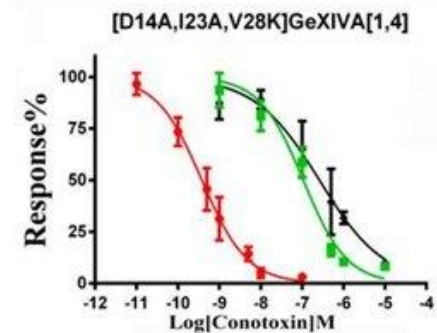
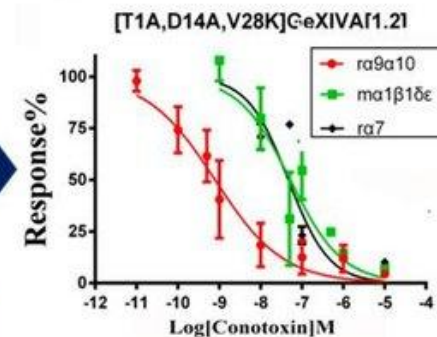


2. Сконструированы 2 аналога с высокой селективностью и суб-наномолярным сродством к α 9 α 10 nAChR -

[T1A, D14A, V28K]GeXIVA[1,2] – IC₅₀ = 0.79 нМ

[D14A, I23A, V28K]GeXIVA[1,4] – IC₅₀ = 0.38 нМ

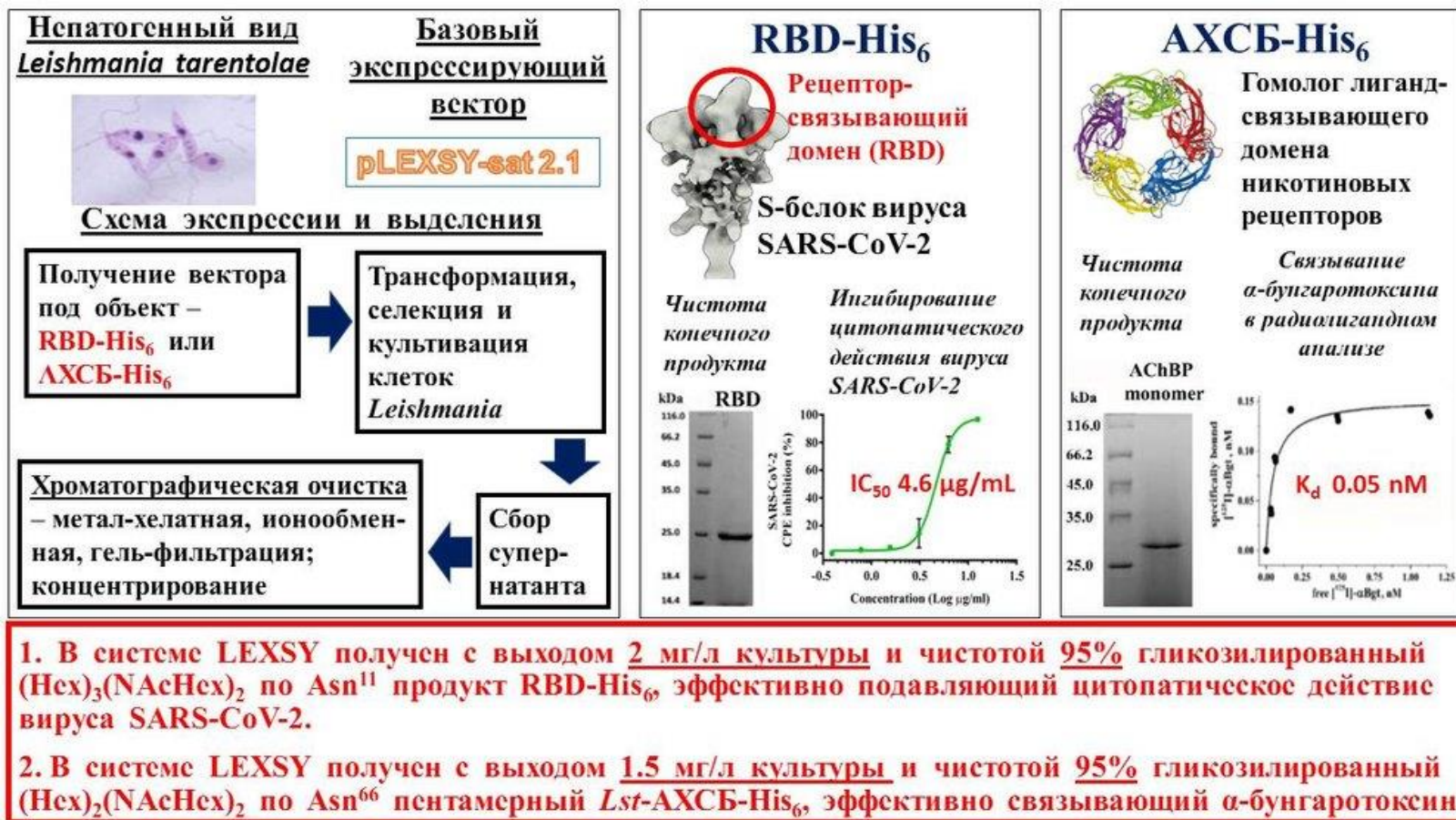
Электрофизиологические тесты для 2 самых активных аналогов на трех подтипах nAChR



Luo A et al. (2024) Aspartic acid mutagenesis of α O-Conotoxin GeXIVA isomers reveals arginine residues crucial for inhibition of the α 9 α 10 nicotinic acetylcholine receptor. *Int J Biol Macromol* (IF=7.7, Q_{vos}1, SJR=1.245, Q_{sjr}1)

ЭФФЕКТИВНАЯ, БЫСТРАЯ И НЕДОРОГАЯ ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОР-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА S-БЕЛКА SARS-CoV-2 ВИРУСА И АЦЕТИЛХОЛИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА ИЗ ПРУДОВИКА *LYMNAEA STAGNALIS* В КЛЕТКАХ ЛЕЙШМАНИИ (LEXSY)

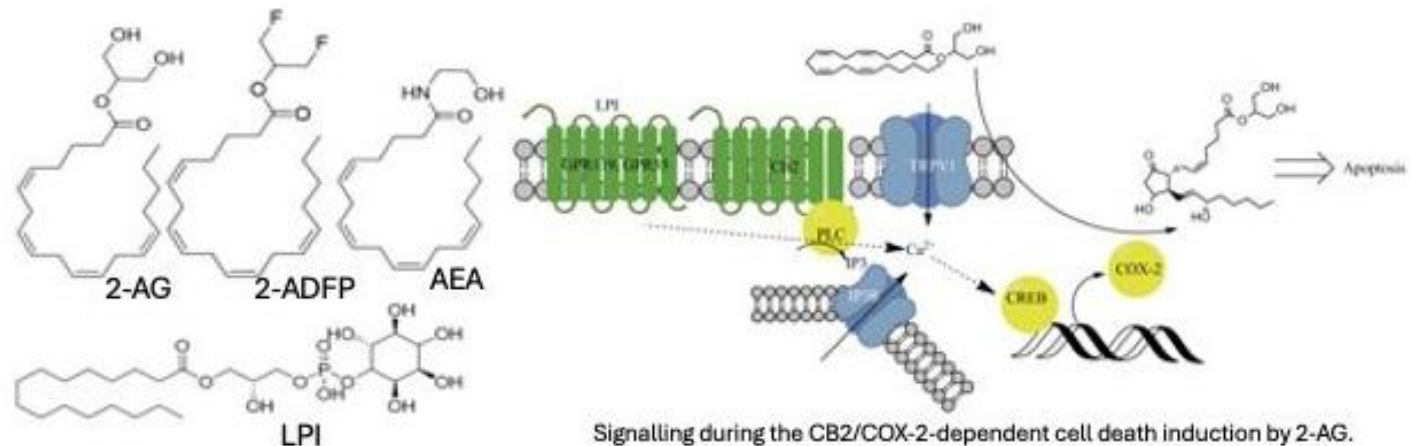
- Нами был разработан протокол для эффективного, быстрого и недорогого получения биологически значимых гликозилированных белков (в том числе олигомерных) в системе экспрессии LEXSY клеток лейшмании, который был успешно применен для рецептор-связывающего домена (RBD) S-белка вируса SARS-CoV-2 и гомопентамерного ацетилхолин-связывающего белка (АХСБ) из прудовика *Lymnaea stagnalis*.
- Первый из них активно используется для получения антител против вируса и в научных исследованиях взаимодействия вируса с мишенями клеток-хозяев, а второй представляет собой структурную модель лиганд-связывающего домена всех подтипов никотиновых рецепторов.
- Оба продукта были получены в растворимой гликозилированной форме с выходами 1.5–2.0 мг/л культуры и чистотой не менее 95%, а их структурные и функциональные характеристики были не хуже ранее описанных.



НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭНДО- И ПАРАКАННАБИНОИДОВ НА ИНДУКЦИЮ ГИБЕЛИ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Эндоканнабиноиды анандамид (AEA) и 2-арахидоноилглицерол (2-AG) и параканнабиноид лизофосфатидилинозитол (LPI) играют важную роль в регуляции пролиферации раковых клеток. В то время как анандамид и 2-AG ингибируют пролиферацию раковых клеток, LPI известен как стимулятор рака. Несмотря на известное перекрестное взаимодействие эндоканнабиноидных рецепторов и одновременное присутствие в микроокружении рака обеих молекул, их комбинированная активность никогда не изучалась.

- Чтобы избежать ацильной миграции в 2-AG, мы синтезировали его новый аналог 2-арахидоноил-1,3-дифторпропанол (2-ADFP). Мы впервые оценили влияние LPI на активность AEA и 2-AG в шести линиях клеток рака молочной железы человека различной канцерогенности (MCF-10A, MCF-7, BT-474, BT-20, SK-BR-3, MDA-MB-231).
- AEA оказывал как антипролиферативное, так и цитотоксическое действие с EC50 в диапазоне от 31 до 80 мкМ.
- LPI не оказывал существенного влияния на жизнеспособность клеток.
- В зависимости от линии клеток ответ на комбинацию LPI-AEA варьировался от снижения цитотоксичности AEA через активный рецептор GPR18 до её увеличения через рецептор CB2.
- Используя 2-ADFP, было показано, что 2-AG индуцировал гибель клеток через индукцию COX-2, зависящую от CB2 и TRPV1, и продукцию окисленных метаболитов, в то время как LPI парадоксальным образом усиливал цитотоксичность.



Mechanisms of combined effects of AEA or 2-AG analog 2-ADFP with LPI on cancer cells

Combination	Cytotoxicity	Pro-proliferation
AEA-LPI	CB2-receptor	GPR18 receptor
2-ADFP-LPI	CB2-receptor/COX2	-----

Mikhail G. Akimov, Natalia M. Gretskeya, Eugenia I. Gorbacheva, Nisreen Khadour, Galina D. Sherstyanykh, Vladimir V. Bezuglov
The Two-Step Cell Death Induction by the New 2-Arachidonoyl Glycerol Analog and its Modulation by Lysophosphatidylinositol in Human Breast Cancer Cells. *bioRxiv* 2024.12.01.626225; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.12.01.626225>,



International Journal of
Molecular Sciences

Akimov MG et al. (2024) The Interaction of the endocannabinoid anandamide and paracannabinoid lysophosphatidylinositol during cell death induction in human breast cancer cells. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)



ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ НЕЙРОИММУННОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

(рук. член-корр. РАН В.И. Цетлин)

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 37	Всего 46	Всего 163,3 (146,3)	Всего 153,8 (149,2)
Ставок 19,2	Q1 24	На человека 4,4 (2,7)	На человека 4,2 (2,6)
Бюджетных ставок 16,9	Q2 4	На бюджетную ставку 9,7 (4,9)	На бюджетную ставку 9,1 (4,6)
Бюджетных научных ставок 13,7		На бюджетную научную ставку 11,9 (6,8)	На бюджетную научную ставку 11,2 (6,4)



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

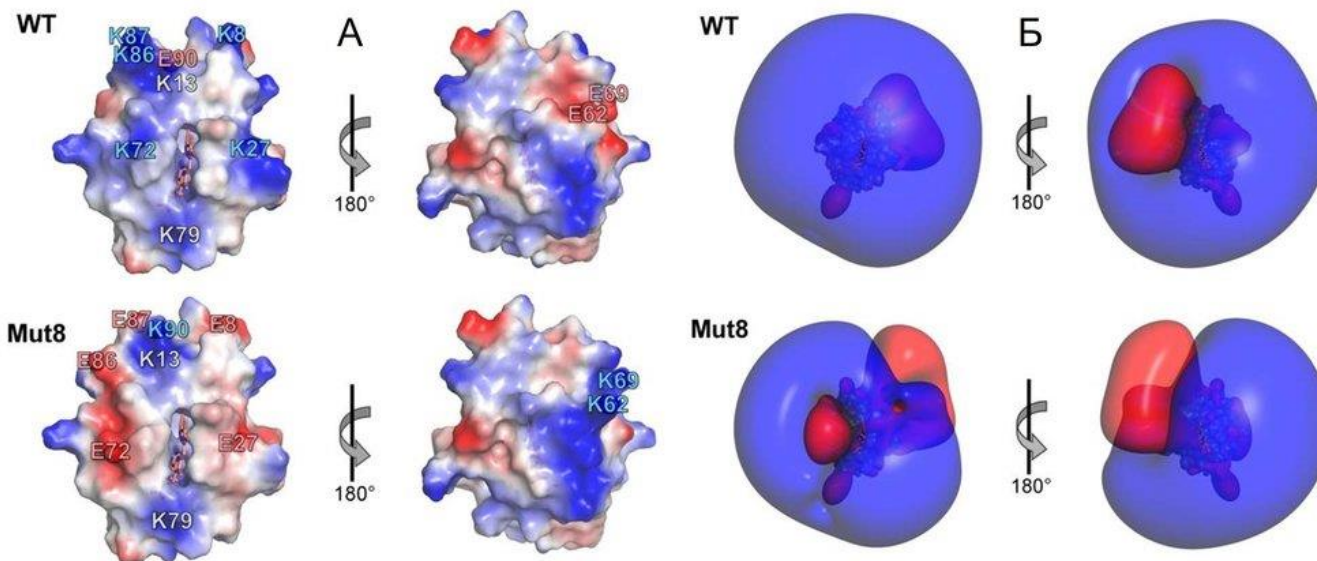
ИФ 29,2

Лаборатория инженерии белка
Д.А. Долгих

ИФ 39,6

Лаборатория биоинженерии нейромодуляторов
и нейрорецепторов
Е.Н. Люкманова

МУТАНТНЫЙ ЦИТОХРОМ С КАК ДЕТЕКТОР ГЕНЕРАЦИИ СУПЕРОКСИДА: ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ НА ФУНКЦИИ И СВОЙСТВА



А - Мутированные остатки цитохрома с (код pdb 1HRC). Поверхности электростатического потенциала WT и мутантной формы 8Mut показаны со стороны гемовой впадины и при повороте на 180°. Б - Изоелектрические поверхности цитохрома с WT и 8Mut, отображающие смещение дипольного момента молекулы.

- Сконструирована мутантная форма цитохрома с, утратившая функцию переносчика электронов в дыхательной цепи, но сохранившая структуру белка и способность к нейтрализации радикалов.
- Цитохром с с заменами поверхностных заряженных остатков практически неактивен по отношению к редокс-партнерам дыхательной цепи, однако сохраняет антиоксидантную активность по отношению к супероксиду.
- Увеличение пероксидазной активности мутантного цитохрома с связано с изменением его способности взаимодействовать с внешними лигандами.
- Направленные мутации вызвали смещение дипольного момента молекулы вследствие значительного изменения распределения зарядов на поверхности.
- Такой вариант цитохрома с может эффективно использоваться в качестве детектора супероксида в митохондриальных и других системах.



International Journal of
Molecular Sciences

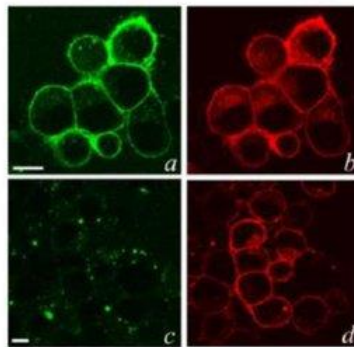
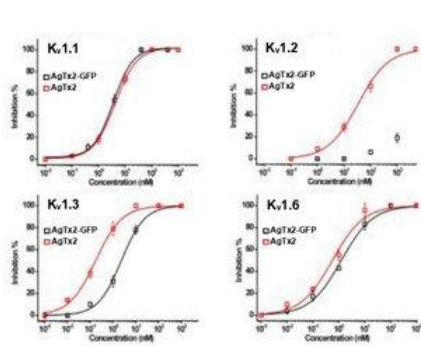


cells

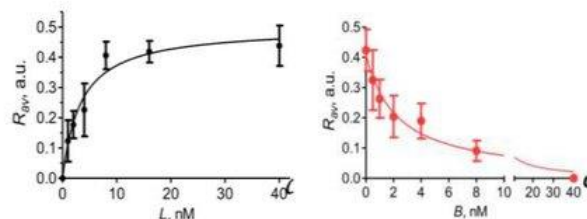
1. Chertkova RV et al. (2024) The increase in the peroxidase activity of the cytochrome C with substitutions in the universal binding site is associated with changes in the ability to interact with external ligands. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)
2. Chertkova RV et al. (2023) Mutant cytochrome C as a potential detector of superoxide generation: Effect of mutations on the function and properties. *Cells* (IF=5.1, Q_{wos} 2, SJR =1.547, Q_{sjr} 1)

ВЫСОКОАФФИННЫЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ЛИГАНД КАНАЛОВ KV1 НА ОСНОВЕ АГИТОКСИНА 2 С С-КОНЦЕВЫМ ПОЛОЖЕНИЕМ eGFP

Высокоаффинное
связывание
AgTx2-GFP
с Kv1 каналами
на ооцитах
Xenopus



Применение
AgTx2-GFP для
имиджинга
Kv1.3 канала на
мембране
клеток Neuro-2a



AgTx2-GFP - флуоресцентный зонд для определения аффинности
пептидных блокаторов к каналу Kv1.3

- Получен генетически-кодируемый флуоресцентный лиганд на основе агитоксина 2, слитого на С-конце с eGFP (AgTx2-GFP).
- Электрофизиологические исследования на ооцитах показали способность AgTx2-GFP блокировать токи каналов Kv1.1, Kv1.3 и Kv1.6 с константами диссоциации (K_d) в низком наномолярном диапазоне, и канала Kv1.2 – в микромолярном диапазоне, что полностью соответствует активности природного агитоксина 2 на Kv1 каналах.
- Сравнение с активностью полученного ранее лиганда GFP-AgTx2, обладающего высокой избирательностью взаимодействия с каналом Kv1.3, показывает, что изменение положения флуоресцентного белка eGFP с N- на С-концевое существенно изменяет профиль аффинности генетически-кодируемого флуоресцентного лиганда (Ignatova A., et al. Cells, 2024, в печати).
- Продemonстрировано, что лиганд AgTx2-GFP может быть использован в качестве зонда для определения аффинности немеченых пептидных блокаторов к сайтам связывания каналов Kv1, а также для флуоресцентной визуализации мембранного распределения Kv1 каналов в клетках млекопитающих.
- Таким образом, лиганд AgTx2-GFP является одним из наиболее активных генетически-кодируемых флуоресцентных блокаторов каналов Kv1; он применим для целей скрининга лигандов и имиджинга каналов в клеточной мембране.

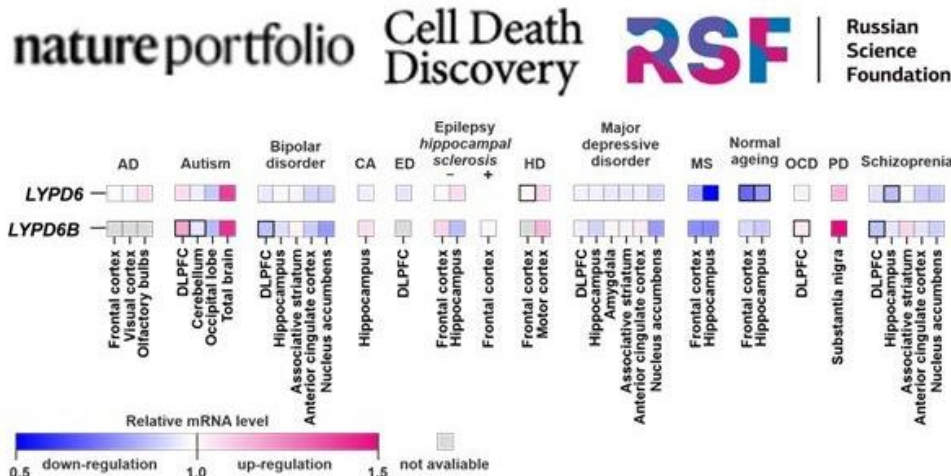
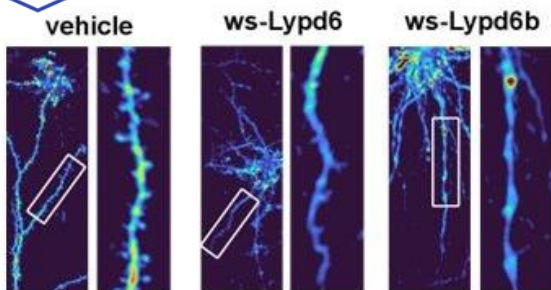
Работа выполнена в соавторстве с S.Peigneur и J. Tytgat, Левенский университет, Бельгия.

Работа поддержана грантом РФФ 22-14-00406.



Primak AL et al. (2023) AgTx2-GFP, fluorescent blocker targeting pharmacologically important Kv1.x (x = 1, 3, 6) channels. *Toxins (Basel)* (IF=3.9, Q_{wos} 1, SJR=0.882, Q_{sjr} 1)

ОБЪЯСНЕНА СВЯЗЬ ПОВЫШЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *LYPD6* И *LYPD6B* В МОЗГЕ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

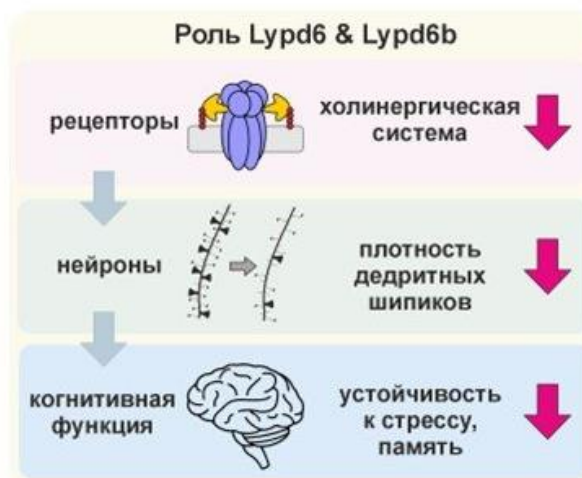


A.B. Isaev, et al., E.N. Lyukmanova. *Cell Death Discov.* 2024, 10(1):444. IF 6.1, Q1

Повышенное содержание продуктов генов *LYPD6* и *LYPD6B* в мозге приводит к:

- Ухудшению памяти, повышению острого стресса и тревожности
- Снижению плотности дендритных шипиков в нейронах миндалины и гиппокампа
- Подавление холинергической функции в мозге

Совместно с МГУ им. М.В. Ломоносова и Институтом медико-биологических проблем РАН



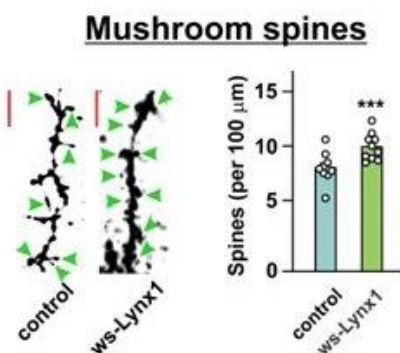
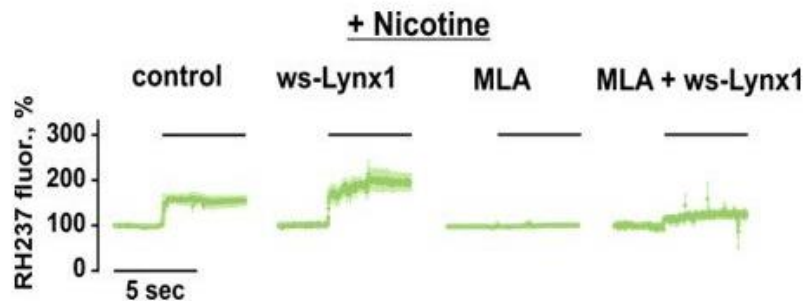
Дупликация хромосомного участка 2q23.q23.2, несущего гены *LYPD6* и *LYPD6B*, приводит к снижению умственных способностей и развитию аутистических черт.

- Сотрудники лаборатории биоинженерии нейромодуляторов и нейрорецепторов ИБХ РАН совместно с коллегами из МГУ им. М.В. Ломоносова и Института медико-биологических проблем РАН исследовали в мышинной модели последствия повышенной экспрессии белков *Lypd6* и *Lypd6b* (продуктов генов *LYPD6* и *LYPD6B*) в мозге, характерной для пациентов с аутизмом и другими нейropsychиатрическими расстройствами.
- Двухнедельная внутримозговая инфузия рекомбинантных аналогов *Lypd6* и *Lypd6b* ухудшила память и повысила острую тревожность у мышей, снизила плотность дендритных шипиков гиппокампа и миндалины, привела к гипоэкспрессии эндогенных *Lypd6*, *Lypd6b* и никотинового рецептора $\alpha 7$ в гиппокампе.
- Кроме того, в работе показано, что *Lypd6b*, как и *Lypd6*, является негативным аллостерическим модулятором никотиновых рецепторов

Cell Death
Discovery

Isaev AB et al. (2024) Upregulation of cholinergic modulators *Lypd6* and *Lypd6b* associated with autism drives anxiety and cognitive decline. *Cell Death Discov* (IF=6.1, $Q_{wos}1$, $SJR=1.668$, $Q_{sjr}1$)

ВОДОРАСТВОРИМЫЙ Lynx1 ПОВЫШАЕТ ПЛОТНОСТЬ ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКОВ И СТИМУЛИРУЕТ АСТРОЦИТАРНУЮ СЕТЬ И СИГНАЛИЗАЦИЮ

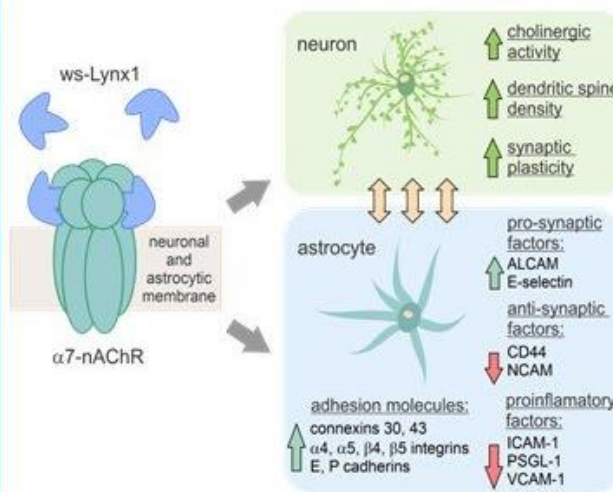


RSF
Russian
Science
Foundation

Lyukmanova, et al. *Mol Neurobiol.*, 2024, IF 4,6, Q1

Ранее было показано, что водорастворимый аналог нейромодулятора человека Lynx1 обладает прокогнитивными свойствами, улучшающими память. В этой работе мы изучили механизмы, лежащие в основе действия Lynx1. Показано, что аналог Lynx1:

- потенцирует $\alpha 7$ -nAChR в нейронах гиппокампа
- повышает плотность дендритных шипиков нейронов гиппокампа
- Впервые показано влияние Lynx1 на активность астроцитов:
 - усиление экспрессии молекул адгезии
 - регуляция секреции цитокинов

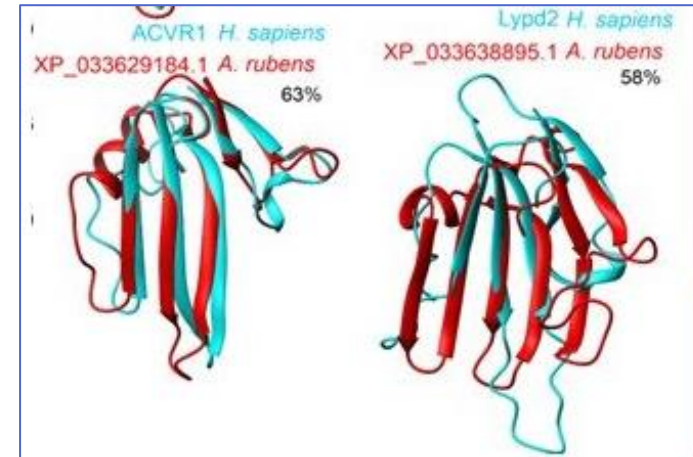
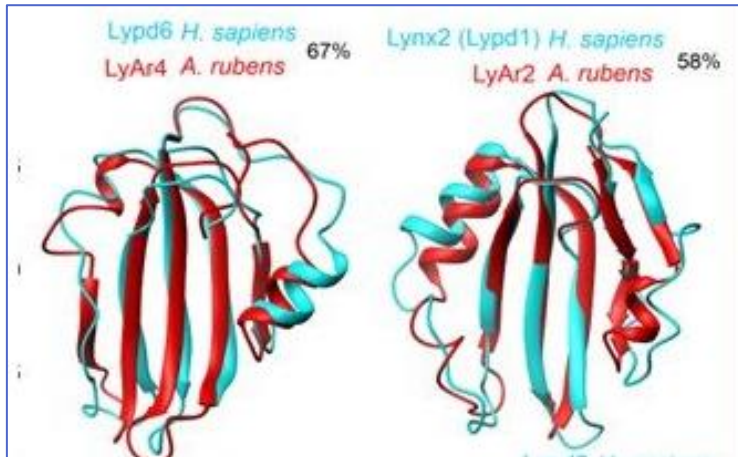


Совместно с Университетом
МГУ-ППИ Шэньчжэня

MOLECULAR NEUROBIOLOGY

Lyukmanova E et al. (2024) Water-soluble Lynx1 upregulates dendritic spine density and stimulates astrocytic network and signaling. *Mol Neurobiol* (IF=4.6, Q_{wos} 1, SJR=1.339, Q_{sif} 1)

РОЛЬ ТРЕХПЕТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ МОРСКОЙ ЗВЕЗДЫ



Присутствие трехпальцевых белков (TFP) в морских звездах было показано ранее, но их мишени и функциональная роль до сих пор остаются неизвестными. В этой работе мы проанализировали экспрессию, возможные мишени и функцию белка Lystar5 из морской звезды *Asterias rubens*.

- Гомологи Lystar5 обнаружены во всех классах иглокожих.
- Обнаружено несколько TFP морских звезд с высокой гомологией с TFP человека.
- Lystar5 экспрессируется на поверхности целомоцитов и клеток целомического эпителия, но не в стенке тела или кончике щупальца морской звезды.
- Lystar5 связывается с мембранной фракцией целомоцитов и целомического эпителия с наномолярной афинностью.
- Протеомный анализ предполагает, что интегрин α -8-подобный белок является мишенью Lystar5.

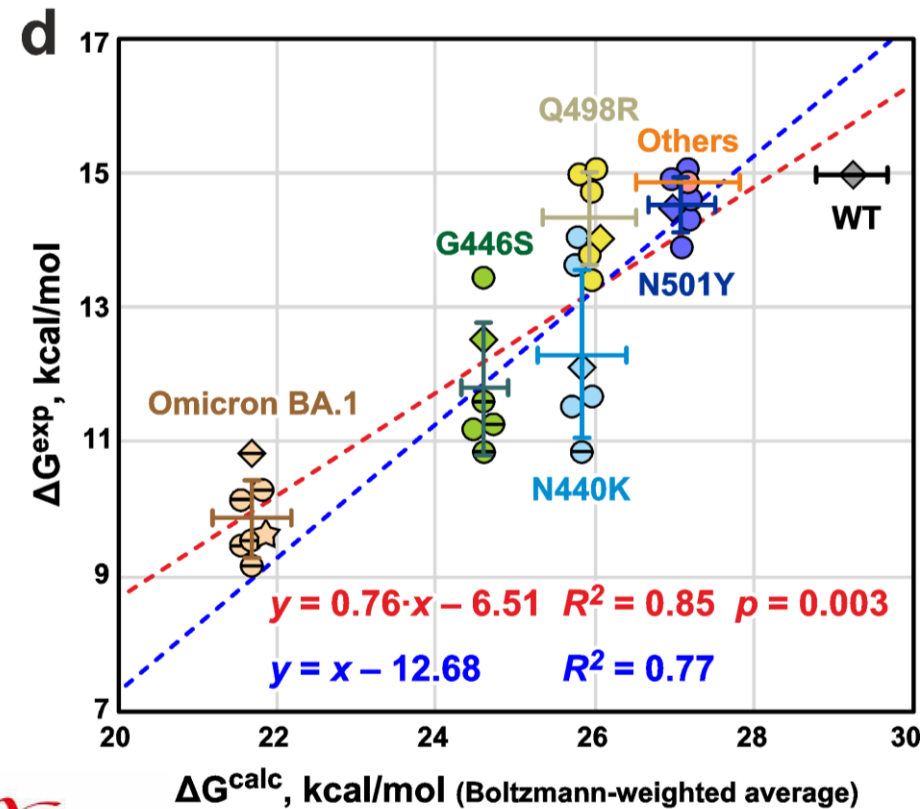
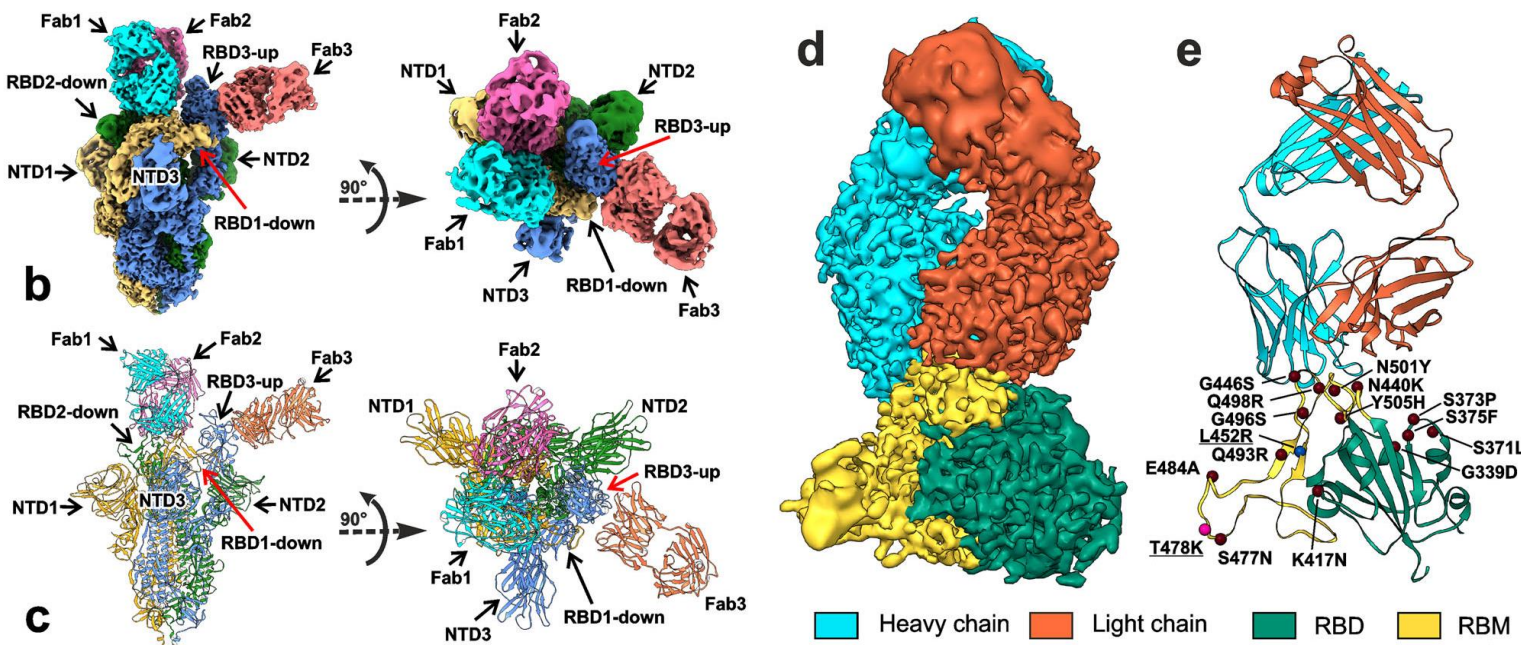
Совместно с Лабораторией структурной биологии ионных каналов ИБХ РАН
Институтом цитологии РАН

RSF | Russian Science Foundation



Lyukmanova EN et al. (2024) In search of the role of three-finger starfish proteins. *Mar Drugs* (IF=4.9, $Q_{wos}1$, $SJR=0.88$, $Q_{sjr}1$)

ОПРЕДЕЛЕНА КРИО-ЭМ СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА REGN10987 С S-БЕЛКОМ DELTA ВАРИАНТА SARS-CoV-2





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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 33	Всего 21	Всего 71,5 (146,3)	Всего 68,8 (149,2)
Ставок 19,25	Q1 9	На человека 2,2 (2,7)	На человека 2,1 (2,6)
Бюджетных ставок 16,75	Q2 3	На бюджетную ставку 4,3 (4,9)	На бюджетную ставку 4,1 (4,6)
Бюджетных научных ставок 15,55		На бюджетную научную ставку 4,6 (6,8)	На бюджетную научную ставку 4,4 (6,4)



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

ИФ 35

Лаборатория нейрорецепторов и нейрорегуляторов
С.А. Козлов

ИФ 23,4

Лаборатория внесинаптической передачи
А.В. Семьянов

ИФ 11,3

Лаборатория молекулярных инструментов для нейробиологии
А.А. Василевский

ИФ 0

Группа клеточной пластичности мозга
А.В. Попов

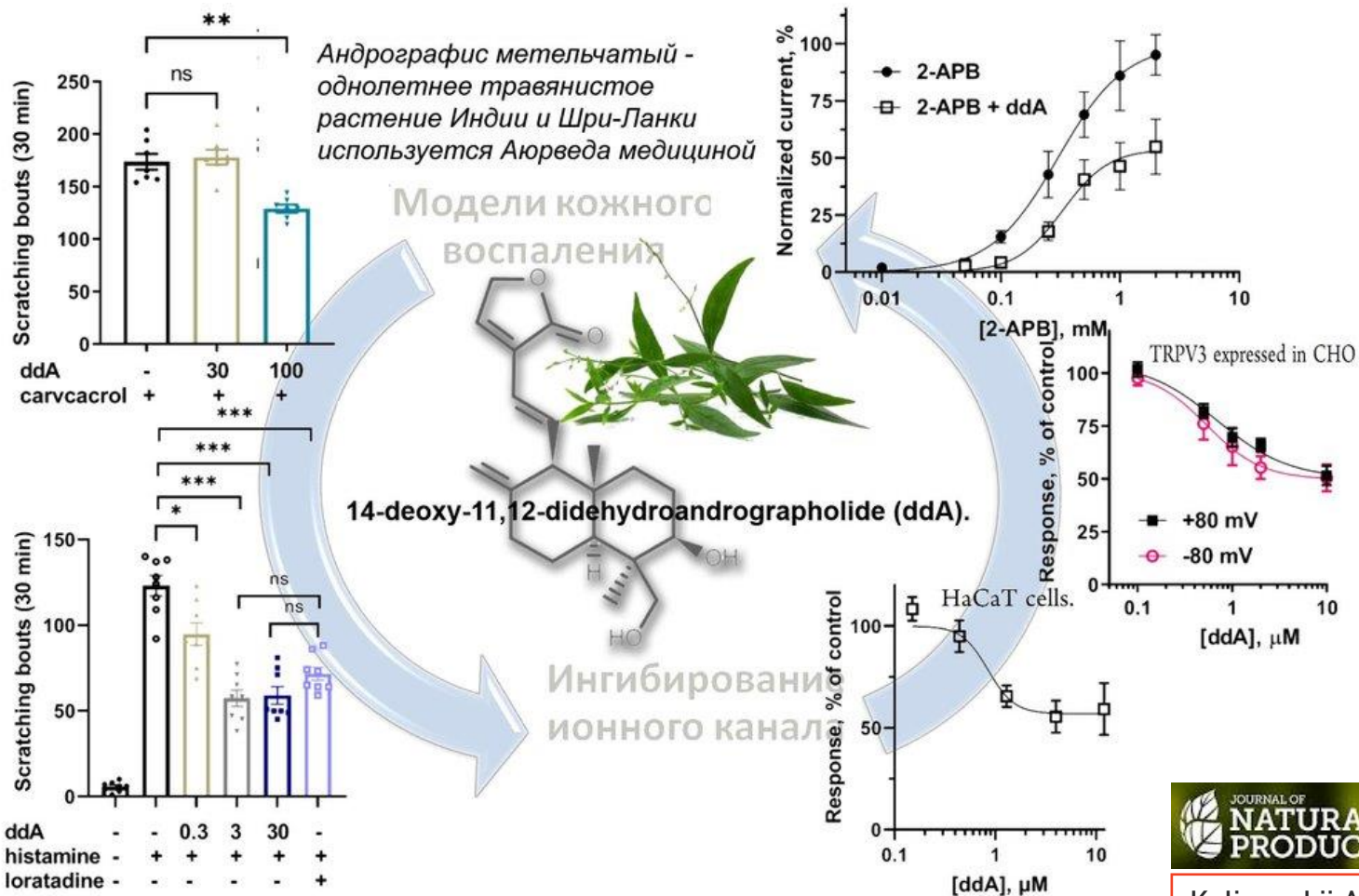
ИФ 0

Группа нейрон-глиальной динамики
А.Р. Браже

ИФ 15,8

Группа редокс-нейробиологии
Н.А. Браже

ВЫДЕЛЕН И ФУНКЦИОНАЛЬНО ОХАРАКТЕРИЗОВАН СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ИОННОГО КАНАЛА TRPV3 ЧЕЛОВЕКА



Один из возможных способов борьбы с воспалениями кожного покрова, особенно с изнуряющим зудом состоит в коррекции активности канала TRPV3, широко распространенного в кератиноцитах.

- Из экстракта андрографиса метельчатого - лекарственного растения с противовоспалительными свойствами - был выделен селективный ингибитор TRPV3.
- С помощью Н- и С-ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения соединение было идентифицировано как дитерпеноид лабданового типа, 14-дезоксидеидроандрографолид (ddA).
- Молекула проявила специфическую активность в тестах in vitro к каналу TRPV3 человека, стабильно экспрессированному в клетках CHO, и к эндогенному TRPV3 клеточной линии кератиноцитов HaCaT.
- Терапевтический потенциал молекулы был подтвержден в моделях зуда на мышах ICR.
- Дитерпеноид ddA подавляет зуд, вызванный активатором TRPV3 карвакролом, а также зуд, вызванный гистамином, с эффективностью, сравнимой с лоратадином, антигистаминным препаратом, применяемым в клинике.



Kalinovskii AP et al. (2024) A diterpenoid of the medicinal plant andrographis paniculata targets cutaneous TRPV3 channel and relieves itch. *J. Nat. Prod.* (IF=3.3, $Q_{wos}1$, $SJR=0.802$, $Q_{sjr}1$)

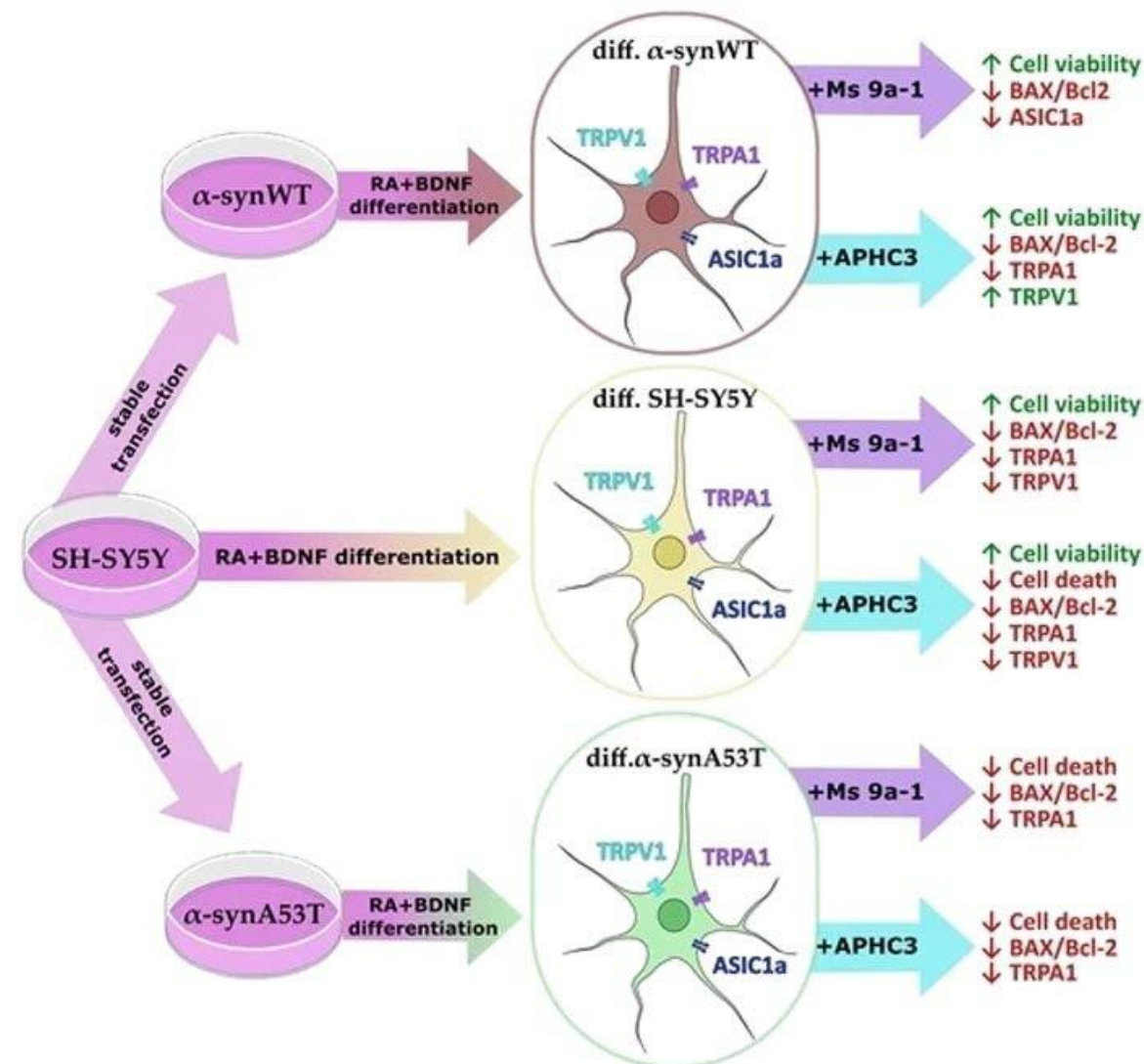
ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КАНАЛОВ TRPV1 И TRPA1 ПЕПТИДАМИ МОРСКИХ АНЕМОН ПОВЫШАЕТ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

- Для моделирования болезни Паркинсона *in vitro* была модифицирована клеточная линия нейробластомы человека SH-SY5Y. Было показано, что клетки SH-SY5Y, дифференцированные до состояния дофаминергических нейронов с использованием ретинойдной кислоты и BDNF, могут успешно имитировать ранние и поздние стадии развития болезни Паркинсона, если они постоянно экспрессируют альфа-синуклеин или мутантный альфа-синуклеин A53T.
- Сверхэкспрессия альфа-синуклеина продемонстрировала нейропротекторный эффект и сопровождалась снижением экспрессии тирозингидроксилазы.
- Мутантный альфа-синуклеин A53T значительно повышал экспрессию проапоптотического белка BAX и делал клетки более восприимчивыми к апоптозу.
- Пептидные модуляторы ионных каналов TRPA1 и TRPV1, ранее выделенные из морских анемонов, значительно снижали предрасположенность к апоптозу, при этом по-разному влияя на экспрессию генов белков, вовлеченных в апоптоз.
- Таким образом, было показано, что модуляторы TRPA1 и TRPV1 имеют потенциал для разработки новых терапевтических средств для лечения нейродегенеративных заболеваний.



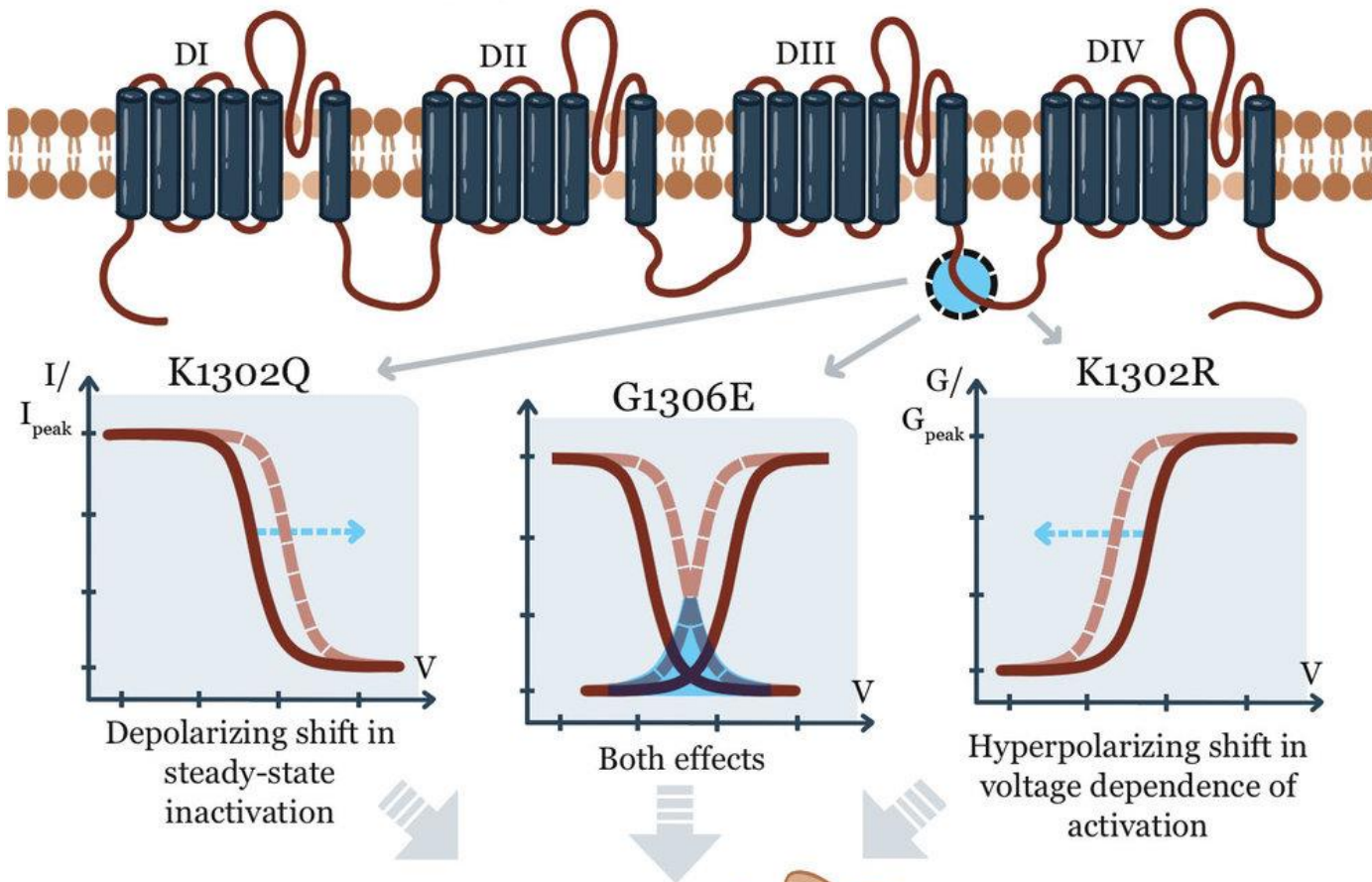
International Journal of
Molecular Sciences

Kolesova YS et al. (2024) Modulation of TRPV1 and TRPA1 channels function by sea anemones' peptides enhances the viability of SH-SY5Y cell model of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, $Q_{wos}1$, SJR=1.179, $Q_{sjr}1$)



БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К МИОТОНИИ, ПРИ МУТАЦИИ ГЕНА НАТРИЕВОГО КАНАЛА Nav1.4

Voltage-gated sodium channel Nav1.4



Myotonia



- Мы охарактеризовали эффект мутаций SCN4A, обнаруженных у пациентов с миотонией. Миотония — непроизвольный спазм мышц после их произвольного сокращения. Причиной миотонии могут быть мутации в гене SCN4A, который кодирует главную α -субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.4.
- Оказалось, что разные аминокислотные замены одного и того же остатка могут приводить к существенно различным эффектам на воротные механизмы канала: в одном случае (замена K1302Q) наблюдается ингибирование инактивации, в другом (K1302R) — облегчение активации. А некоторые замены (G1306E) приводят к обоим эффектам.
- При этом всегда наблюдается увеличение интервала значений мембранного потенциала, при которых натриевые каналы активны, что в конечном итоге и обуславливает симптомы миотонии.

THE FASEB JOURNAL

Tikhonova TB et al. (2024) Diverse biophysical mechanisms in voltage-gated sodium channel Nav1.4 variants associated with myotonia. *FASEB J* (IF=4.4, Q_{wos} 1, SJR =1.412, Q_{sjr} 1)

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 44	Всего 18	Всего 84 (146,3)	Всего 69,5 (149,2)
Ставок 26,75	Q1 12	На человека 1,9 (2,7)	На человека 1,6 (2,6)
Бюджетных ставок 24,05	Q2 2	На бюджетную ставку 3,5 (4,9)	На бюджетную ставку 2,9 (4,6)
Бюджетных научных ставок 19,85		На бюджетную научную ставку 4,2 (6,8)	На бюджетную научную ставку 3,5 (6,4)



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

ИФ 31,3

Лаборатория молекулярной диагностики
С.К. Завриев

ИФ 62,8

Лаборатория молекулярной биоинженерии
К.А. Мирошников

ИФ 31,7

Лаборатория функциональной геномики и протеомики растений
М.Э. Тальянский

ИФ 0

Лаборатория системного анализа белков и пептидов
А.С. Мамаева

ИФ 33,5

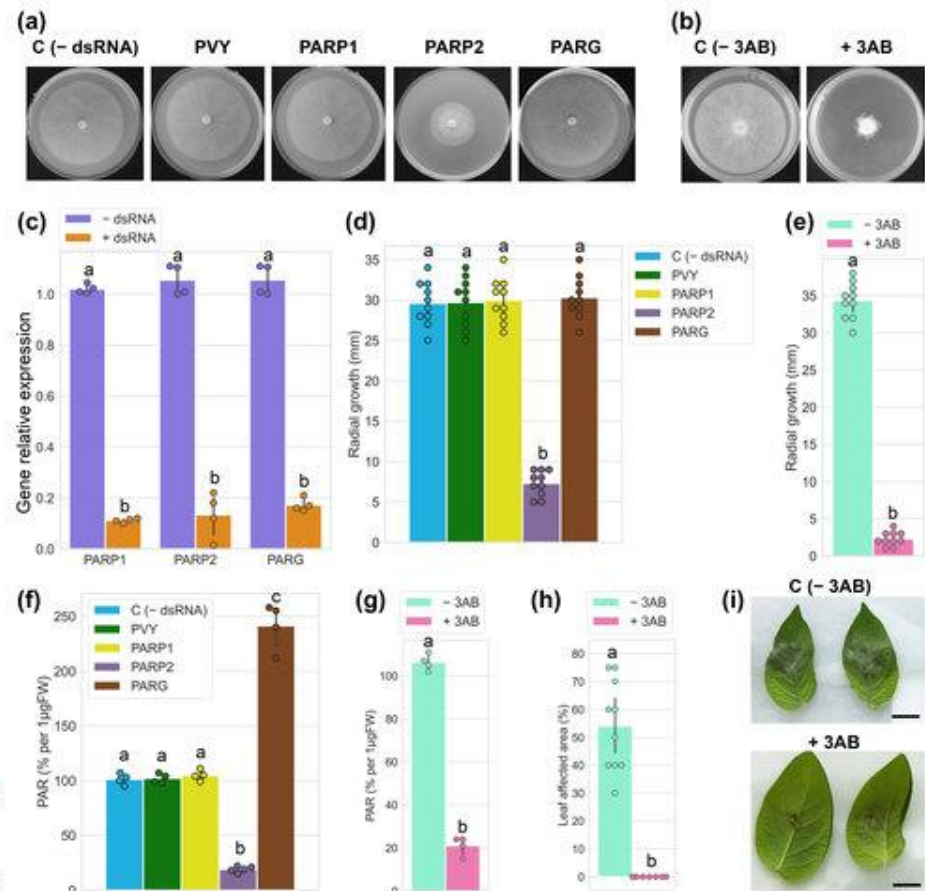
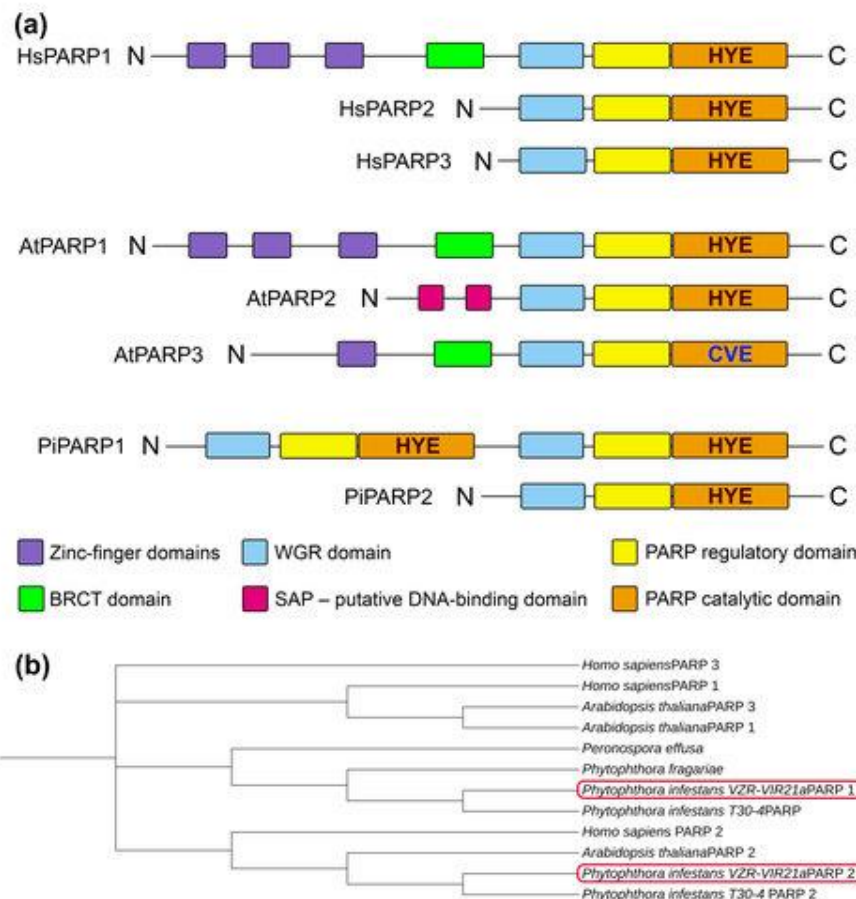
Лаборатория экспрессионных систем и модификации генома растений
С.В. Долгов

ИФ 5,9

Группа лесной биотехнологии
К.А. Шестибратов

ПОЛИ АДФ РИБОЗИЛИРОВАНИЕ У ПАТОГЕННОГО ООМИЦЕТА РАСТЕНИЙ: КЛЮЧЕВОЙ РЕГУЛЯТОР РОСТА И КОЛОНИЗАЦИИ РАСТЕНИЯ-ХОЗЯИНА

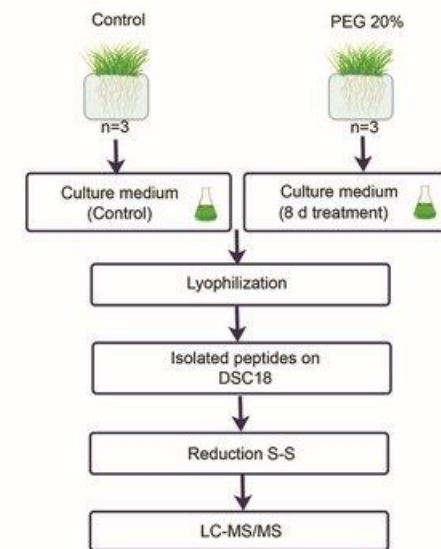
- АДФ рибозилирование является обратимой модификацией белков и нуклеиновых кислот, контролирующей многие клеточные процессы, включая восстановление повреждений ДНК, пролиферацию и дифференцировку клеток, метаболизм, стресс и иммунитет у растений и животных. Участие АДФ рибозилирования в жизненном цикле *Dictyostelium* и некоторых нитевидных грибов было продемонстрировано. Однако роль этого процесса у патогенных оомицетов никогда не исследовалась.
- Мы показали, что геном *Phytophthora infestans* содержит два гена PARP-подобных белков и доказали наличие парилирующей активности у одного из них.
- Мы также продемонстрировали критическую функциональную роль АДФ рибозилирования для роста и развития *Phytophthora*.



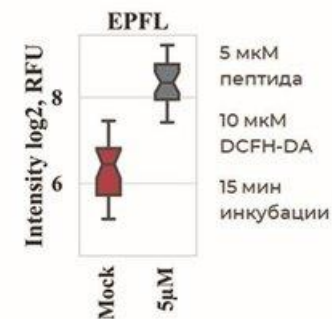
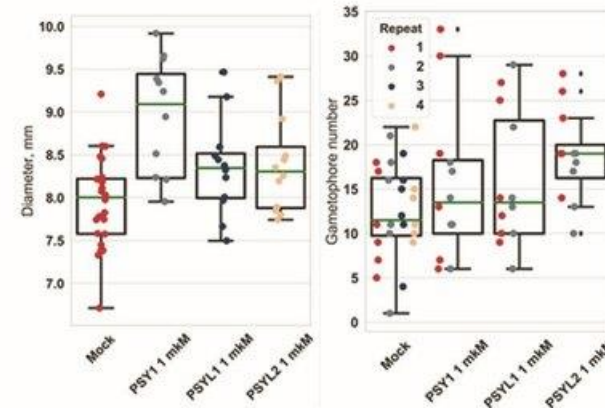
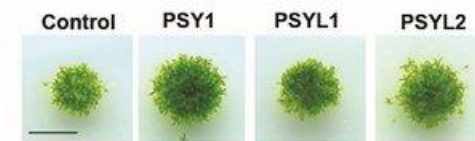
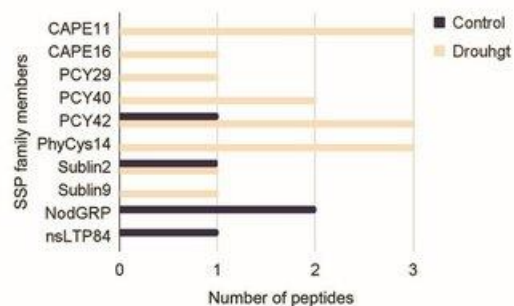
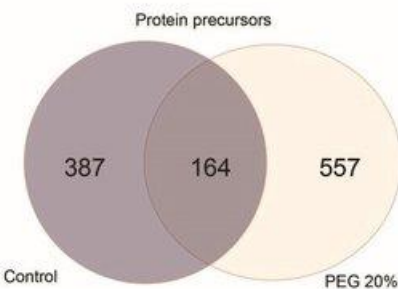
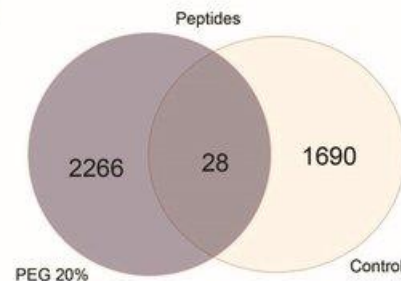
ПЕПТИДОМ РАСТЕНИЙ – СЛОЖНАЯ И МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖАНИЯ БАЛАНСА «РОСТ-СТРЕССОВЫЙ ОТВЕТ»

Пептиды выполняют важную роль в качестве медиаторов процессов роста и развития растений, а также регулируют ответ на стрессовые факторы.

- Мы показали, что недостаток влаги приводит к изменению секретируемых пептидных пулов у пшеницы, что может играть существенную роль в адаптации растений к данному типу стресса.
- Мы выявили 2294 пептида в секретомах корней пшеницы в условиях засухи, среди которых были представители малых секретируемых пептидов (SSP).
- Помимо этого проведён анализ действия регуляторных пептидов EPFL (EPIDERMAL PATTERNING FACTOR LIKE) и PSY(L) (Plant Peptides Containing Sulfated Tyrosine Like) у модельного растения *Physcomitrium patens* на клеточном уровне.
- Показано, что EPFL индуцирует продукцию АФК, что может указывать на его роль в иммунном ответе. При этом пептиды PSY и PSYL1/2 стимулировали ростовые реакции – рост протонемы, удлинение клеток и образование гаметофоров.
- Таким образом, регуляторные пептиды – важный компонент системы контроля баланса между ростовыми процессами и защитными реакциями.



Samples	Proteins	Peptides
Control	551	1718
PEG 20%	721	2294



Lyapina I et al. (2024) Intracellular and extracellular peptidomes of the model plant, *Physcomitrium patens*. *Methods Mol Biol* (IF=0, Q_{wos} 0, SJR =0.399, Q_{sjr} 3)

МУЛЬТИПЛЕКСНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ СИСТЕМАМИ CRISPR/CAS9 ГЕНОВ ТРИТИКАЛЕ ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА СОСТАВ КРАХМАЛА В СЕМЕНАХ

- Цель исследований – применить методы CRISPR/Cas9-опосредованного редактирования генома для получения перспективных линий зерновых культур с рядом новых мутаций, обеспечивающими изменение состава и качества крахмала в зерне, на примере тритикале (× Triticosecale).
- Разработана технология, которая позволяет достичь одновременного редактирования четырех генов гексаплоидной тритикале путем целенаправленного воздействия системами CRISPR/Cas9 на нуклеотидные последовательности генетических участков трех субгеномов AA, BB и RR.
- Получены растения, несущие нокауты по четырем генам одновременно.

Работы по геномному редактированию тритикале выполнены впервые в мире.



Plant Cell Reports

Miroshnichenko D et al. (2024) CRISPR/Cas9-mediated multiplexed multi-allelic mutagenesis of genes located on A, B and R subgenomes of hexaploid triticale. *Plant Cell Rep* (IF=5.3, Q_{wos} 1, SJR =1.319, Q_{sjr} 1)



ОТДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ РАСТЕНИЙ

(рук. член-корр. РАН С.К. Завриев)

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 105	Всего 47	Всего 178 (146,3)	Всего 149,2 (149,2)
Ставок 59,8	Q1 23	На человека 1,7 (2,7)	На человека 1,4 (2,6)
Бюджетных ставок 57,35	Q2 10	На бюджетную ставку 3,1 (4,9)	На бюджетную ставку 2,6 (4,6)
Бюджетных научных ставок 33,45		На бюджетную научную ставку 5,3 (6,8)	На бюджетную научную ставку 4,5 (6,4)



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

ИФ 39

- Лаборатория углеводов
Н.В. Бовин

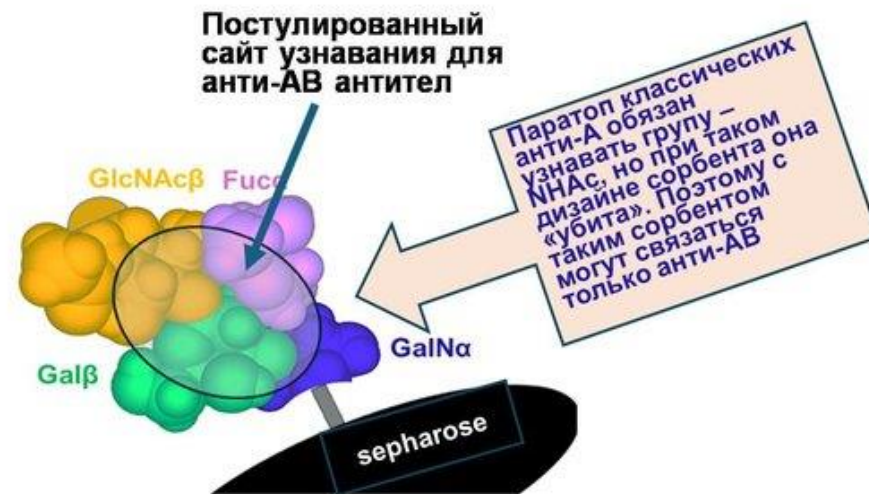
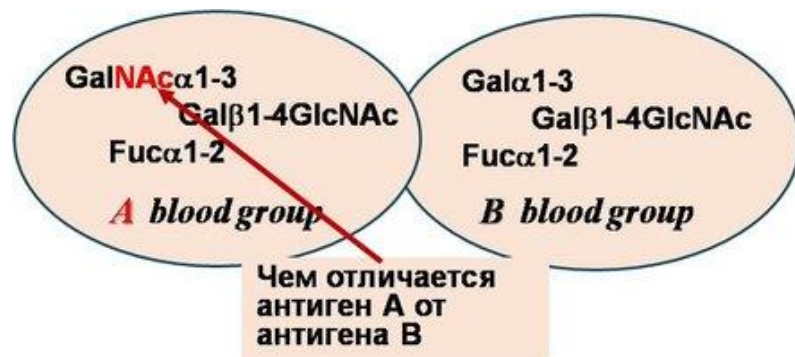
ИФ 37,6

- Лаборатория химии липидов
Е.Л. Водовозова

ИЗ КРОВИ ЛИЦ ГРУППЫ КРОВИ 0 СИСТЕМЫ ABO ВЫДЕЛЕНА НЕИЗВЕСТНЫЕ РАНЕЕ АНТИ-AB АНТИТЕЛА

Обнаружение новых антител в системе ABO – это как открытие новой планеты в Солнечной системе. Гематологи считают, что существуют анти-AB антитела, то есть такие, что узнают оба антигена (A и B, тетрасахариды показаны на слайде), но выделить такие антитела не представлялось возможным. В лаборатории углеводов придумали, как это сделать. Сайтом различия антигенов A и B является всего лишь участок -NHAc, антитела дискриминирующие антигены A и B обязаны его узнавать.

- Трюк дизайна состоял в том, чтобы привязать тетрасахарид к носителю (сефарозе) именно по этому сайту, чтобы обычные (классические) анти-A и анти-B не имели стерической возможности для взаимодействия, но в то же время участок одинаковый для антигенов A и B оказывался выгодно экспонированным (см. рисунок).
- Аффинная хроматография с помощью этого сорбента дала антитела с искомой AB-специфичностью, то есть они одинаково хорошо агглютинировали эритроциты групп крови A и B.
- Локализация предсказанного эпитопа подтверждена с помощью STD-ЯМР комплекса синтетического антигена с выделенными антителами.
- Важно, что в крови лиц группы крови 0 таких антител примерно столько же, сколько анти-A или анти-B, то есть это реально важный «игрок» при переливании крови.



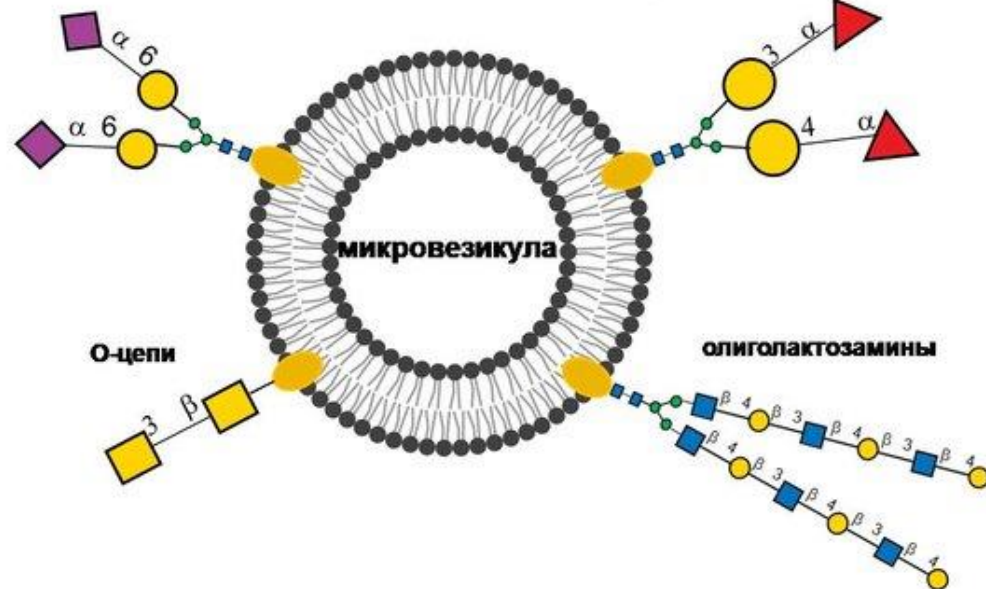
Obukhova P et al. (2024) Chemical resolution of an epitope recognized by blood group antibodies capable of binding both A and b red blood cells. *Chembiochem* (IF=2.6, Q_{wos} 3, SJR =0.809, Q_{sjr} 1)

ГЛИКОМ КЛЕТОЧНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ СУЩЕСТВЕННО ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ГЛИКОМА МАТЕРИНСКИХ КЛЕТОК

Какие гликаны выявлены в составе микровезикул

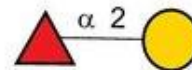
α 2-6-сиалилированные

α 3 и 4-
фукозилированные

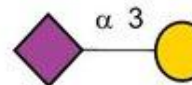


Какие гликаны есть в материнских клетках, но отсутствуют в микровезикулах

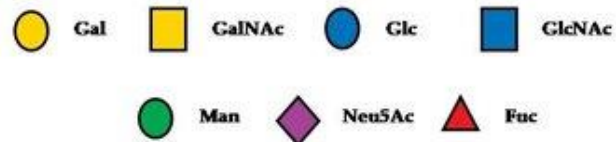
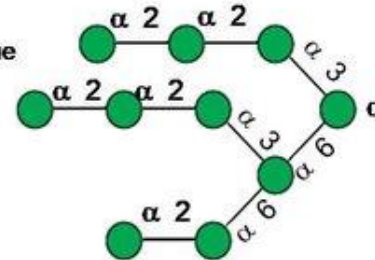
α 2-фукозилированные



α 2-3-сиалилированные



маннозобогатые



International Journal of
Molecular Sciences

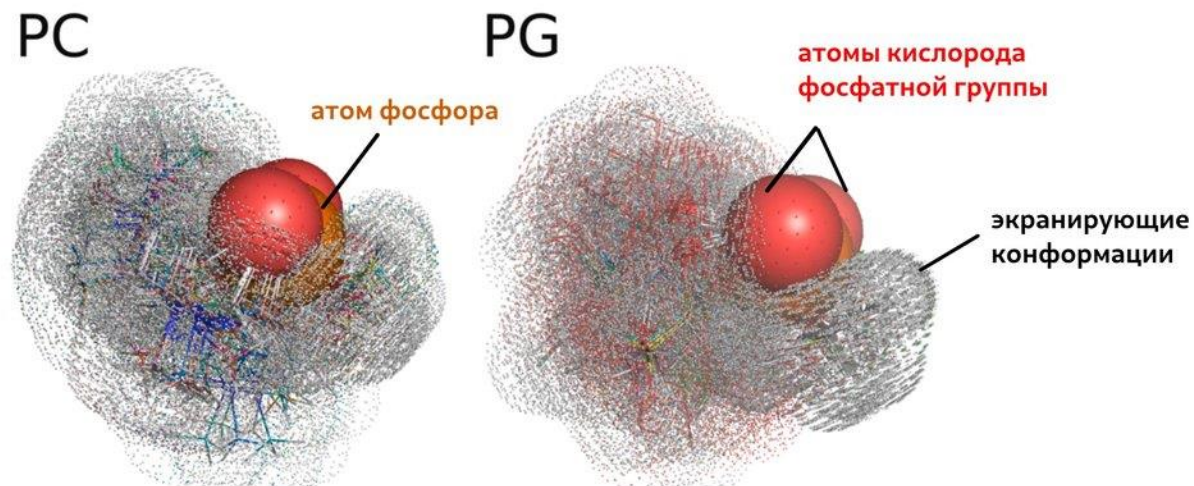
Slivka EV et al. (2024) Surface glycans of microvesicles derived from endothelial cells, as probed using plant lectins. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, $Q_{wos}1$, $SJR=1.179$, $Q_{sjr}1$)

- Микровезикулы (МВ) образуются из плазматической мембраны клетки, поэтому гликом МВ ожидался: 1) идентичным материнской клетке при стохастическом формировании МВ, или 2) измененным при условии формирования МВ из специфических участков мембраны.
- С помощью лектинового эррея показано, что гликом МВ полученных из эндотелиальных клеток, заметно беднее гликома клетки материнской мембраны, в частности, в нем отсутствуют 1,2-фукозилированные и 2,3-сиалилированные гликаны, а также маннозо-богатые цепи.
- Таким образом, реализуется второй сценарий. Эта информация станет ключевой в дальнейшем изучении трафикинга МВ к клеткам крови, опосредованного взаимодействием гликанов МВ с одной стороны, и лектинов клеток-адресатов – с другой.

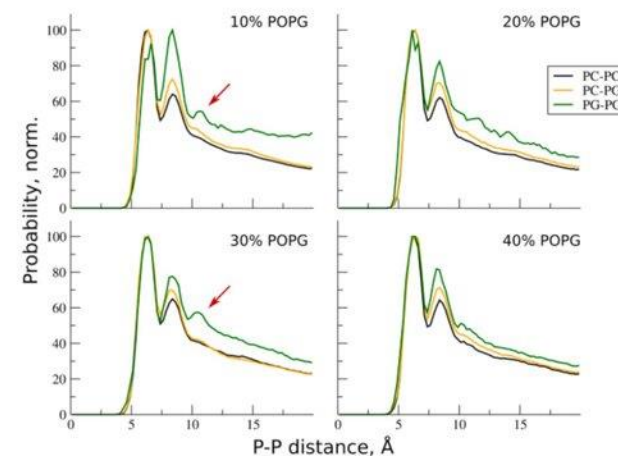
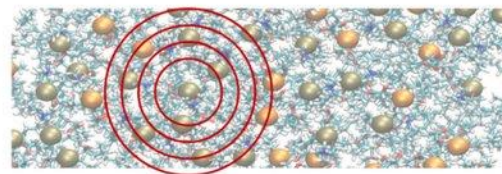
Анионный фосфолипид фосфатидилглицерин – важный компонент биологических мембран и систем доставки лекарств на основе липидов. В его композициях с фосфатидилхолином обнаруживаются нелинейные свойства, которые обычно связывают с сегрегацией этих липидов.

- С помощью комбинации методов флуоресцентной и ИК-спектроскопии с методами квантовой химии и молекулярной динамики нами показано, что нелинейность обусловлена образованием водородных связей между молекулами фосфатидиглицерина.
- Атомы кислорода фосфатной группы последнего менее экранированы, по сравнению с фосфатными кислородами фосфатидилхолина.
- Это явление необходимо учитывать как при исследовании взаимодействий белков с липидными мембранами с помощью молекулярных зондов, так и при разработке липидных формуляций для наномедицины.

Суперпозиция всех конформаций полярных групп фосфатидилхолина (PC), > 110 конформаций, и фосфатидилглицерина (PG), > 180 конформаций:



Молекулярная несмешиваемость PG и PC обусловлена образованием водородных связей между молекулами PG-PG





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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 31	Всего 24	Всего 83 (146,3)	Всего 76,6(149,2)
Ставок 20,1	Q1 11	На человека 2,7 (2,7)	На человека 2,5 (2,6)
Бюджетных ставок 19,1	Q2 1	На бюджетную ставку 4,3 (4,9)	На бюджетную ставку 4 (4,6)
Бюджетных научных ставок 13,3		На бюджетную научную ставку 6,2 (6,8)	На бюджетную научную ставку 5,8 (6,4)



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

ИФ 78,6

Лаборатория химии метаболических путей
И.В. Ямпольский

ИФ 14,6

Лаборатория рационального дизайна химиотерапевтических агентов *З.М. Осипова (Каськова)*

ИФ 84,1

Лаборатория молекулярных основ стрессоустойчивости растений
Т.Ю. Митюшкина

ИФ 94,5

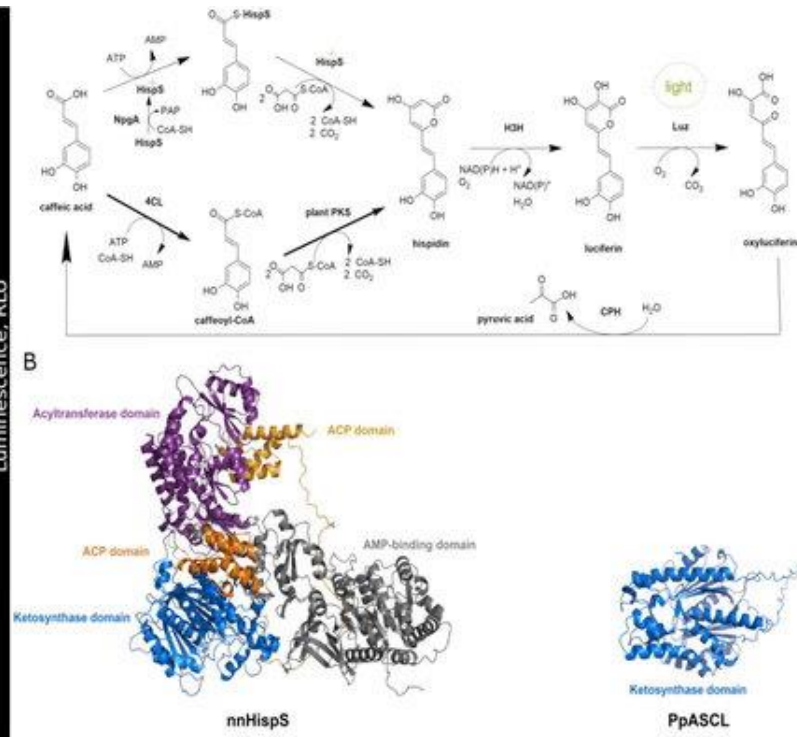
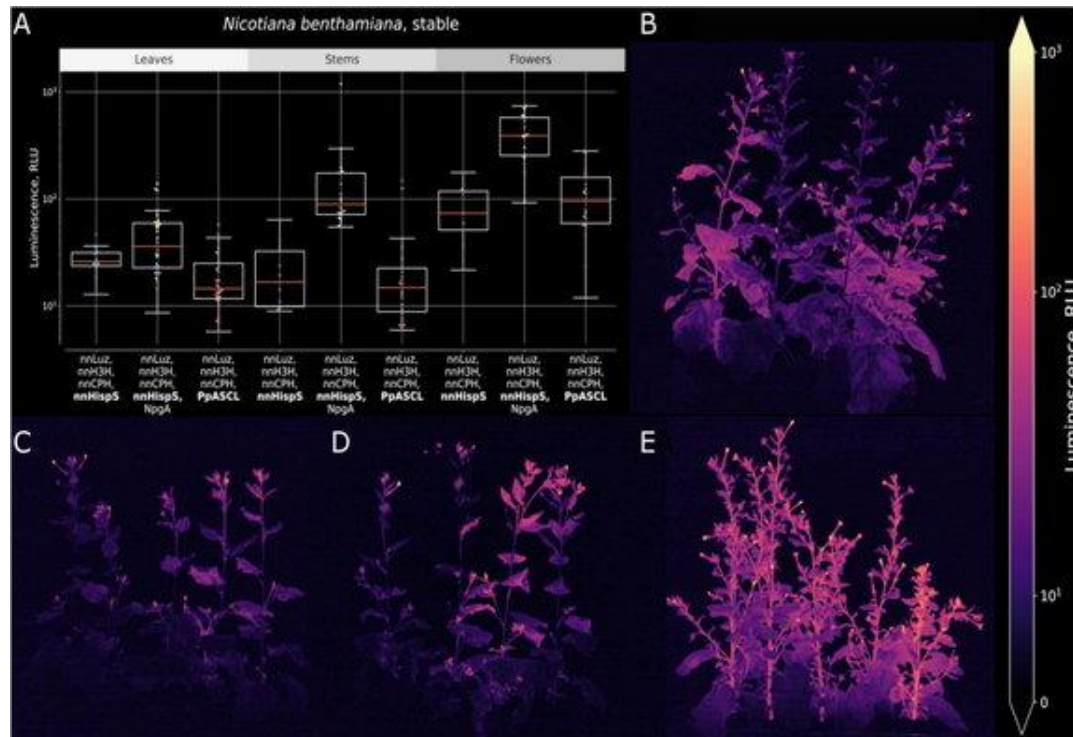
Лаборатория оптического биоимиджинга
А.С. Мишин

ИФ 2,1

Группа биотехнологии растений
Н.С. Захарченко

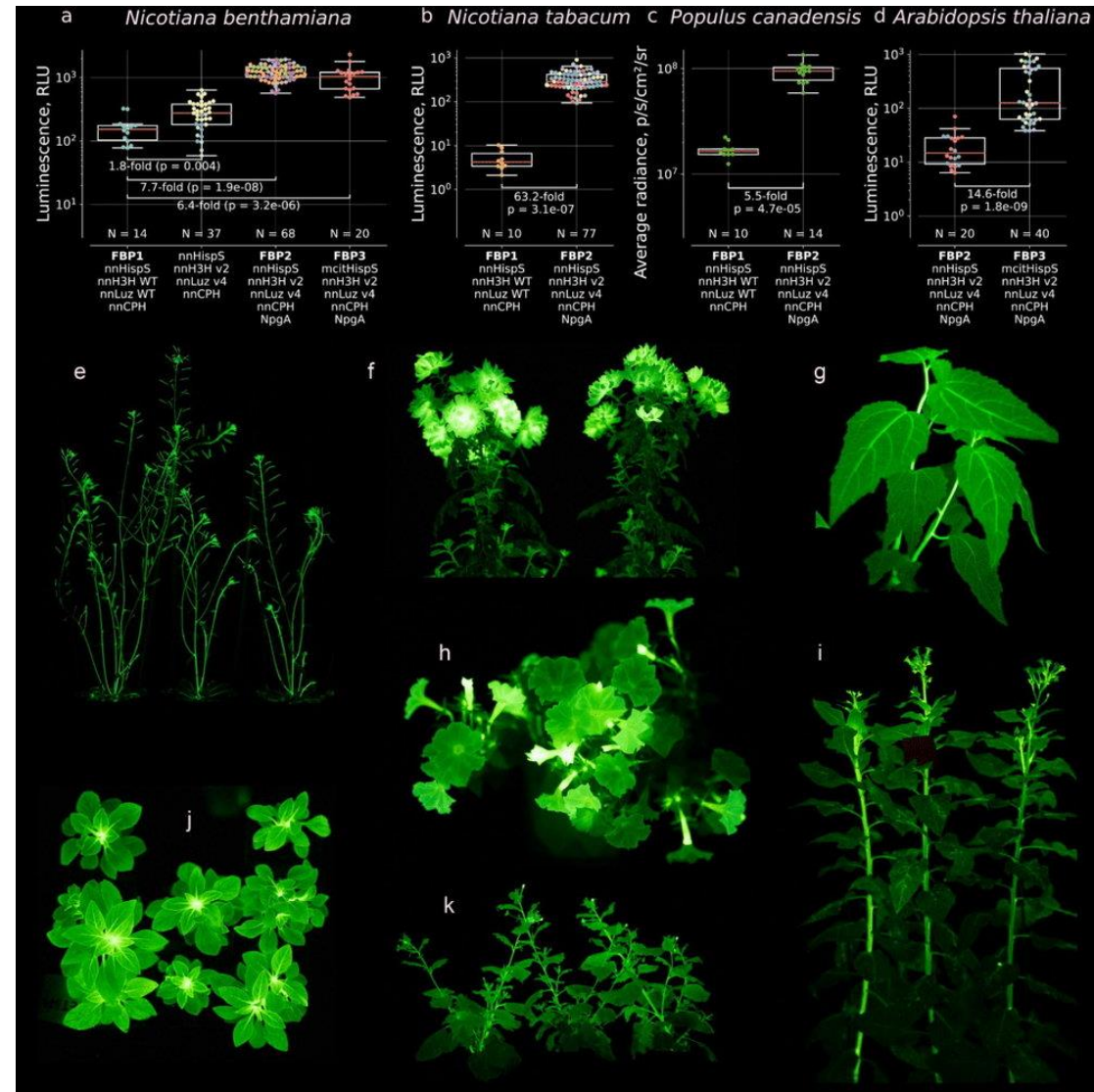


Palkina KA et al. (2024) A hybrid pathway for self-sustained luminescence. *Sci Adv* (IF=11.7, $Q_{wos}1$, $SJR=4.483$, $Q_{sjr}1$)



- Мы выявили альтернативные, более компактные гиспидинсинтазы – поликетидсинтазы III типа, способные катализировать превращение кофейной кислоты в гиспидин – предшественник люциферина грибов. Замена гиспидинсинтазы грибов nnHisP5 на поликетидсинтазы растений позволила компактизировать кодирующую последовательность гиспидинсинтазы примерно в 4 раза и избавила от необходимости внесения дополнительного фермента для ее посттрансляционной модификации.
- Было показано, что такой гибридный путь может обеспечивать автономную биолюминесценцию у дрожжей, млекопитающих и растений. Благодаря более компактным гиспидинсинтазам растений появляются дополнительные методы доставки генов автолюминесценции с помощью вирусных векторов.

- Открытие метаболического пути биолюминесценции у гриба *Neonothopanus nambi* позволило создать эукариоты с автономной биолюминесценцией. Однако яркость люминесценции в гетерологических системах была ограничена работой нативных ферментов.
- Нами была проведена оптимизация метаболического пути, которая позволила повысить яркость биолюминесценции на 1-2 порядка у растений, дрожжей, млекопитающих.



СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 59	Всего 23	Всего 117,3 (146,3)	Всего 156,7 (149,2)
Ставок 44,2	Q1 13	На человека 2 (2,7)	На человека 2,7 (2,6)
Бюджетных ставок 44,1	Q2 2	На бюджетную ставку 2,7 (4,9)	На бюджетную ставку 3,6 (4,6)
Бюджетных научных ставок 26,65		На бюджетную научную ставку 4,4 (6,8)	На бюджетную научную ставку 5,9 (6,4)



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

ИФ 39,6

- Лаборатория молекулярной биофизики
В.А. Олейников

ИФ 41,1

- Лаборатория полимеров для биологии
А.Н. Генералова

ИФ 5,5

- Лаборатория биомедицинских материалов
Е.А. Марквичева

ИФ 24

- Лаборатория иммунохимии
А.Ф. Бровко

ИФ 1,1

- Группа молекулярной экологии
О.Е. Трубецкая

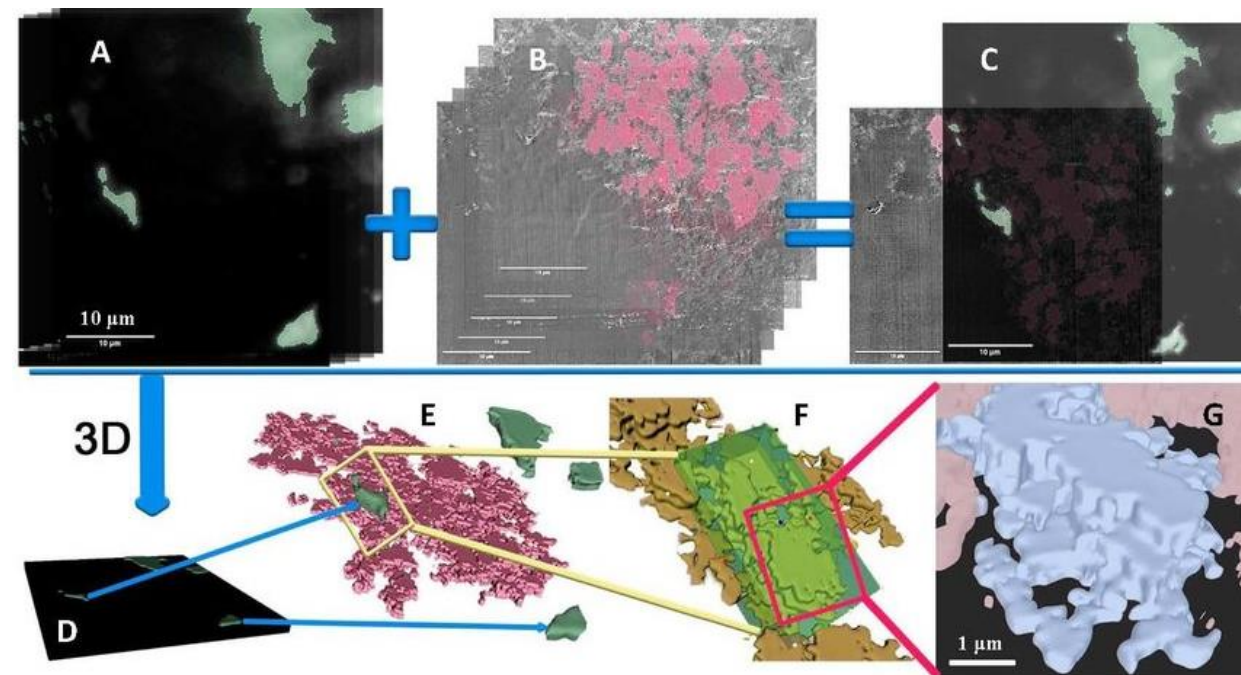
ВЫЯВЛЕНЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ДОСТОВЕРНО ОПРЕДЕЛЯТЬ СОСТОЯНИЕ АСТРОЦИТОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

- С использованием оптико-зондовой нанотомографии разработан метод реконструкции 3-D изображений астроцитов с высоким разрешением в норме и при патологии.
- Выявлены морфологические параметры, демонстрирующие статистически достоверные различия: отношения площади поверхности астроцитов к объему и их фрактальная размерность. Оба параметра достоверно больше для образцов, полученных в модели болезни Альцгеймера на досимптоматической стадии (норма), что свидетельствует о большей сложности поверхности и развитости ветвления отростков астроцитов по сравнению с болезнью Альцгеймера на симптоматической стадии (патология).
- Совокупность данных параметров можно использовать в качестве критерия оценки патологических изменений отростков астроцитов в модели болезни Альцгеймера.
- Необходимо подчеркнуть уникальность метода: оценка трехмерных морфологических параметров астроцитов стандартными методами конфокальной микроскопии, ограниченными дифракционным пределом, не позволяет получить статистически достоверных различий.

RUSSIAN JOURNAL
OF BIOORGANIC
CHEMISTRY

DOKLADY
BIOLOGICAL SCIENCES

Acta Naturae



Верхний ряд: стопки 2D изображений, флуоресцентные (A), ACM (B), совмещенные (C)
Нижний ряд: реконструированные 3D изображения – совмещенное (D), последовательное выделение отдельного астроцита (E-G)

- Mochalov KE et al. (2024) Development of the contrasting fluorescence immunostaining technique for 3D imaging of astrocyte ultramorphology. *Russ. J. Bioorganic Chem.* ($IF=1.1$, $Q_{wos}4$, $SJR=0.224$, $Q_{sjr}4$)
- Agapova OI et al. (2024) Identification of ultrastructural details of the astrocyte process system in nervous tissue of the brain using correlative scanning probe and transmission electron microscopy. *Dokl Biol Sci* ($IF=0$, $Q_{wos}0$, $SJR=0.223$, $Q_{sjr}3$)
- Mochalov KE et al. (2024) Ultrastructural 3D microscopy for biomedicine: Principles, applications, and perspectives. *Acta Naturae* ($IF=2$, $Q_{wos}4$, $SJR=0.546$, $Q_{sjr}2$)

- Разработаны молекулярные модели органических наночастиц с гидрофобным ядром из липидов и гидрофильной оболочкой из спейсеров, модифицированных биотином или циклодекстрином.
- Выявлены эффекты плотности оболочки и лигандов, определены оптимальные условия презентации функциональной части на поверхности наночастиц, то важно при создании наносистем таргетной доставки.
- Получены топографические карты поверхности наночастиц, приводящие к более глубокому пониманию процесса образования биомолекулярной короны.
- Полученные выводы подтверждены экспериментальными данными, такими как атомно-силовая микроскопия, динамическое рассеяние света, малоугловое рентгеновское рассеяние.

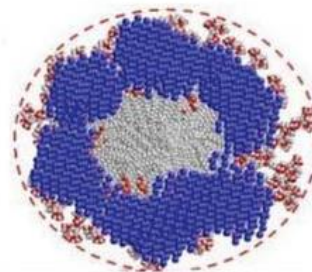
Сечение наночастицы по результатам моделирования



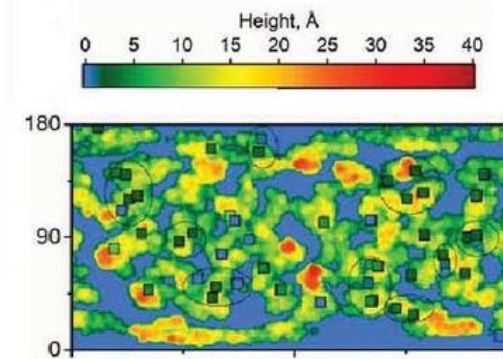
Структура наночастицы по данным МУРР



Совмещение теории и эксперимента



Карта топографии поверхности наночастицы

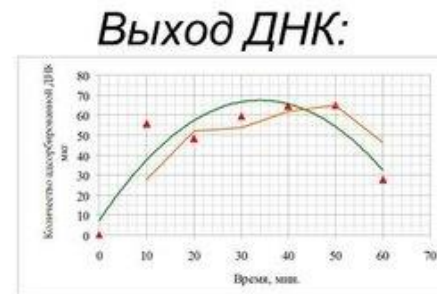
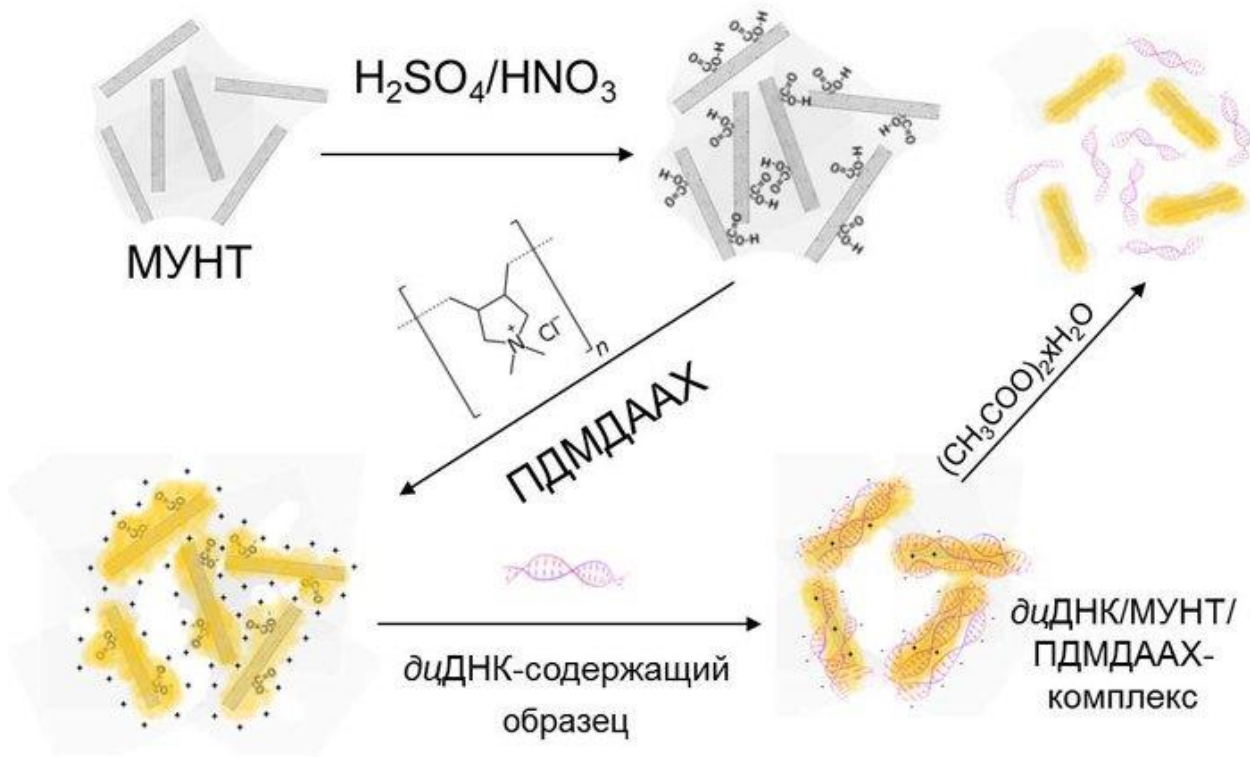


Квадратами обозначены положения терминальных молекул (в данной модели – биотин)

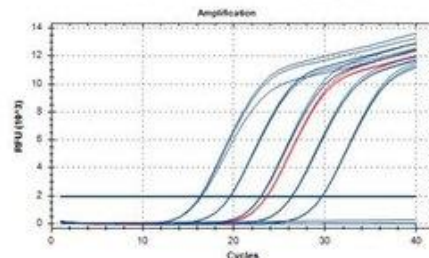
На рисунке слева сопоставление данных моделирования и результатов малоуглового рентгеновского рассеяния. Справа – топография поверхности наночастиц, выделены фрагменты, презентирющие функциональные группы. Результаты позволяют оценить не только статические свойства наночастиц (толщина оболочки, неоднородность покрытия) но и динамические параметры в физиологических условиях.

- Dimitreva VA et al. (2024) Study of self-assembly of cyclodextrin conjugates with phospholipid by molecular dynamics method. *PHYS ATOM NUCL+* ($IF=0.3$, $Q_{wos}4$, $SJR=0.192$, $Q_{sjr}4$)
- Vaskan I et al. (2024) Effect of ligand and shell densities on the surface structure of core-shell nanoparticles self-assembled from function-spacer-lipid constructs. *Biomater Sci* ($IF=5.8$, $Q_{wos}1$, $SJR=1.206$, $Q_{sjr}1$)
- Vaskan IS et al. (2023) Assessment of core-shell nanoparticles surface structure heterogeneity by SAXS contrast variation and ab initio modeling. *Colloids Surf B Biointerfaces* ($IF=5.4$, $Q_{wos}1$, $SJR=0.91$, $Q_{sjr}1$)

ПОЛИМЕР-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МАГНИТНЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТРУБКИ ДЛЯ ОБРАТИМОЙ СОРБЦИИ ДНК



UV-vis: ~ 69%



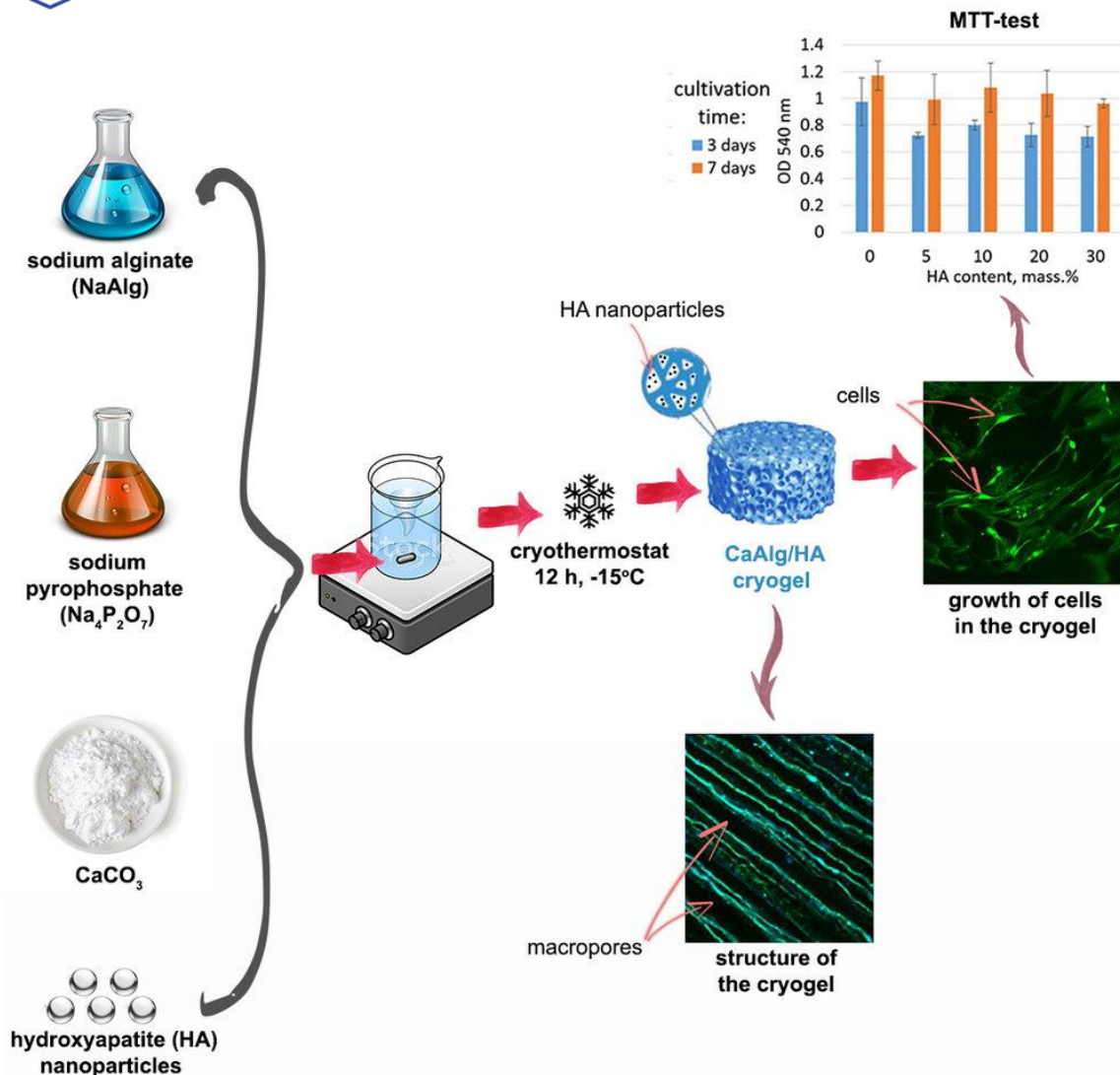
ПЦР: ~ 67%

- Предложен способ модификации магнитных многослойных углеродных нанотрубок (МУНТ) поликатионами. Разработанные материалы обратимо удерживают ДНК, чистота и количественный выход десорбированной ДНК обеспечивают эффективный ПЦР-анализ.
- Полученные на основе российских МУНТ сорбенты перспективны в качестве альтернативы коммерческим магнитным частицам, например, в криминалистике для сохранения и архивирования генетического материала.

Journal of
BIOTECHNOLOGY

Rezvantseva YV et al. (2024) Sorption properties of pristine and functionalized magnetic carbon nanotubes in relation to double-stranded DNA. *J Biotechnol* (IF=4.1, $Q_{wos}=2$, $SJR=0.741$, $Q_{sjr}=2$)

ЗАГРУЖЕННЫЕ ГИДРОКСИАПАТИТОМ МАКРОПОРИСТЫЕ ГИДРОГЕЛИ : ПОЛУЧЕНИЕ, ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ *IN VITRO*



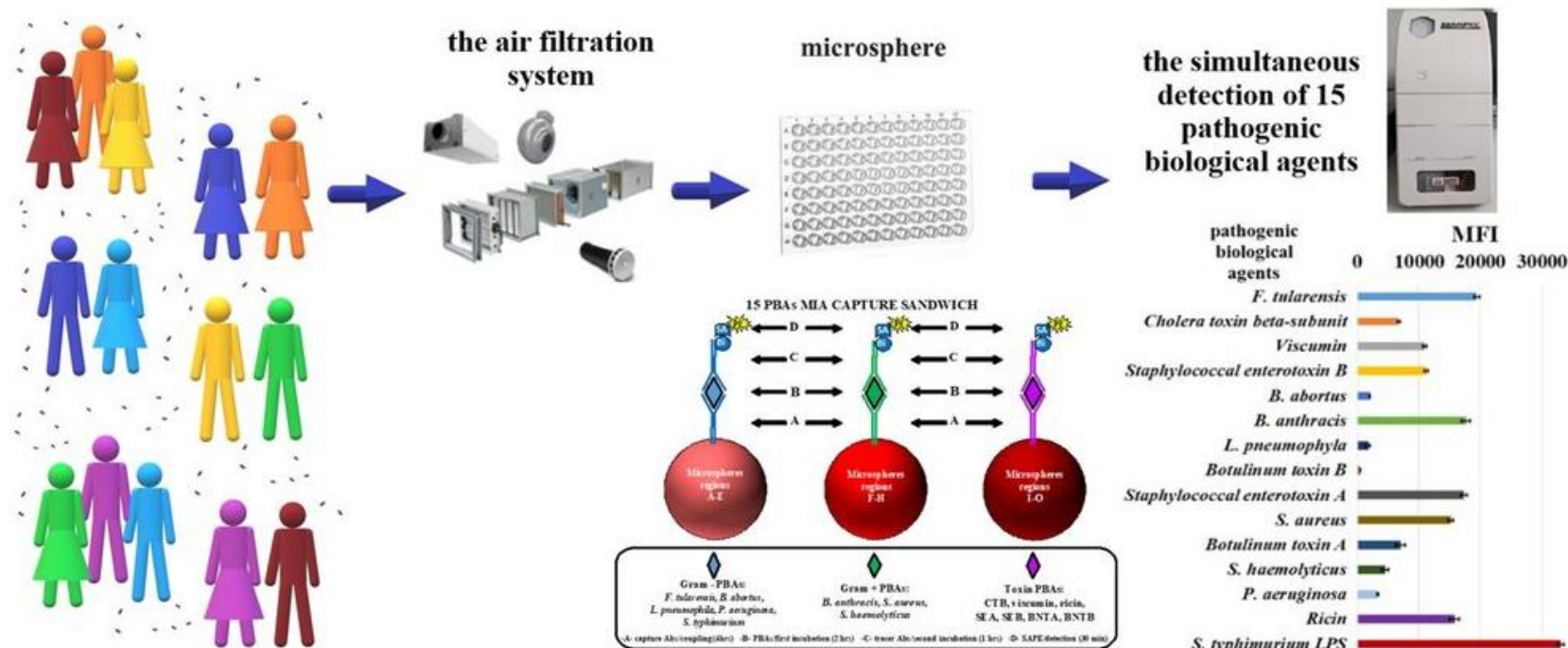
- Макропористые Са-альгинатные гидрогели, загруженные наночастицами гидроксиапатита, были получены из замороженных водных растворов и охарактеризованы.
- Были изучены набухаемость и механические свойства (модуль Юнга) гидрогелей в зависимости от содержания гидроксиапатита (5–30 масс %).
- Локализацию клеток в макропорах гидрогелей, а также их поведение (адгезия, распластывание) изучали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, а рост и пролиферацию мышечных фибробластов (L929) количественно оценивали с помощью МТТ-теста после длительного культивирования в течение 7 дней.
- Макропористые Са-альгинатные гидрогели, содержащие наночастицы гидроксиапатита, являются перспективными матриксами для тканевой инженерии.

Biopolymers

Drozdova M et al. (2024) Hydroxyapatite-loaded macroporous calcium alginate hydrogels: Preparation, characterization, and in vitro evaluation. *Biopolymers* (IF=3.2, Q_{wos} 2, SJR =0.581, Q_{sjr} 2)

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА НА ОСНОВЕ МИКРОСФЕР ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ОБНАРУЖЕНИЯ ПЯТНАДЦАТИ ПАТОГЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

- В этом исследовании был разработан мультиплексный сэндвич-иммуноферментный анализ (MIA) на основе микросфер для одновременного обнаружения пятнадцати растительных и бактериальных (грамположительных и грамотрицательных) патогенных биологических агентов (ПБА).
- Это исследование включало разработку: детектирующих «сэндвич»-пар моноклональных антител; аналитического протокола; оценку специфичности и чувствительности детекции.
- Были оценены рабочий диапазон, линейность, точность и пределы обнаружения разработанного анализа.
- ЛЛОК (нижний предел количественного определения) мультиплексного анализа составил около 10^4 – 10^5 КОЕ/мл для бактерий и 0,4–6,6 нг/мл для антигенов. Анализ можно использовать для одновременного обнаружения 15 ПБА, включая *Francisella tularensis*, *Brucella abortus*, *Bacillus anthracis*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhimurium*, а также бета-субъединицу холерного токсина, вискумин, рицин, стафилококковые энтеротоксины А и В и ботулинические токсины А и В.



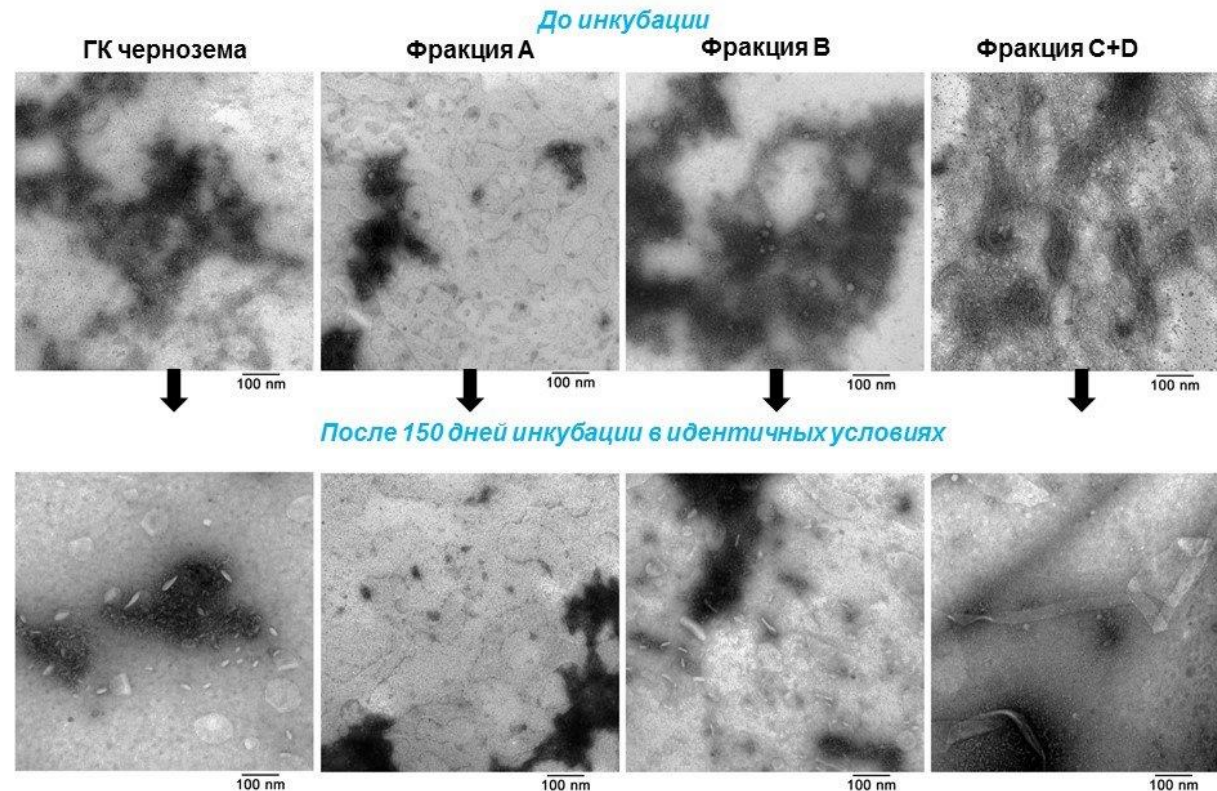
ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА ВРЕМЕНИ НА ПУТИ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИРОДНЫХ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ: ФОРМИРОВАНИЕ ВЕЗИКУЛЯРНЫХ ИЛИ ПЛОСКИХ ЛЕНТОЧНЫХ ПЛАСТИНЧАТЫХ НАНО- ИЛИ МИКРОСТРУКТУР

Настоящее исследование посвящено изучению структуры и функции гуминовых веществ (ГВ), которые являются практически неисчерпаемым и недорогим природным источником наноматериалов – углеродных точек, имеющих целый ряд преимуществ по сравнению с квантовыми точками для их применения в медицине.

- С помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с негативным контрастированием препаратов уранилацетом была впервые исследована временная динамика формирования нано- и микроструктур почвенных ГВ в зависимости от химического состава препаратов.
- Впервые обнаружено, что везикулоподобные наноструктуры ГВ, формируются с течением времени и при определенном соотношении ароматических и алифатических низкомолекулярных компонентов. В случае избытка ароматических соединений в растворе ГВ, образуются микроструктуры типа ленточных или пластинчатых агрегатов.
- Обнаруженные закономерности впервые визуально демонстрируют формирование супрамолекулярных нано- и микрокомплексов природных ГВ.

- Trubetskaya OE et al. (2024) Electron microscopy of stable electrophoretic fractions of natural humic acids as a key to the understanding of their structural organization. *Russ. J. Bioorganic Chem.* (IF=1.1, Q_{wos} 4, SJR =0.224, Q_{sjr} 4)
- Trubetskaya OE et al. (2023) Transmission electron microscopy of electrophoretic humic acids fractions obtained by coupling size exclusion chromatography-polyacrylamide gel electrophoresis: The next step to understanding structural organization of soil humic matter. *Microchem J* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =0.742, Q_{sjr} 1)

ПЭМ-изображения образцов ГК и их электрофоретических фракций, полученных методом ЭХ-ЭПАГ



СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 55	Всего 26	Всего 90,2 (146,3)	Всего 97 (149,2)
Ставок 32,9	Q1 10	На человека 1,6 (2,7)	На человека 1,8 (2,6)
Бюджетных ставок 32,2	Q2 6	На бюджетную ставку 2,8 (4,9)	На бюджетную ставку 3 (4,6)
Бюджетных научных ставок 24,5		На бюджетную научную ставку 3,7 (6,8)	На бюджетную научную ставку 4 (6,4)



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

ИФ 80,5

- Лаборатория методов иммуносеквенирования
Д.М. Чудаков

ИФ 45,9

- Лаборатория сравнительной и функциональной геномики
Ю.Б. Лебедев

ИФ 31,8

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

ИФ 24,1

- Группа алгоритмов иммуносеквенирования
М.А. Шугай

Предсказание специфичности Т-клеточных рецепторов *in silico* является одной из важнейших задач современной биоинформатики.

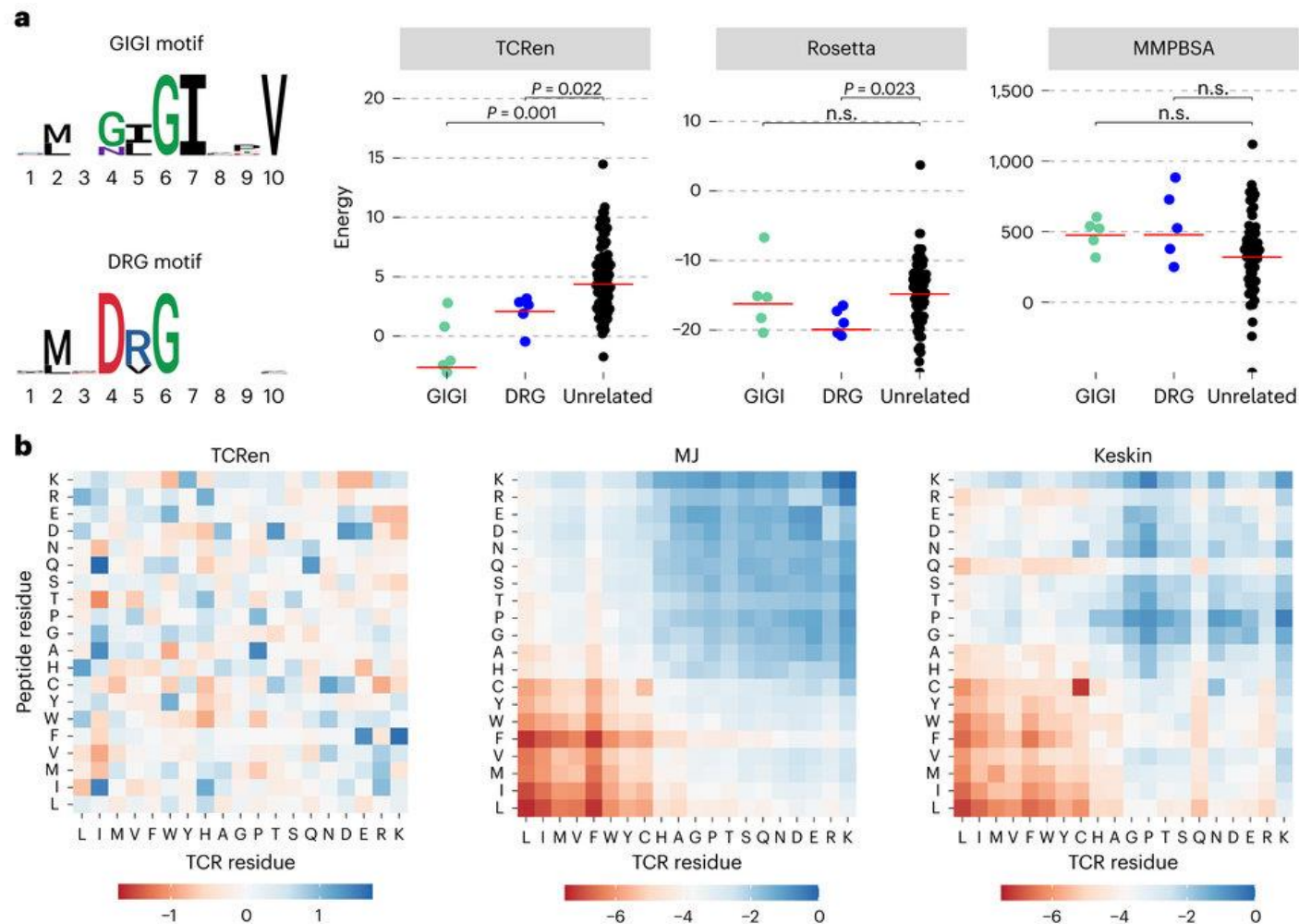
Пайплайн TCRen включает:

- Моделирование структуры TCR–pMHC для данного MHC.
- Извлечение карты контактов остатков TCR–пептид.
- Карта контактов используется для ранжирования всех потенциальных эпитопов на основе оценки взаимодействия с целевым TCR. Оценка выполняется с использованием энергетического потенциала, полученного из статистики предпочтений контактов TCR–пептид в известных кристаллических структурах.

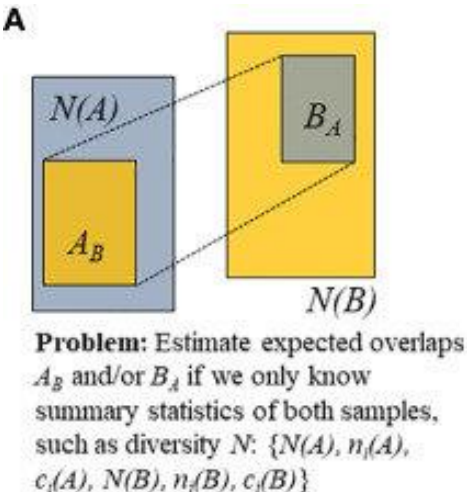
TCRen обладает высокой эффективностью в различении распознаваемых пептидов и может существенно облегчить идентификацию распознаваемых опухолевых неоантигенов.

nature
computational
science

Karnaukhov VK et al. (2024) Structure-based prediction of T cell receptor recognition of unseen epitopes using TCRen. *NAT COMPUT SCI* ($IF=12$, $Q_{wos}=1$, $SJR=2.797$, $Q_{sjr}=1$)

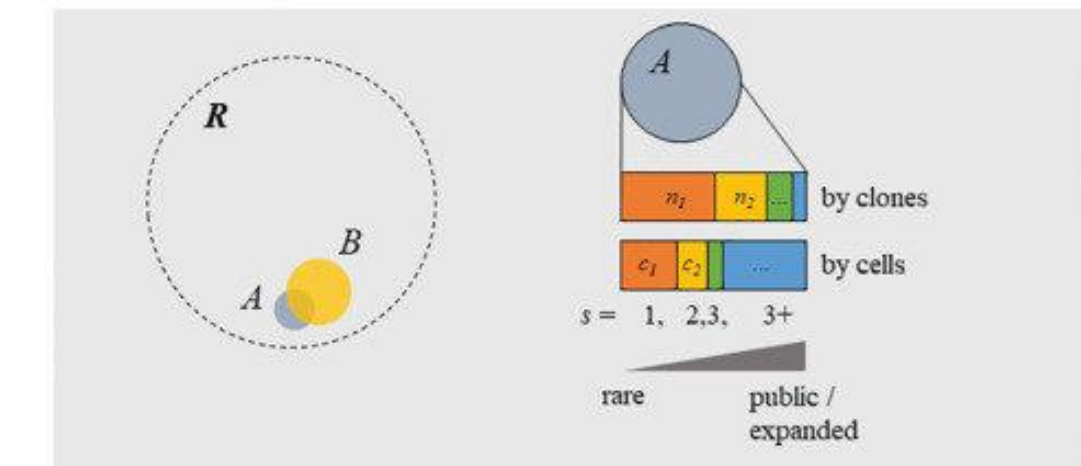
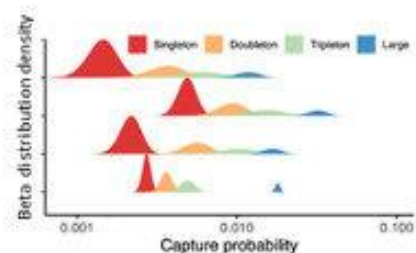


МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ДИНАМИКИ РЕПЕРТУАРА Т-ЛИМФОЦИТОВ



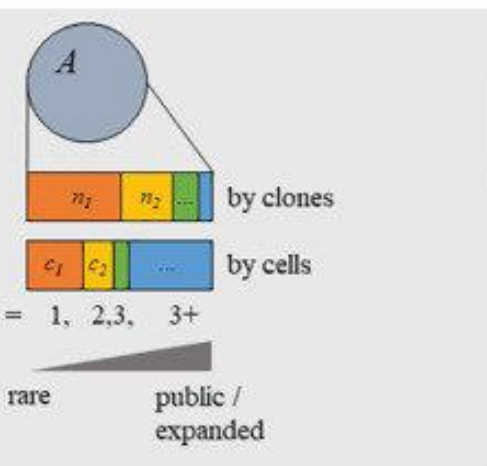
B

Observation: Clones of size s have a well-defined probabilities to be captured in the following sample that increase exponentially with s :



where P is the fraction of clones from A captured in B .
Condition/clone grouping effects are tested by introducing factor G

$$\log P \sim s + N + G$$



Долговременный мониторинг клонального репертуара Т-лимфоцитов может дать ценную информацию об изменениях иммуностатуса онкопациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или здоровых доноров после вакцинации.

- В этой работе мы предлагаем новый биоинформатический метод количественной оценки динамики репертуара Т-лимфоцитов на основе данных секвенирования Т-клеточных рецепторов (ТКР).
- Информативность метода продемонстрирована на примерах:
 - изучения стабильности репертуара ТКР у здоровых доноров,
 - количественной оценки эффекта инфузии донорских лимфоцитов и судьбы различных субпопуляций Т-клеток у пациентов с ТГСК и
 - определения экспансии патоген-специфических клонов у вакцинированных лиц.

frontiers
in Immunology

Pavlova AV et al. (2024) Detecting T-cell clonal expansions and quantifying clone survival using deep profiling of immune repertoires. *Front Immunol* (IF=5.7, $Q_{wos}1$, $SJR=1.868$, $Q_{sjr}1$)

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 48	Всего 22	Всего 102,4 (146,3)	Всего 112,9 (149,2)
Ставок 14,45	Q1 15	На человека 2,1 (2,7)	На человека 2,4 (2,6)
Бюджетных ставок 14,35	Q2 2	На бюджетную ставку 7,1 (4,9)	На бюджетную ставку 7,9 (4,6)
Бюджетных научных ставок 7,25		На бюджетную научную ставку 14,1 (6,8)	На бюджетную научную ставку 15,6 (6,4)



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

ИФ 123,5

Лаборатория молекулярной онкологии
О.А. Донцова

ИФ 52,5

Лаборатория молекулярного дизайна и синтеза
В.А. Коршун

ИФ 44,8

Лаборатория молекулярной вирусологии
Ю.П. Рубцов

ИФ 39,5

Лаборатория мембранных и биоэнергетических систем
М.И. Шахпаронов

ИФ 90,5

Лаборатория биоинформационных методов комбинаторной химии
Д.Е. Андреев

ИФ 22

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

ИФ 0

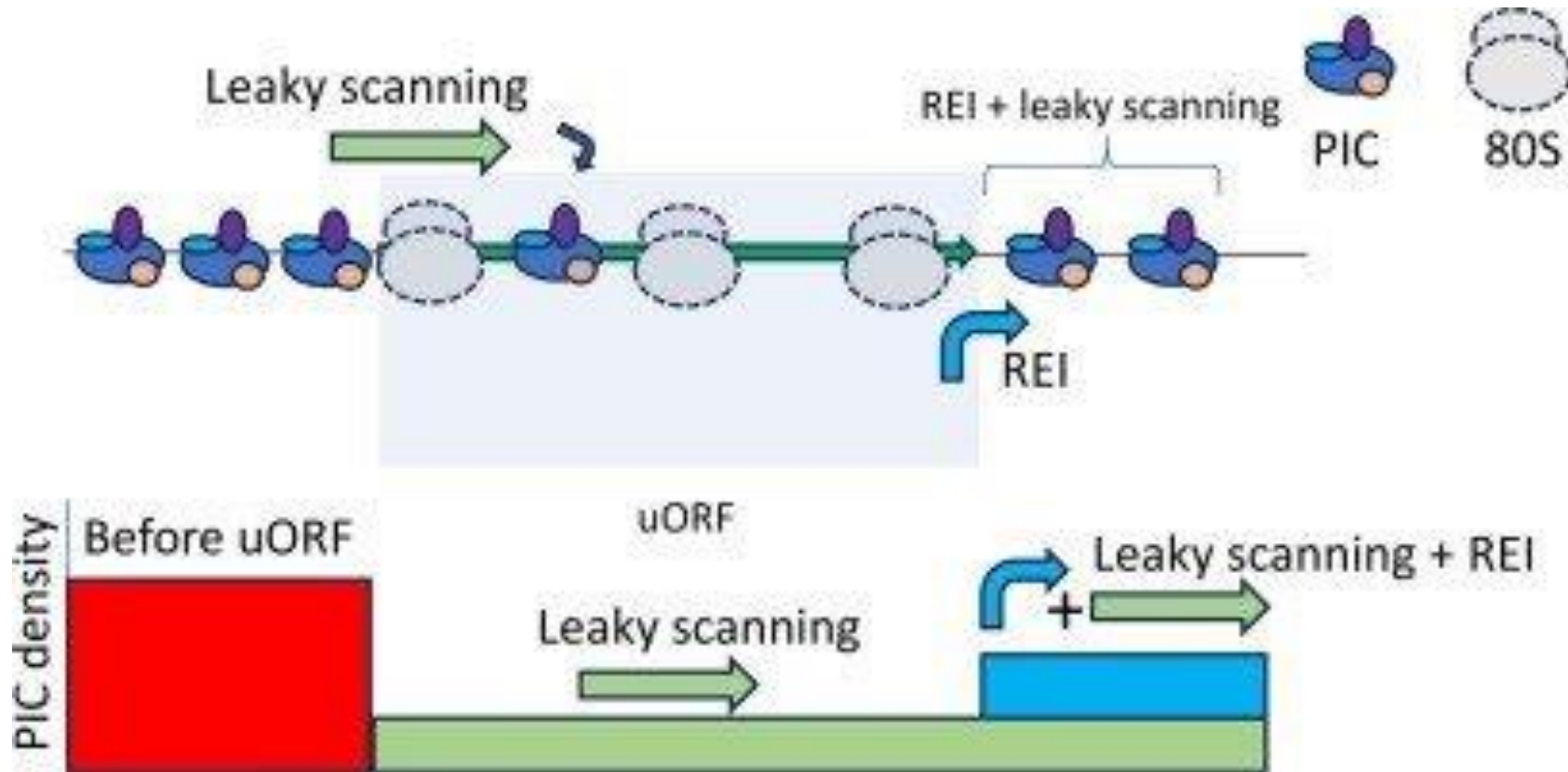
Группа технологии редактирования геномов
О.С. Мушарова

ИФ 25,4

Группа химии природных соединений
А.А. Михайлов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСТ ПОСАДКИ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОЗВОЛЯЕТ ОТЛИЧИТЬ ПРОСКАЛЫВАЮЩЕЕ СКАНИРОВАНИЕ ОТ РЕ-ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ МАТРИЦ, КОНТРОЛИРУЕМЫХ РАСПОЛОЖЕННЫМИ В 5'UTR РАМКАМИ СЧИТЫВАНИЯ

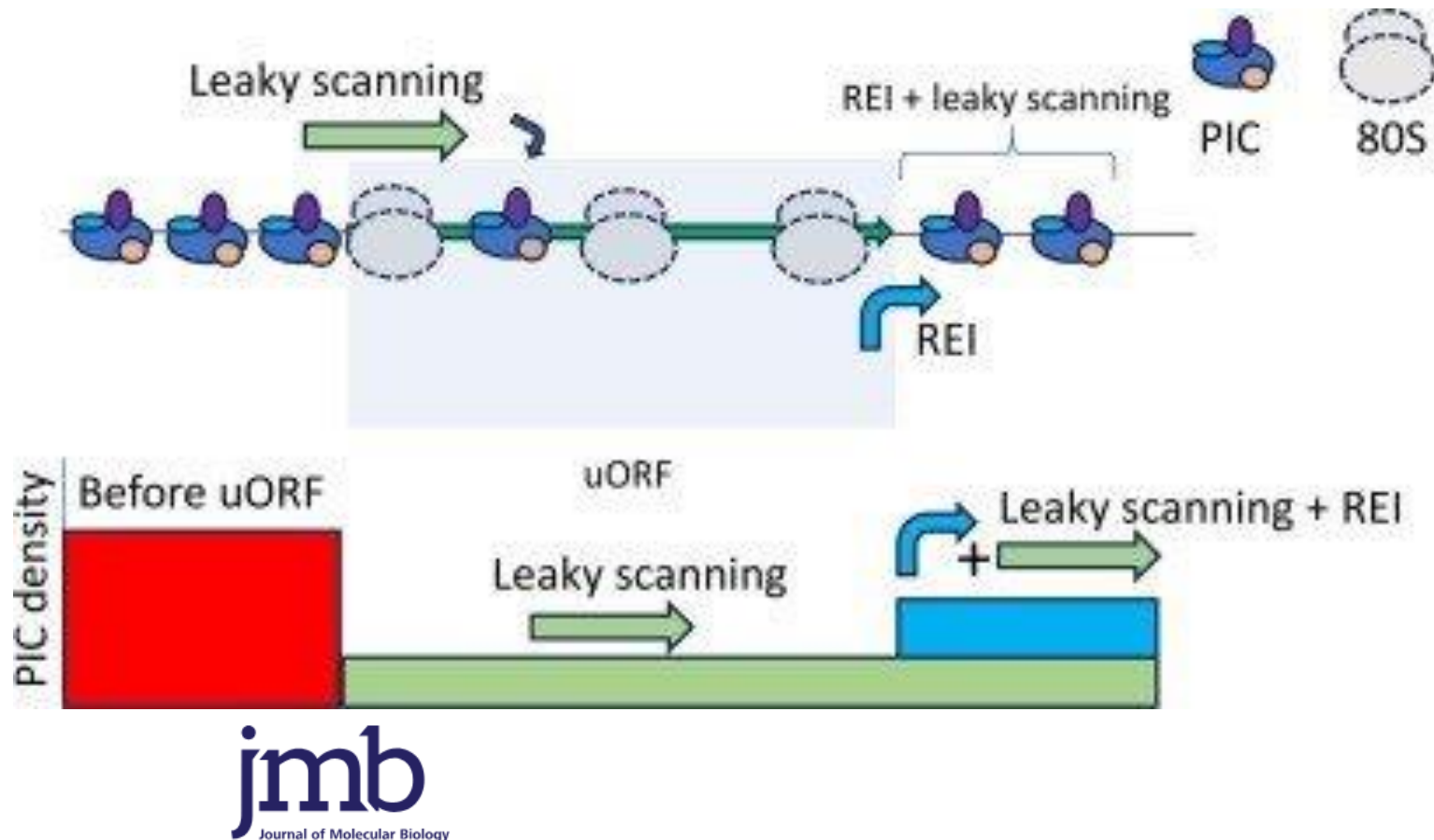
- Разработан биоинформатический подход для изучения регуляции трансляции с помощью коротких открытых рамок считывания (кОРС) в 5'НТО мРНК млекопитающих.
- Показано, что анализ данных рибосомного профилирования сканирующих комплексов (TCP-seq) позволяет установить вклад проскальзывающего сканирования и реинициации в кОРС-опосредованную регуляцию трансляции.
- Разработанный подход может быть использован для изучения трансляции и поиска новых протеоформ у человека.



Короткие открытые рамки считывания в 5'нетранслируемых областях мРНК млекопитающих являются наиболее распространенными элементами, регулирующими белковый синтез. Однако механизмы регуляции трансляции с помощью таких элементов остаются невыясненными.

- Нами разработан биоинформатический подход для изучения регуляции трансляции с помощью коротких открытых рамок считывания (кОРС) в 5'НТО мРНК млекопитающих.
- Показано, что анализ данных рибосомного профилирования сканирующих комплексов (TCP-seq) позволяет установить вклад проскальзывающего сканирования и реинициации в кОРС-опосредованную регуляцию трансляции.
- Разработанный подход может быть использован для изучения трансляции и поиска новых протеоформ у человека.

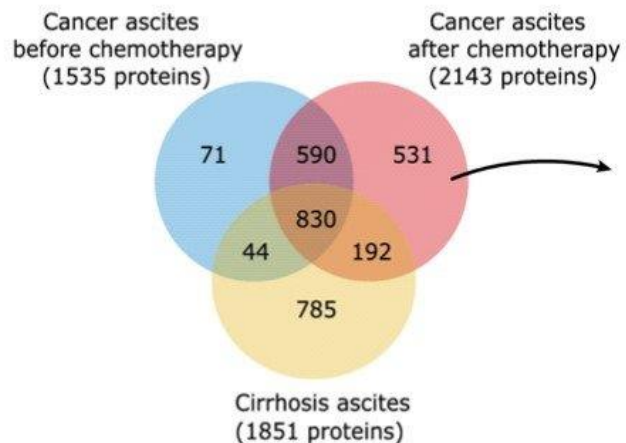
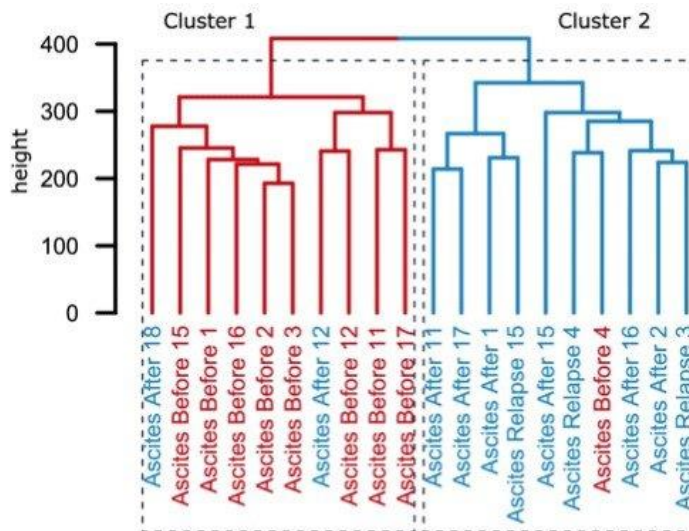
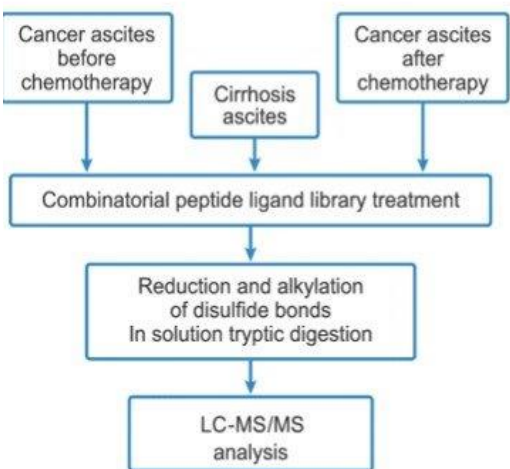
На рисунке показано схематическое описание предложенного биоинформатического подхода. Для индивидуальной кОРС оценивается интенсивность сигнала от сканирующих рибосом перед, внутри и после кОРС, в результате чего можно оценить вклад проскальзывающего сканирования и реинициации в регуляцию трансляции.



jmb
Journal of Molecular Biology

Andreev DE et al. (2024) Translation complex profile sequencing allows discrimination of leaky scanning and reinitiation in upstream open reading frame-controlled translation. *J Mol Biol* (IF=4.7, Q_{wos} 1, SJR=2.212, Q_{sjr} 1)

ИНДУЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЕЙ СЕКРЕЦИЯ КОМПОНЕНТОВ СПЛАЙСОСМЫ ИНДУЦИРУЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ИХ ВЫЖИВАНИЮ



Pathway name	Proteins number	FDR
Spliceosome	20	6.88E-09
RNA transport	17	1.47E-05
Endocytosis	18	5.50E-04
Ribosome	12	2.10E-03
Aminoacyl-tRNA biosynthesis	6	2.60E-02

Рак яичников часто устойчив к традиционным методам лечения, снижая их эффективность.

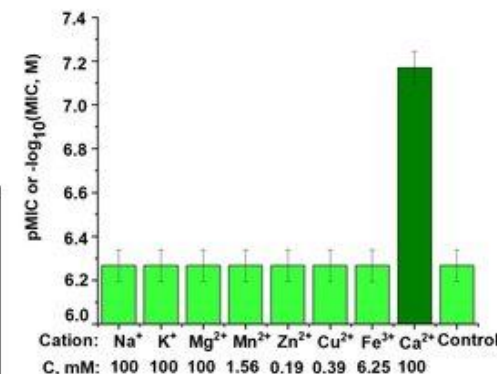
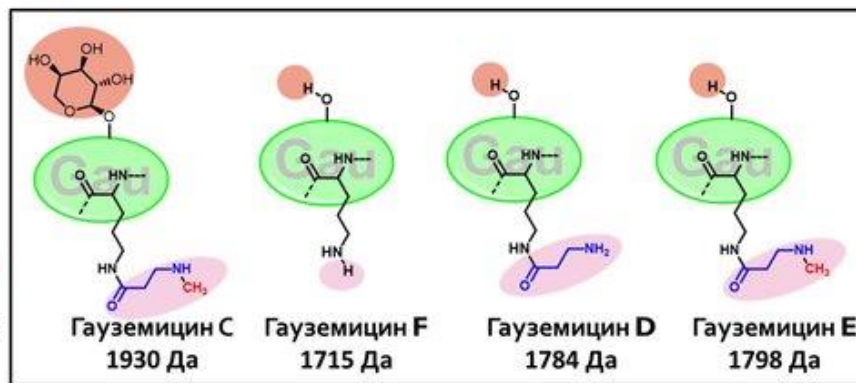
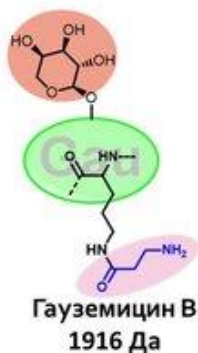
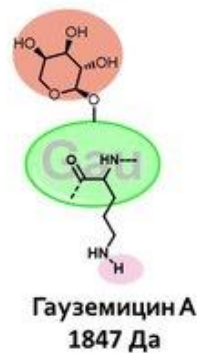
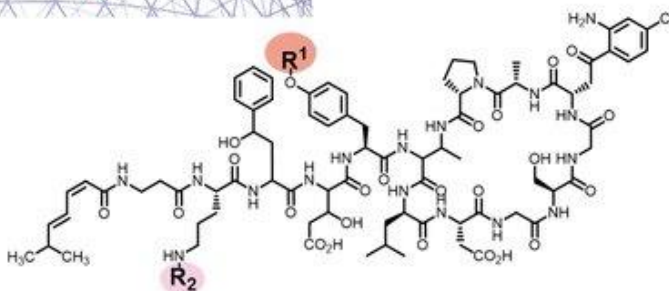
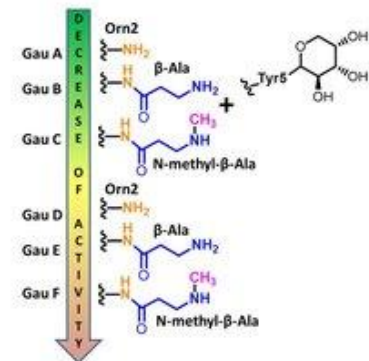
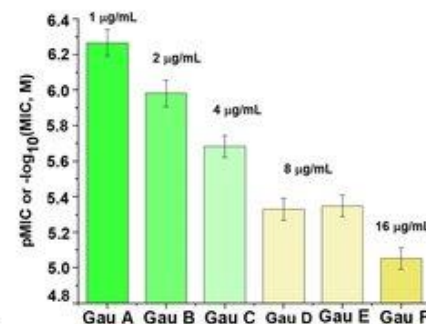
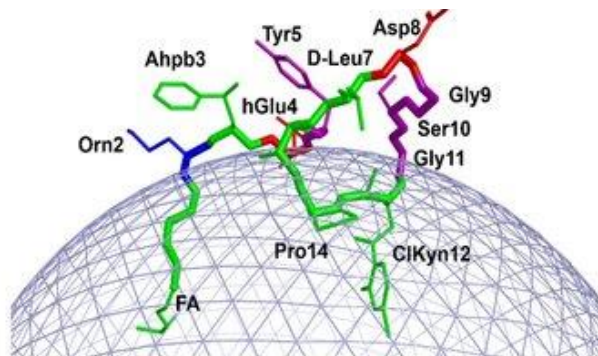
- В данной работе показано, что молекулы, секретируемые клетками рака яичников после терапии, способствуют устойчивости к цисплатину и усиливают восстановление повреждений ДНК в раковых клетках-реципиентах.
- Обнаружено, что *ex vivo* и *in vitro* клетки рака яичников при обработке химиопрепаратами секретируют широкий спектр белков и нуклеиновых кислот, в котором много компонентов сплайсосом, которые вносят существенный вклад в фенотипические эффекты, которые эти секреты оказывают на клетки.
- Так, сплайсосомальные белки SNU13 и SYNCRIP способствуют устойчивости к терапии, а экзогенные мяРНК U12 и U6atac стимулируют рост опухоли.
- Эти результаты демонстрируют, что внеклеточная сигнализация может быть ключевым фактором, способствующим возникновению резистентности рака яичников к терапии.



Shender VO et al. (2024) Therapy-induced secretion of spliceosomal components mediates pro-survival crosstalk between ovarian cancer cells. *Nat Commun* (IF=14.7, $Q_{wos}1$, $SJR=4.887$, $Q_{sjr}1$)

ГАУЗЕМИЦИНЫ C,D,E,F: СТРУКТУРА, СПЕКТР АКТИВНОСТИ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Установлено строение минорных компонентов пептидного антибиотического комплекса гауземицина, гауземицинов C,D,E,F, и исследован спектр и механизм их антибиотической активности.
- Соединения проявляют выраженную зависимость от концентрации ионов кальция.
- Алкилирование боковой группы орнитина и дегликозилирование приводят к снижению антимикробной активности.
- Исследование взаимодействия с модельными мембранами выявило стабилизацию конформации молекулы в липидном бислое.



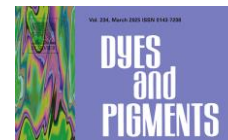
Kravchenko TV et al. (2024) Gausemycin antibiotic family acts via Ca²⁺-dependent membrane targeting. *J. Nat. Prod.* (IF=3.3, $Q_{wos}1$, $SJR=0.802$, $Q_{sif}1$)

Лаб. молекулярного дизайна и синтеза (Коршун В.А.). Лаб. химии протеолитических ферментов (И.В. Смирнов)
Лаб. антибиотикорезистентности (С.С. Терехов). Лаб. структурной биологии ионных каналов (З.О. Шенкарёв).
Лаб. лиганд-рецепторных взаимодействий (И.Е. Кашеверов). Лаб. молекулярной онкологии (О.А. Донцова).
Группа молекулярных инструментов для исследования живых систем (А.В. Аралов)

ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ КРАСИТЕЛЕЙ BODIPY В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ

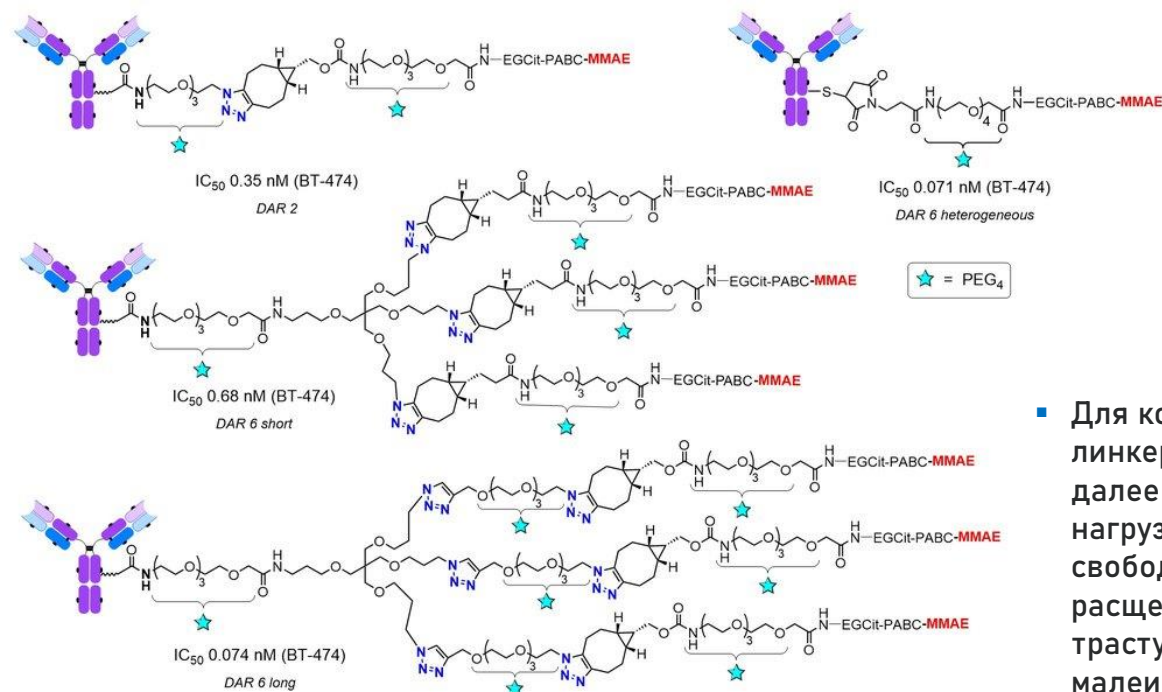
Молекулярная флуоресценция – явление, которое обычно наблюдается в конденсированной фазе. На неё сильно влияют молекулярные взаимодействия. Изучение спектров флуоресценции в газовой фазе может служить практически идеальной моделью для оценки внутренних свойств флуорофоров. К сожалению, большинство обычных флуорофоров недостаточно летучи, чтобы можно было изучать их флуоресценцию в газовой фазе.

- Мы обнаружили яркую газофазную флуоресценцию простых красителей BODIPY, наблюдаемую при атмосферном давлении (на картинке: флуоресценция 3,5-диметил-BODIPY и 8-метокси-BODIPY).



Maryewski XA et al. (2024) Fluorescence of BODIPY dyes in gas phase at near-ambient conditions. *Dyes Pigm* ($IF=4.1$, $Q_{wos}1$, $SJR=0.669$, $Q_{sjr}2$)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЛИНЫ ЛИНКЕРА НА АКТИВНОСТЬ IN VITRO ГОМОГЕННОГО КОНЪЮГАТА АНТИТЕЛА С ПРЕПАРАТОМ



Гомогенные конъюгаты антител с препаратами (ADC, antibody-drug conjugates) демонстрируют лучшие фармакологические свойства по сравнению с классическими гетерогенными аналогами, на текущий момент одобренными к применению на пациентах. Сайт-специфичная конъюгация полезной нагрузки с антителом, необходимая для обеспечения гомогенности, может быть осуществлена с помощью ферментов, например, микробной трансклутаминазы (MTGase). С ее помощью на одну молекулу антитела можно ввести две модификации, а для достижения более высокой терапевтической нагрузки необходимо использовать разветвленные линкеры. В настоящее время имеется мало информации о связи между структурой разветвленного линкера и свойствами ADC.

- Для конъюгации с помощью фермента мы получили два разветвленных amino-триазидных линкера, отличающихся фрагментом PEG₄ после точки разветвления. На основе этих линкеров далее были получены два гомогенных ADC на основе антитела трастузумаб с терапевтической нагрузкой (drug-antibody ratio, DAR) 6 молекул препарата монометил ауристатина E (MMAE). Для свободного высвобождения препарата в опухолевой клетке в структуру был также введен расщепляемый катепсином В линкер. В качестве контроля использовали два других конъюгата трастузумаб-MMAE: гетерогенный ADC с DAR 6, полученный с помощью обычной тиол-малеимидной химии, и гомогенный ADC с DAR 2.
- Было обнаружено, что, хотя все четыре конъюгата имели одинаковое сродство к HER2, их цитотоксичность существенно различалась: «длинный» гомогенный ADC с DAR 6 был так же активен, как и его гетерогенный аналог, а «короткий» ADC с DAR 6 был на порядок менее эффективен, уступая даже конъюгату с нагрузкой 2.
- Наши результаты показывают, что длина разветвленного линкера оказывает решающее влияние на цитотоксическую активность ADC, вероятно, из-за стерических препятствий, влияющих на скорость расщепления линкера лизосомальными ферментами.

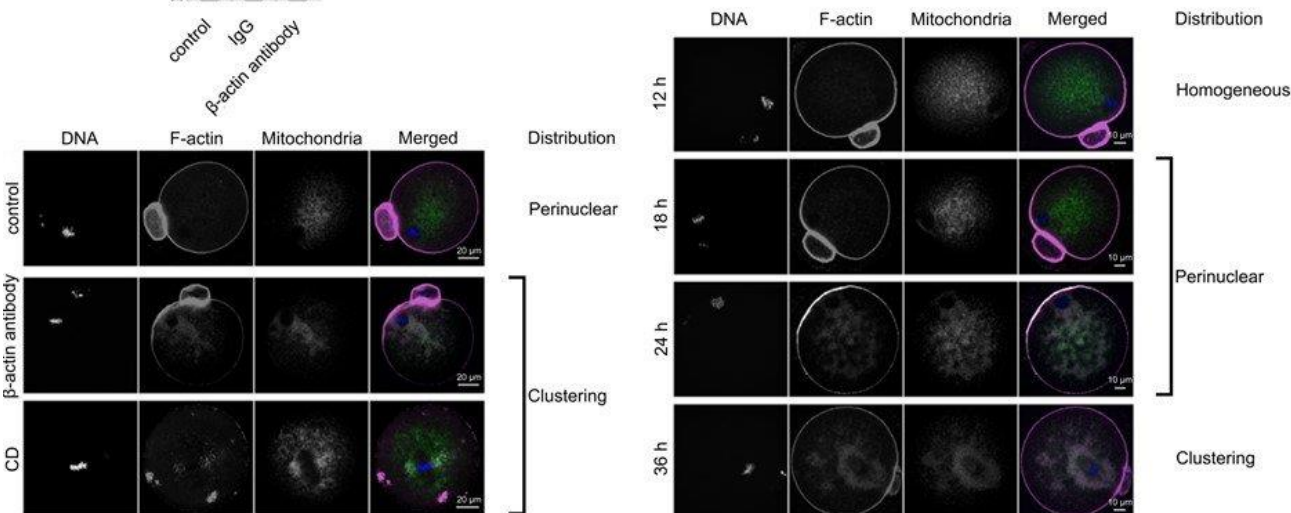
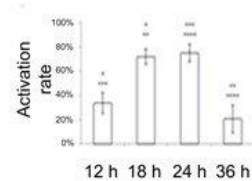
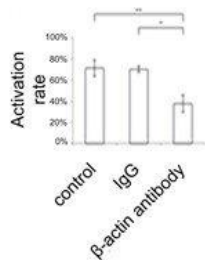
International Journal of
Molecular Sciences

Gulyak EL et al. (2024) Branched linkers for homogeneous antibody-drug conjugates: How long is long enough? *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{vos}1, SJR=1.179, Q_{Sjr}1)

ЗАВЕРШЕНИЕ ВТОРОГО МЕЙОТИЧЕСКОГО ДЕЛЕНИЯ У MII ООЦИТОВ МЫШИ КОРРЕЛИРУЕТ С РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ ФИБРИЛЛЯРНОГО АКТИНА И МИТОХОНДРИЙ В ООПЛАЗМЕ

Филаменты актина играют значительную роль в процессе созревания ооцитов и завершении мейоза. Однако до сих пор остается неясным, как локализация фибриллярного актина ассоциирована с нормальным завершением второго мейотического деления. Распределение митохондрий является другим важным параметром, коррелирующим со способностью MII ооцитов заканчивать мейоз.

- Объектом нашего исследования являлось изучение роли актиновых филаментов в распределении митохондрий и, соответственно, в мейотической компетентности MII ооцитов. Мы показываем, что при ингибировании полимеризации актина посредством моноклональных антител в молодых ооцитах мыши наблюдается снижение количества F-актина и появление кластеров митохондрий, вызванное введением антител. Подобный фенотип наблюдался в ооцитах, состарившихся *in vitro* без дополнительной обработки. Наблюдаемые изменения коррелируют с пониженной способностью MII ооцитов к экстракции второго полярного тельца и формированию пронуклеуса.
- Изменения в колокализации F-актина и митохондрий, вероятно, являются результатом нарушения архитектуры цитоскелета.
- Изменения количества F-актина и его распределения в целом совпадают с перераспределением митохондрий.
- На основании полученных данных мы предполагаем, что микрофиламенты участвуют в перераспределении митохондрий во время старения *in vitro*. Соответственно, формирование расположения F-актина является индикатором высокой вероятности завершения второго деления мейоза.
- Эти результаты помогают в оценке качества ооцитов и выборе оптимального времени между помещением их в культуру и оплодотворением *in vitro*.



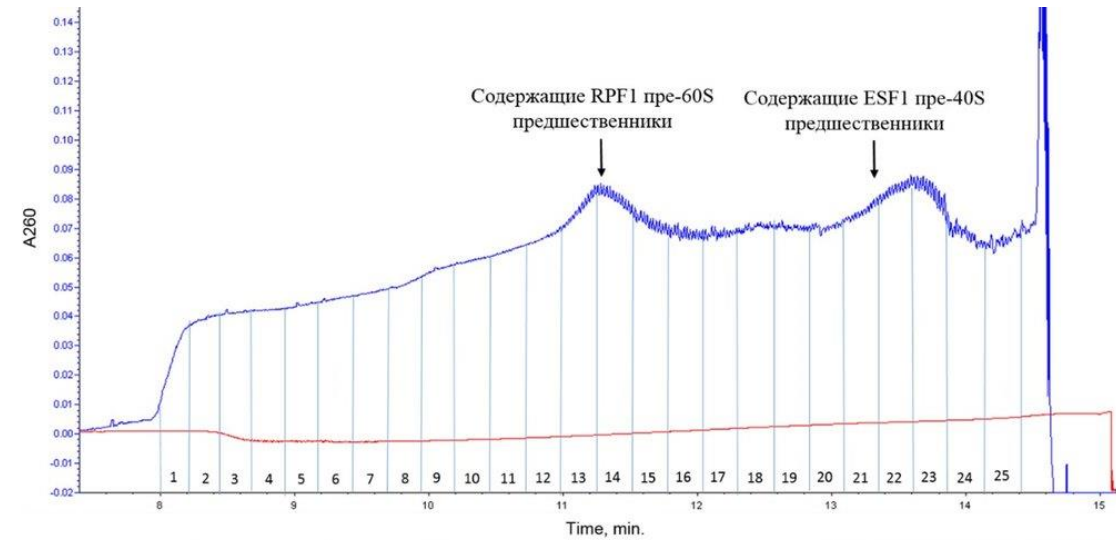
BIOCHIMIE

Ryabukha YA et al. (2024) The completing of the second meiotic division by MII mouse oocytes correlates with the positioning of F-actin and mitochondria in the ooplasm. *Biochimie* (IF=3.3, $Q_{wos}2$, $SJR=0.902$, $Q_{sjr}1$)

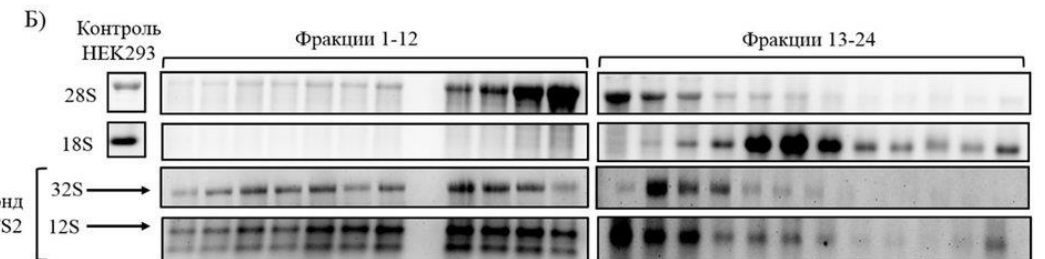
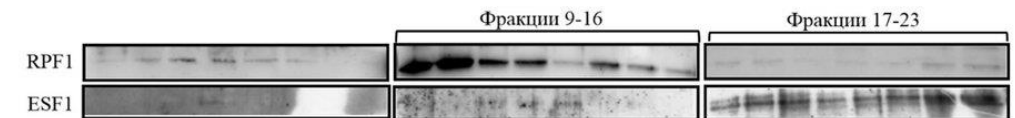
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ БЕЛКОВ ЧЕЛОВЕКА RPF1 И ERF1 В ПРОЦЕССИНГЕ ПРЕ-РРНК И СБОРКЕ ПРЕРИБОСОМНЫХ ЧАСТИЦ

Биогенез рибосом – один из важнейших процессов, необходимых для функционирования клеток. У высших эукариот он представляет собой многоступенчатый строго контролируемый процесс, основанный на активности целого ряда специализированных белков и РНК. К белковым факторам, обеспечивающим созревание рибосомных субъединиц, относятся белки с разнообразными ферментативными (экзо-/эндонуклеазы, метилтрансферазы, хеликазы, протеинкиназы, АТФ/ГТФазы и т.д.) и структурными функциями. Некоторые гомологи человеческих белков в дрожжах *S. cerevisiae*, и об их функциях можно судить по структурным и биохимическим данным, полученным для дрожжевых белков. Функции белков RPF1 и ERF1 в клетках человека остаются неизученными, хотя недавно было показано, что RPF1 участвует в биогенезе 60S. Оба белка участвуют в ранних стадиях биогенеза рибосом, которые изучены гораздо меньше, чем более поздние стадии.

- В данном исследовании мы осуществляли нокдаун белков RPF1 и ERF1 в клеточной линии HEK293T с помощью shRNA/siRNA, чтобы определить их роль биогенезе рибосом.
- Снижение содержания RPF1 и ERF1 значительно изменило профиль предшественников рибосомных РНК.
- Полученные результаты также свидетельствуют о том, что RPF1 и ERF1 связаны с разными прерибосомными частицами, пре-60S и пре-40S, соответственно.
- На основании полученных данных можно предположить, что оба фактора не участвуют непосредственно в расщеплении пре-рРНК, а скорее помогают пре-рРНК приобрести конформацию, благоприятствующую ее расщеплению.



А) Низ градиента (сахароза 50%) → Верх градиента (сахароза 10%)



Deryabin A et al. (2024) Human RPF1 and ERF1 in pre-rRNA processing and the assembly of pre-ribosomal particles: A functional study. *Cells* (IF=5.1, $Q_{wos}=2$, $SJR=1.547$, $Q_{sjr}=1$)

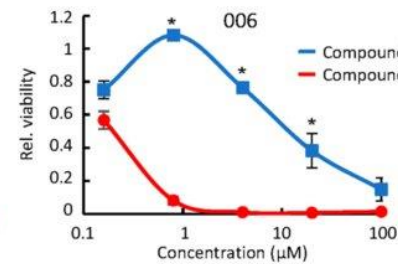
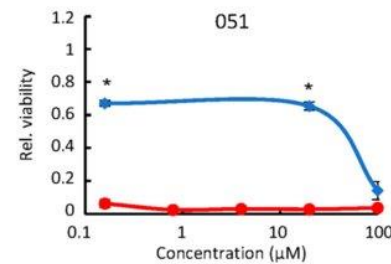
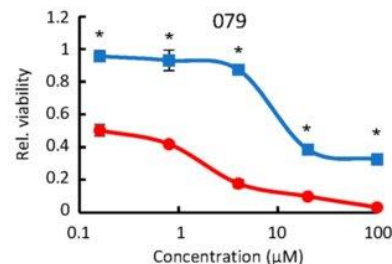
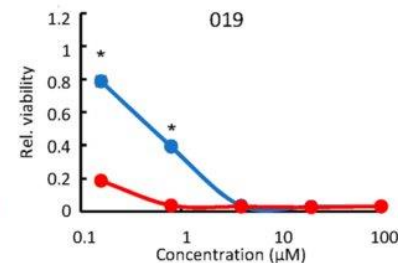
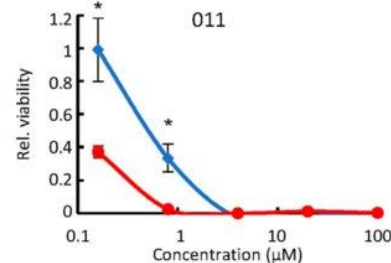
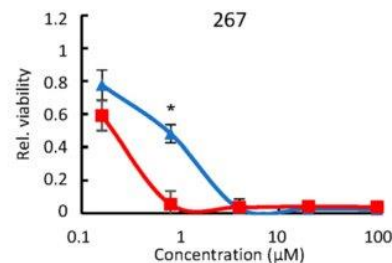
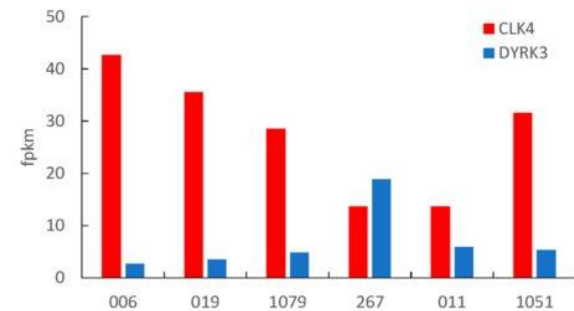
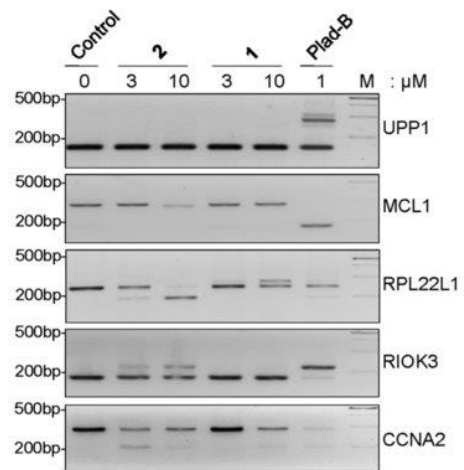


cells

НИТРОГРУППА ИЗМЕНЯЕТ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО[3,4-g]ХИНАЗОЛИНА НА АКТИВНОСТЬ DYRK/CLK И СПЛАЙСИНГ РНК В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Серин-треониновые протеинкиназы семейств DYRK и CLK фосфорилируют белки, участвующие в сплайсинге пре-мРНК, в связи с этим таргетинг сплайсинга с помощью ингибиторов DYRK/CLK стал перспективной противораковой стратегией.

- Мы продемонстрировали, что два структурно близких соединения по-разному ингибируют протеинкиназы DYRK1-4 и CLK1-3 *in vitro*.
- Последующий анализ транскриптома и протеома нейросфер глиобластомы, полученных от пациентов, обработанных соединением 2, показал, что это соединение нарушает взаимодействие CLK4 со сплайсосомальными белками, тем самым изменяя сплайсинг РНК.
- Важно отметить, что соединение 2 влияло на гены, экспрессия которых влияет на важные функции для раковых клеток.
- В целом эти результаты дают обоснование терапевтической эффективности соединения 2, продемонстрированной ранее в моделях глиобластомы *in vivo*.

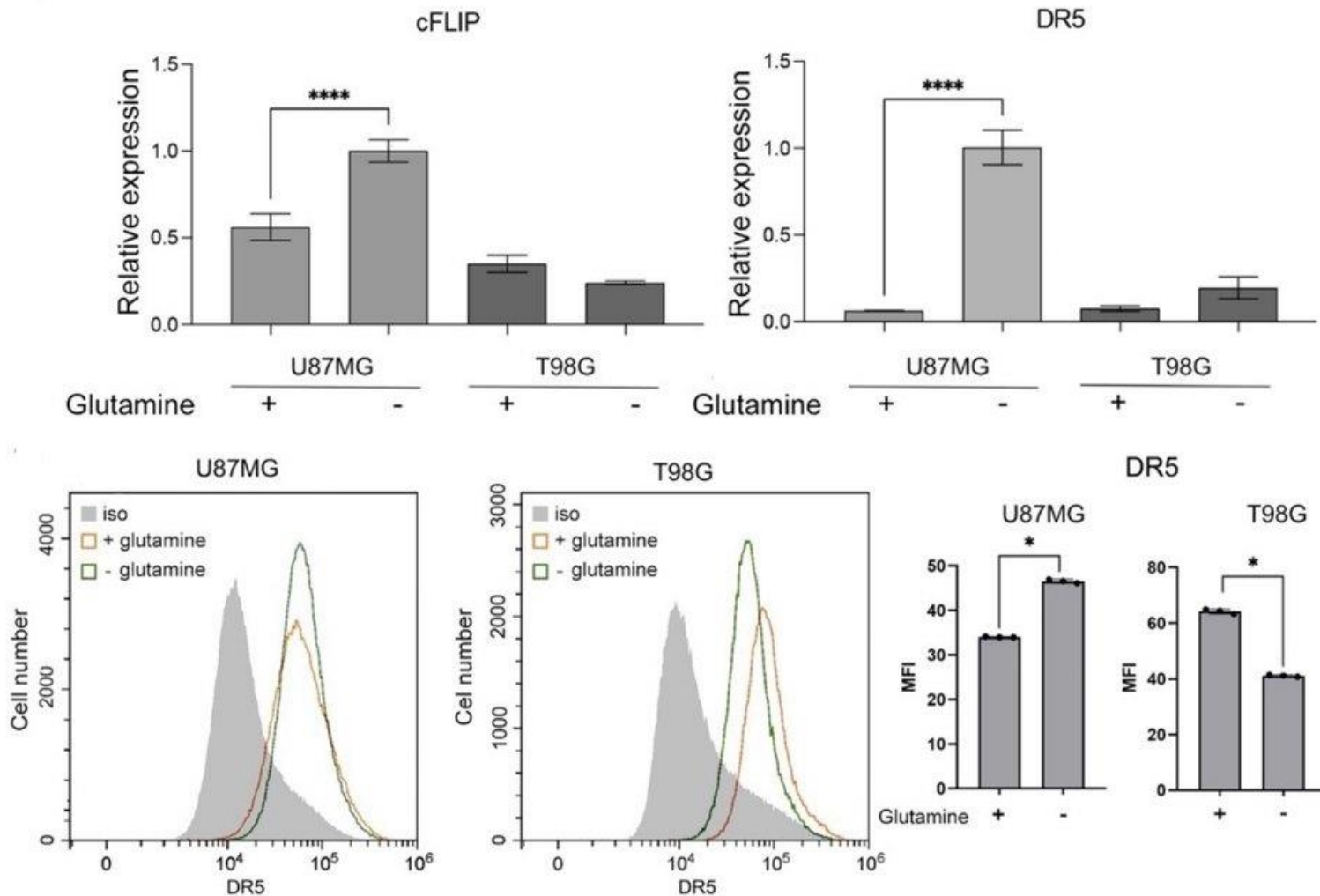


cancers

Borisevich SS et al. (2024) The nitro group reshapes the effects of pyrido[3,4-g]quinazoline derivatives on DYRK/CLK activity and RNA splicing in glioblastoma cells. *Cancers (Basel)* (IF=4.5, Q_{wos} 1, SJR=1.391, Q_{sjr} 1)

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЛИШЕНИЯ ГЛЮТАМИНА ЗАВИСИТ ОТ КЛЕТОЧНОГО ФЕНОТИПА И МЕТАБОЛИЗМА

Совместно с лабораторией биоинженерии белка мы участвовали в исследовании влияния глутаминовой недостаточности на клеточный метаболизм и чувствительность клеток глиобластомы человека U87MG и T98G к препаратам различного происхождения.

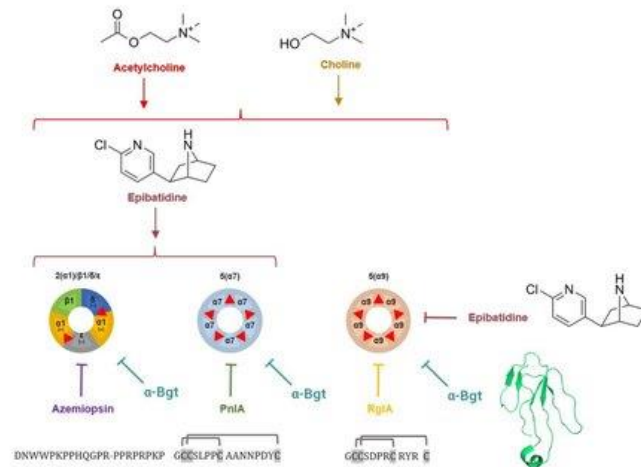
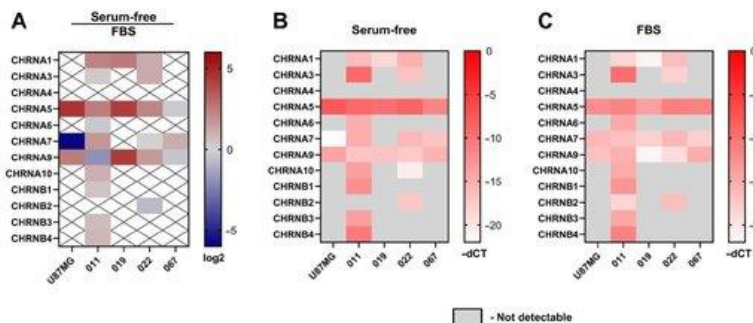
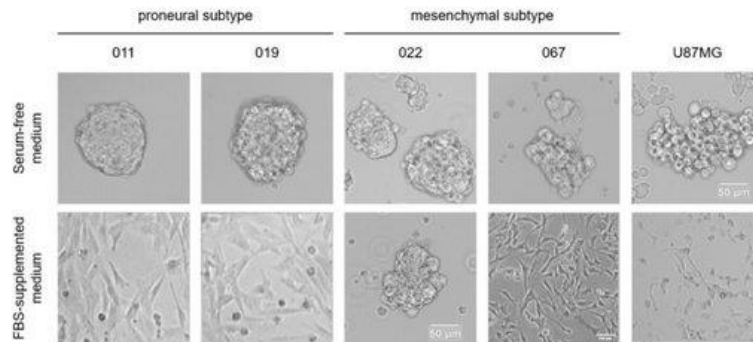


Isakova AA et al. (2024) Glioblastoma sensitization to therapeutic effects by glutamine deprivation depends on cellular phenotype and metabolism. *Biochemistry (Mosc)* (IF=2.3, Q_{wos} 3, SJR=0.661, Q_{sjr} 2)

ПЕПТИДНЫЕ И БЕЛКОВЫЕ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ, СЕЛЕКТИВНЫЕ К ПОДТИПАМ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ УСИЛИВАЮТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Решающую роль в передаче сигналов в центральной нервной системе играют никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (НАХР), которые в том числе экспрессируются в клетках глиобластомы.

- В нашей работе функционально активные $\alpha 1$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ подтипы НАХР продемонстрированы на культурах нейросфер глиобластомы, полученных от пациентов, и на клеточной линии U87MG с помощью кальциевого имиджинга и селективных лигандов.
- Кроме того, селективные нейротоксины на $\alpha 1$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ подтипы НАХР стимулировали рост клеток в присутствии никотиновых агонистов.
- Использование среды, содержащей фетальную бычью сыворотку, может привести к изменениям в экспрессии и функционировании НАХР в моделях культур глиобластомы, полученных от пациентов.



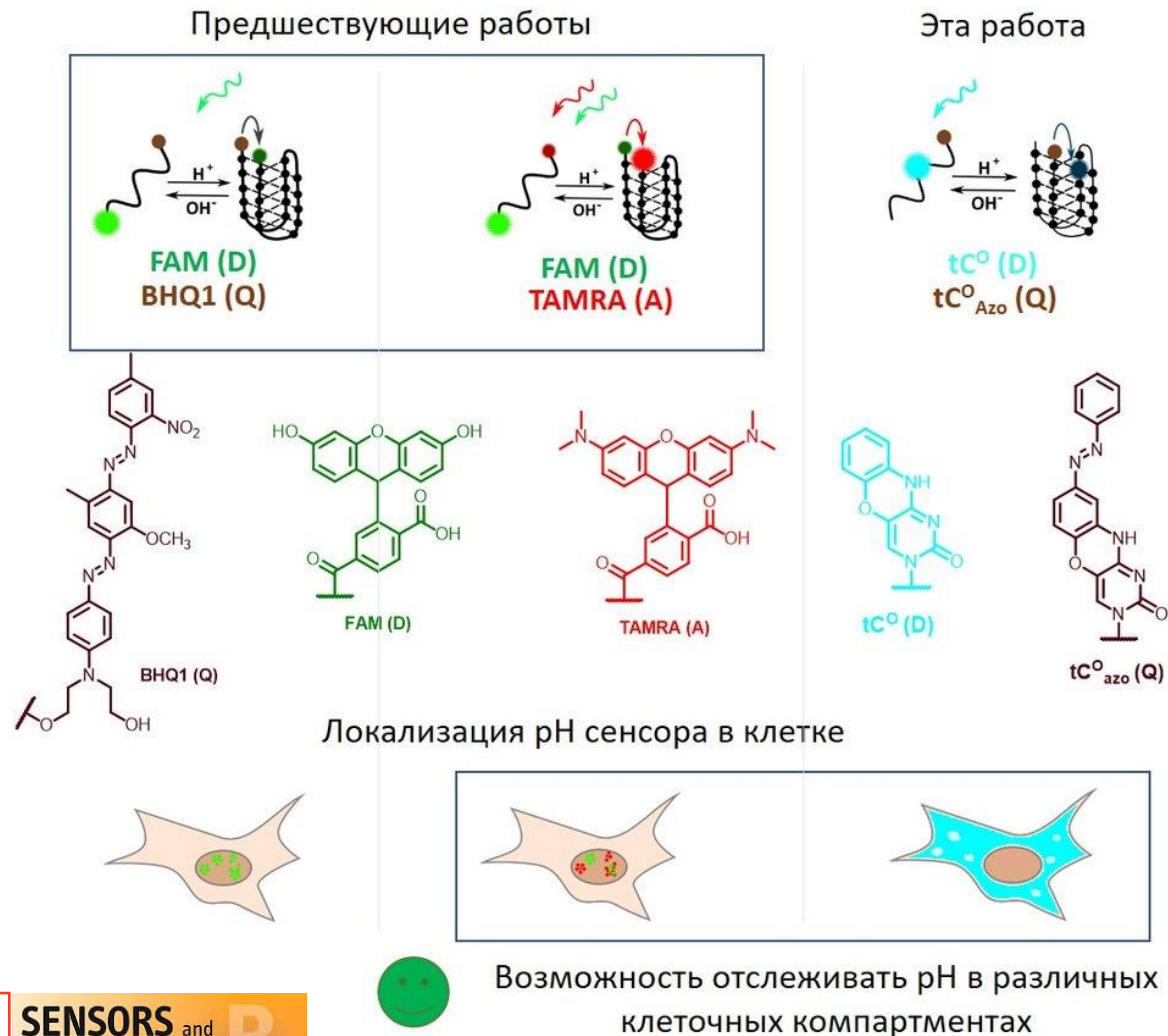
Gondarenko E et al. (2024) subtype-selective peptide and protein neurotoxic inhibitors of nicotinic acetylcholine receptors enhance proliferation of patient-derived glioblastoma cell lines. *Toxins (Basel)* (IF=3.9, $Q_{wos}1$, $SJR=0.882$, $Q_{sjr}1$)

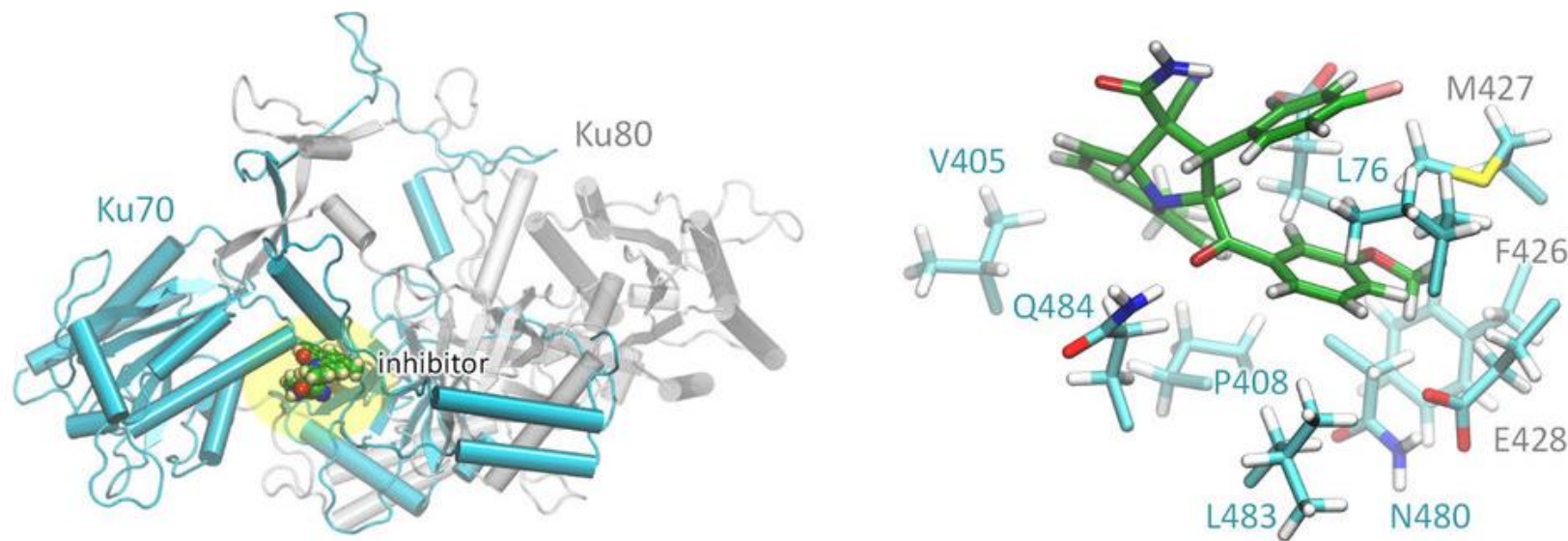
ДИВЕРСИФИКАЦИЯ pH СЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ i-МОТИВОВ: СХЕМА МЕЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТ ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ ЛОКАЛИЗАЦИЮ

Интеркалированные мотивы (иМ) представляют собой неканонические структуры ДНК и являются основой для разработки биосовместимых pH сенсоров. До настоящего времени изучены только pH сенсоры на основе последовательностей, складывающихся в иМ и меченных на 3'- и 5'-концах стандартными парами флуорофоров или парами флуорофор/тушитель для FRET/тушения при pH-зависимом складывании иМ. Сенсоры имели тенденцию накапливаться в ядрах клеток.

- Мы использовали цитозинные миметики в качестве внутренних меток иМ и синтезировали новый нефлуоресцентный нуклеозидный аналог на основе феноксазина, tCOAzo, который тушит флуоресценцию известного цитозинового миметика tCO. Включение пары tCO/tCOAzo в геномную последовательность C5T, формирующую иМ, привело к получению высококонтрастного pH сенсора с увеличенной точкой pH перехода и рабочим диапазоном, совместимым с физиологическими условиями. В отличие от известных ядерно-специфичных сенсоров на основе C5T со стандартными метками, которые обеспечивают флуоресцентный сигнал в зеленом/красном каналах, новый сенсор локализовался в основном в цитоплазме и позволял осуществлять отслеживание pH на основе сигнала tCO в синем канале. Поскольку схема мечения была единственной особенностью нового сенсора, она, по всей видимости, определяет уникальный паттерн распределения, т. е. накопление сенсора в цитоплазме.
- Результаты подчеркивают важность схемы мечения pH сенсоров на основе иМ и открывают путь для мультиплексного отслеживания pH в различных клеточных компартментах.

Shtork A et al. (2024) Diversifying i-motif-based pH sensors: Labeling patterns tune the intracellular localization. *Sens Actuators B Chem* (IF=8, Q_{wos} 1, SJR =1.475, Q_{sjr} 1)





Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и ВИЧ-инфекция, им вызываемая, представляют глобальную угрозу. Несмотря на наличие успешной антиретровирусной терапии, высокая изменчивость вируса делает необходимой разработку альтернативных методов воздействия на ВИЧ.

- Коллегами из Института Белозерского МГУ активно изучается взаимодействие ВИЧ с белками клетки-носителя. Ими было найдено, что ключевую роль в устранении двуцепочечных разрывов, связанных с интеграцией вирусной ДНК, играет гетеродимерный белок Ku70/Ku80. Ингибирование взаимодействия вирусной интегразы с белковым комплексом позволяет остановить репликацию вируса.
- Нами совместно с коллегами было проведено исследование структура-зависимость ингибиторов пост-интеграционной репарации, найдены перспективные классы соединений.

1. Molchanova MV et al. (2024) Synthesis of spiro[imidazole-4,3'-pyrrolo[1,2-a]quinolin]-5-ones via 1,3-dipolar cycloaddition of quinolinium ylides with arylideneimidazol-4-ones. *ChemistrySelect* (IF=1.9, Q_{wos} 3, SJR =0.376, Q_{sjr} 3)
2. Anisenko A et al. (2023) KuINins as a new class of HIV-1 Inhibitors that block post-integration DNA repair. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 82	Всего 79	Всего 328,5 (146,3)	Всего 317,9 (149,2)
Ставок 36,05	Q1 45	На человека 4 (2,7)	На человека 3,9 (2,6)
Бюджетных ставок 30,25	Q2 10	На бюджетную ставку 10,9 (4,9)	На бюджетную ставку 10,5 (4,6)
Бюджетных научных ставок 27,475		На бюджетную научную ставку 12 (6,8)	На бюджетную научную ставку 11,6 (6,4)



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

ИФ 57,4

Лаборатория молекулярных технологий
В.В. Белоусов

ИФ 40,7

Группа редокс-биологии
О.В. Подгорный

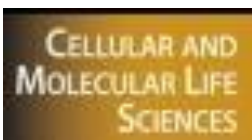
ИФ 35

Группа метаболических основ патологии
Д.С. Билан

КАНАЛ TRPV1 ЧЕЛОВЕКА КАК ТЕРМОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

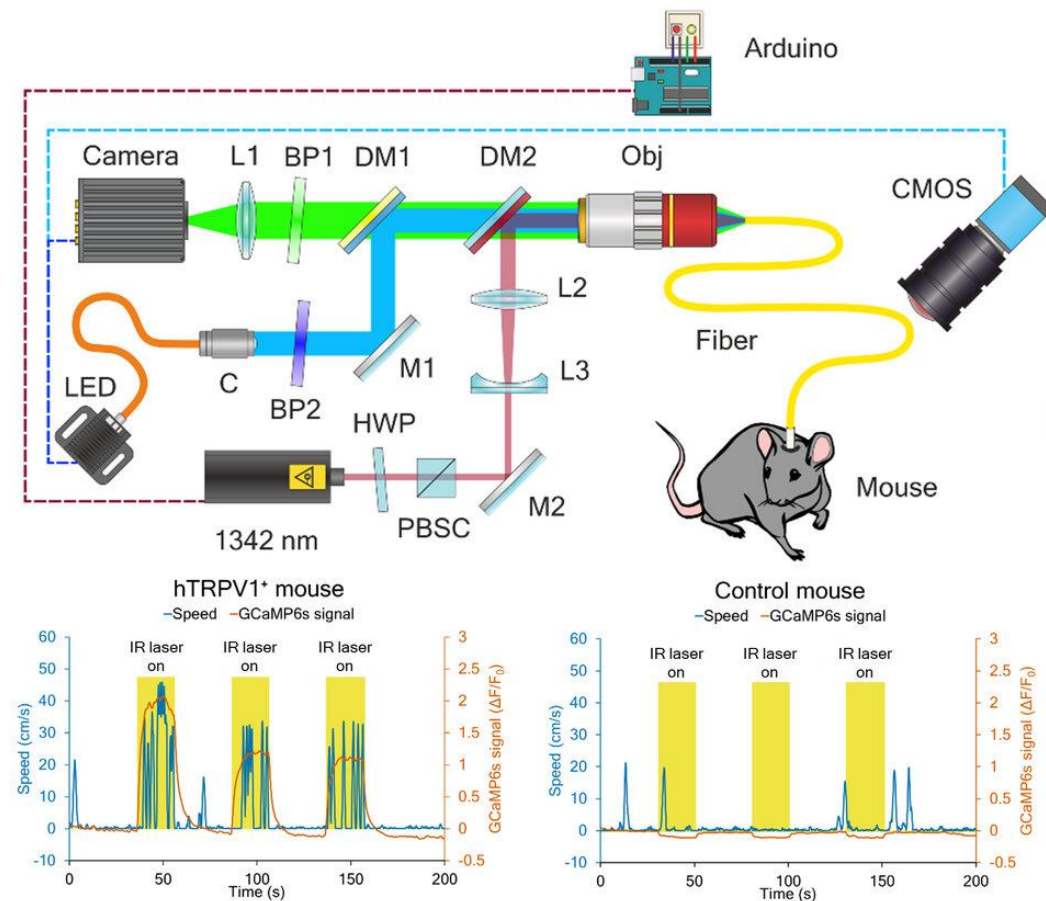
Методические подходы, обеспечивающие дистанционную и минимально инвазивную нейромодуляцию, востребованы не только в фундаментальных исследованиях функций мозга, но и являются перспективными инструментами для терапии некоторых заболеваний центральной нервной системы. Опто- и хемогенетика, которые сделали революцию в исследованиях функционирования мозга, пока не нашли широкого применения в медицине. Оптогенетика использует ионные каналы и насосы из растений и архей, что ограничивает ее использование в медицине из-за возможного иммунного ответа организма человека на чужеродные белки. Хемогенетика не может обеспечить быструю динамику нейромодуляции.

- Здесь мы впервые показываем, что термочувствительный канал TRPV1 человека может быть использован в качестве термогенетического инструмента для управления активностью нервных клеток у млекопитающих.
- Термостимуляция нейронов локомоторного отдела среднего мозга, в которых экспрессирован TRPV1 человека, с помощью инфракрасного лазера через имплантированный оптоволоконный интерфейс вызывает значительное увеличение двигательной активности у бодрствующих свободно подвижных мышей.
- Наблюдаемые эффекты на поведение животных достигаются при нагревах в безопасном диапазоне температур.
- Продemonстрированное впервые в нашей работе применение термогенетики на основе канала TRPV1 человека для хронической нейромодуляции делает эту технологию потенциально транслируемой в медицину.



Maltsev DI et al. (2024) Human TRPV1 is an efficient thermogenetic actuator for chronic neuromodulation. *Cell Mol Life Sci* (IF=6.2, Q_{wos} 1, SJR=2.274, Q_{sjr} 1)

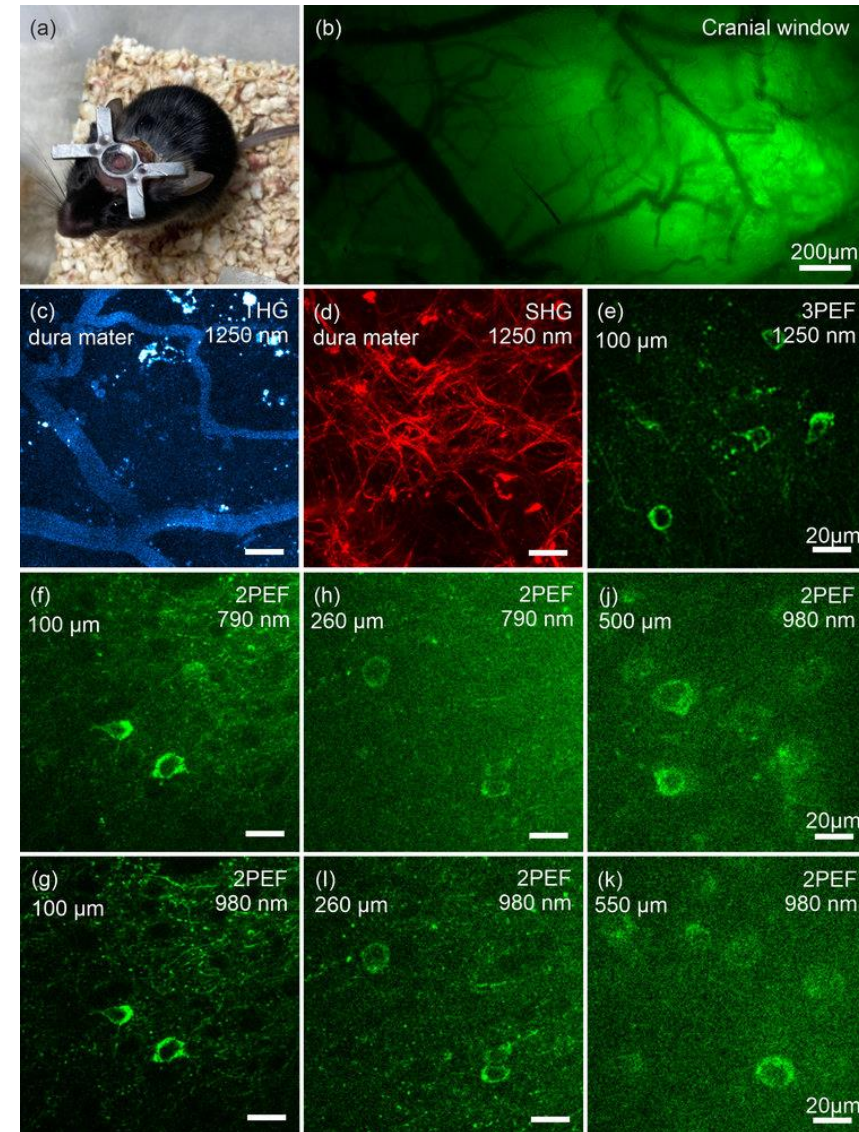
Управление локомоцией у мышей с помощью термогенетики на основе термочувствительного ионного канала TRPV1 человека



ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ СРУФР В МНОГОФОТОННОМ РЕЖИМЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

Улучшений визуализации флуоресцентного сигнала генетически кодируемых биосенсоров с высоким пространственно-временным разрешением в сложных биологических системах *in vivo* можно достигать как путем усовершенствования свойств самих биосенсоров, например, увеличивая их яркость, так и усовершенствованием подходов регистрации сигнала.

- Совместно с коллегами из лаборатории фотоники и нелинейной спектроскопии МГУ им. М.В. Ломоносова в многофотонном режиме возбуждения флуоресценции были детально охарактеризованы спектральные свойства некоторых ратиометрических биосенсоров на основе *srYFP*.

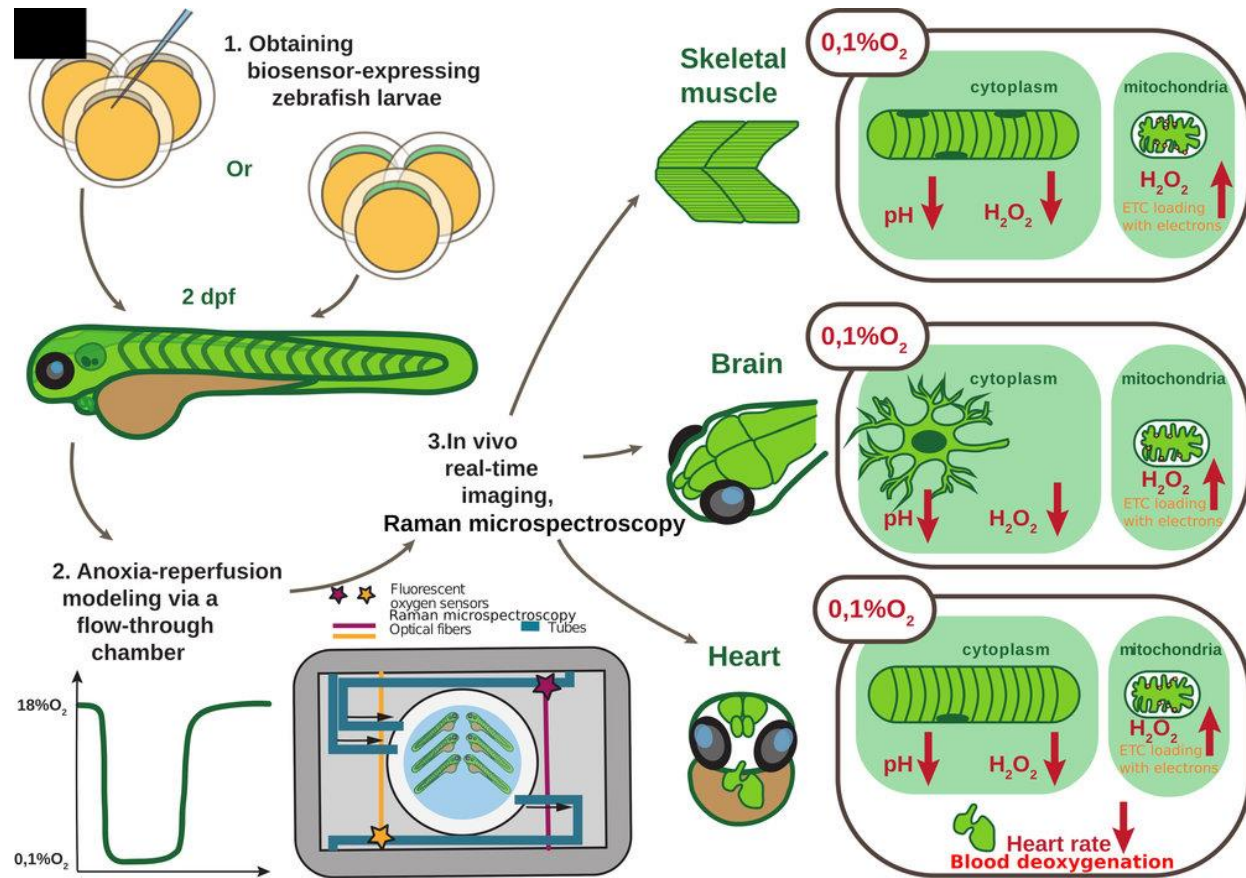


- Chebotarev AS et al. (2024) Multiphoton tools for hydrogen peroxide imaging *in vivo* with subcellular resolution. *Sens Actuators B Chem* ($IF=8$, $Q_{wos}1$, $SJR=1.475$, $Q_{sjr}1$)
- Chebotarev AS et al. (2024) Ultrafast supercontinuum sculpting for two-photon spectroscopy and microscopy of ratiometric fluorescent indicators. *Appl Phys Lett* ($IF=3.5$, $Q_{wos}2$, $SJR=0.976$, $Q_{sjr}1$)

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ГЕНЕРАЦИИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА (H_2O_2) В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ *DANIO RERIO* В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

Недостаток кислорода (O_2) вызывает изменения в функционировании клеток. Моделирование гипоксии в системах *in vitro* представляет сложную задачу, поскольку разные типы клеток проявляют разную чувствительность к уровням O_2 в тканях.

- Мы разработали эффективную платформу для *in vivo* оценки различных параметров тканей *Danio rerio* в условиях острой гипоксии. Система позволяет одновременно размещать несколько особей в камере, в которой точно и быстро регулируется уровень O_2 в воде при одновременном проведении микроскопии.
- Мы применили этот подход в комбинации с генетически кодируемым pH-биосенсором SytHer3s и высокочувствительным к H_2O_2 биосенсором HyPer7. Гипоксия вызывает генерацию H_2O_2 в областях мозга, сердца и скелетных мышц, при этом исключительно в митохондриальном матриксе выбранных типов клеток; примечательно, что H_2O_2 не проникает в цитозоль и нейтрализуется в митохондриях при реоксигенации. Гипоксия вызывает выраженный ацидоз тканей, который выражается в повсеместном снижении pH на 0,4-0,6 единицы.
- Применив этот подход с использованием генетически кодируемых биосенсоров в сочетании с фотоплетизмографией и Рамановской микроспектрометрией, мы получили *in vivo* карту событий, отражающих состояние тканей в изменяющихся условиях O_2 .





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

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 41	Всего 18	Всего 70 (146,3)	Всего 79,2 (149,2)
Ставок 7,55	Q1 10	На человека 1,7 (2,7)	На человека 1,9 (2,6)
Бюджетных ставок 6,85	Q2 3	На бюджетную ставку 10,2 (4,9)	На бюджетную ставку 11,6 (4,6)
Бюджетных научных ставок 5,35		На бюджетную научную ставку 13,1 (6,8)	На бюджетную научную ставку 14,8 (6,4)



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

ИФ 31,7

Лаборатория биофармацевтических технологий
Р.С. Есипов

ИФ 42,6

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

ИФ 52,8

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

ИФ 14,7

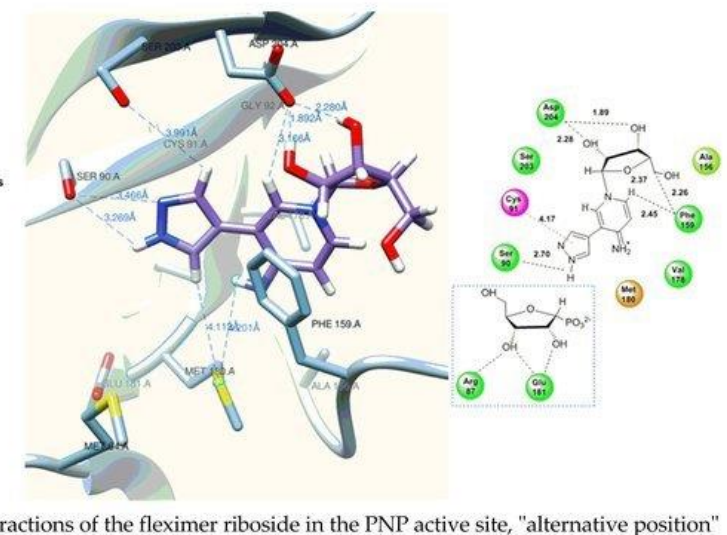
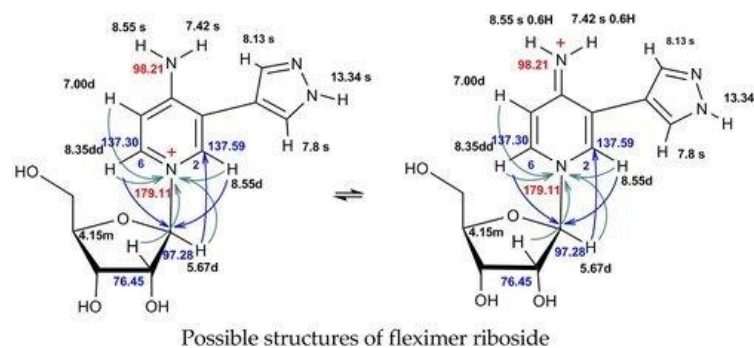
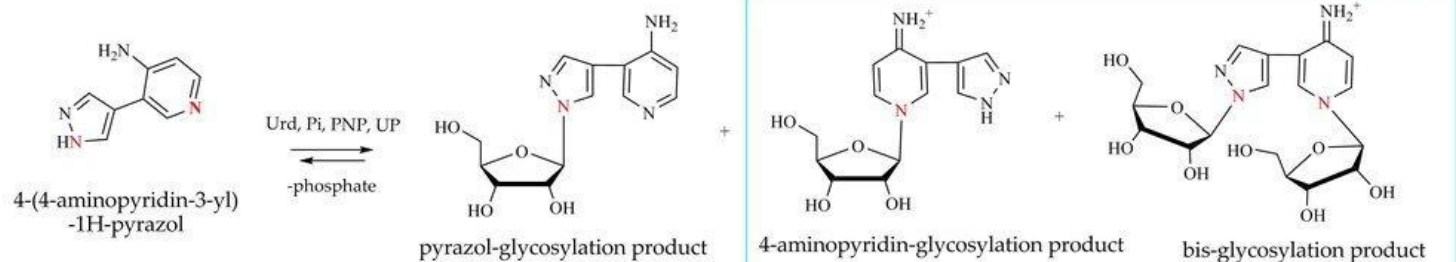
Группа химии пептидов
В.Н. Азев

ИФ 11

Группа молекулярной биотехнологии
Г.В. Микулинская

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ТРАНСГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ НУКЛЕОЗИДОВ 8-АЗА-7-ДЕАЗАПУРИНОВОГО ФЛЕКСИМЕРА РЕКОМБИНАНТНЫМ PNP *E. COLI*: СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ МИНОРНЫХ ПРОДУКТОВ

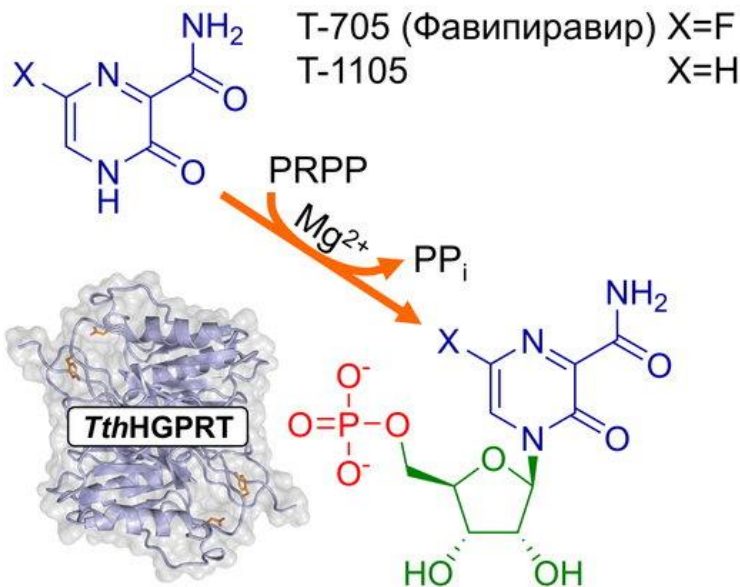
- Ферментативное трансгликозилирование флексимерного основания 4-(4-аминопиридин-3-ил)-1H-пиразола с использованием рекомбинантной пуриннуклеозидфосфорилазы (PNP) *E. coli* привело к образованию «нетипичных» минорных продуктов реакции. В дополнение к нормальному N1-пиразольному нуклеозиду были получены 4-иминопиридиновый рибозид и бис-рибозид.
- Была выяснена роль термодинамических параметров ключевых интермедиатов в образовании продуктов реакции.
- Для определения механизма связывания и активации гетероциклического субстрата в активном центре PNP *E. coli* было проведено молекулярное моделирование основания флексимера и продуктов реакции в активном центре фермента.
- Что касается N1-пиридинового рибозида, то для него существует два возможных расположения в активном центре PNP.
- Наличие относительно большого пространства в области аминокислотных остатков Phe159, Val178 и Asp204 позволяет остатку рибозы вписаться в это пространство, а гетероциклическому основанию занять положение, удобное для вторичного гликозилирования.
- Возможно, именно такое «перевернутое» расположение способствует быстрому образованию минорных бис-рибозидов в активном центре фермента.



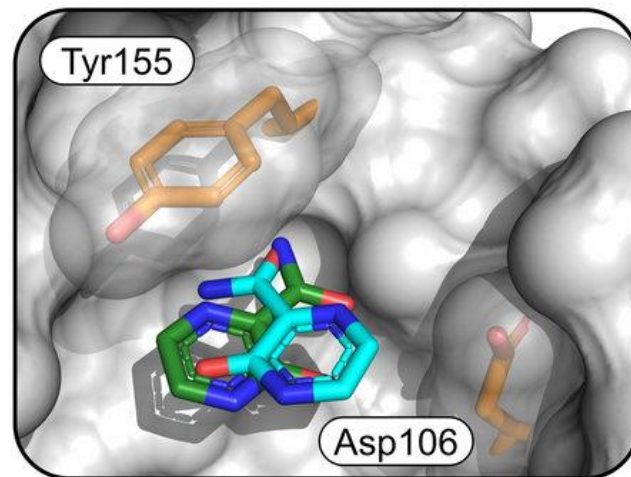
biomolecules

Eletskaia BZ et al. (2024) Enzymatic transglycosylation features in synthesis of 8-aza-7-deazapurine fleximer nucleosides by recombinant *E. coli* PNP: Synthesis and structure determination of minor products. *Biomolecules* (IF=4.8, Q_{wos} 1, SJR=1.179, Q_{sfr} 1)

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОГО БИОКАТАЛИЗАТОРА ДЛЯ ФОСФОРИБОЗИЛИРОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИН-2-КАРБОКСАМИДА



Теоретические положения лиганда в активном центре *TthHGPRT*:



Противовирусные препараты Т-1105 (3-гидроксипиразин-2-карбоксамид) и Т-705 (6-фтор-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид, известен под торговым наименованием “Фавипиравир”) являются неактивными пролекарствами, которые подвергается метаболическому превращению *in vivo* в активную форму при помощи фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HGPRT). Эффективность этого процесса в клетках человека крайне низка, что делает актуальной задачу получения фосфорилированных производных данных пролекарств *in vitro*.

- Создан высокоэффективный биокатализатор для получения фосфорилированных-производных веществ Т-705 и Т-1105.
- В результате рационального дизайна активного центра HGPRT из *Thermus thermophilus* был получен мутант D106G/Y155W с 325-кратным увеличением скорости синтеза фосфорилида Т-705 и 125-кратным – фосфорилида Т-1105.
- Полученные результаты могут послужить основой для создания новых ферментативных технологий получения противовирусных соединений.

Субстрат	Фермент	k_{cat} , с ⁻¹	K_M , мМ	K_i , мМ
Т-705	Дикий тип	0.029 ± 0.005	2.6 ± 0.4	0.53 ± 0.08
	Y155W	0.45 ± 0.09	2.1 ± 0.4	0.43 ± 0.09
	D106G/Y155W	9.4 ± 2.0	0.44 ± 0.09	0.30 ± 0.06
Т-1105	Дикий тип	0.14 ± 0.02	2.6 ± 0.4	0.80 ± 0.13
	Y155W	2.0 ± 0.3	2.4 ± 0.3	0.44 ± 0.05
	D106G/Y155W	18 ± 2	0.72 ± 0.09	0.21 ± 0.03

↑ k_{cat}
в 325 раз

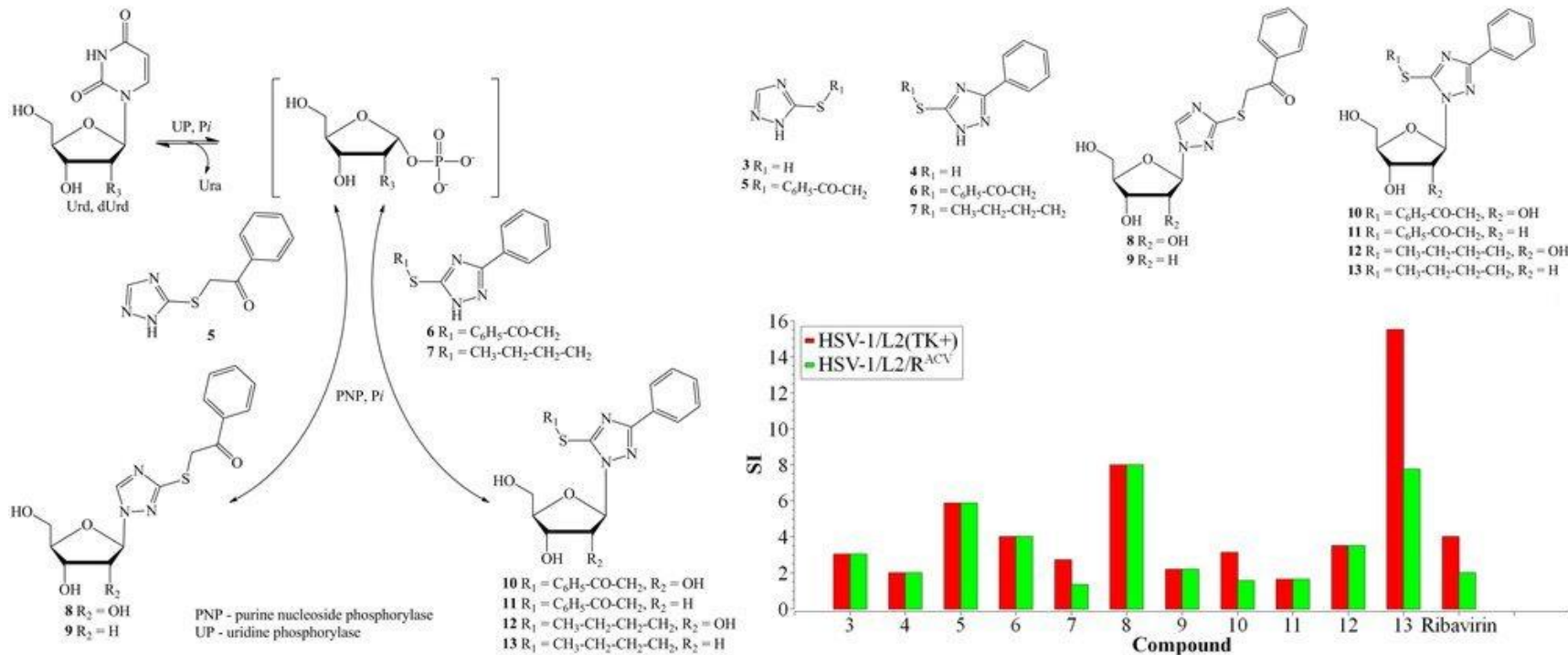
↑ k_{cat}
в 125 раз

ACS Catalysis

Zayats EA et al. (2024) Designing an efficient biocatalyst for the phosphoribosylation of antiviral pyrazine-2-carboxamide derivatives. *ACS Catal* (IF=11.3, $Q_{wos}1$, $SJR=3.847$, $Q_{sjr}1$)

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ НУКЛЕОЗИДОВ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПУРИННУКЛЕОЗИД ФОСФОРИЛАЗЫ *E. COLI*

- Сотрудники отделов биотехнологии и структурной биологии (ИБХ РАН) совместно с коллегами из Института химии растительных веществ (Узбекистан) и Института вирусологии им. Д. И. Иванова синтезировали серию аналогов нуклеозидов на основе 1,2,4-триазола-3-тиона и исследовали их противовирусную активность в отношении вируса простого герпеса. Производные 1,2,4-триазола обладают широким спектром биологической активности и поиск новых нуклеозидов на их основе является актуальной задачей.
- Из серии синтезированных моно- и дизамещённых производных 1,2,4-триазол-3-тиона три соединения оказались субстратами для пурииннуклеозид фосфорилазы *E. coli*.
- Для рибозидов и дезоксирибозидов, полученных ферментативным синтезом, было показано, что присоединение углевода у моно- и дизамещённых 1,2,4-триазол-3-тионов происходит по разным атомам азота.
- Все синтезированные нуклеозиды и гетероциклические основания проверялись на цитотоксичность и активность в отношении вируса простого герпеса первого типа.
- Индекс селективности двух нуклеозидов (8 и 13) оказался значительно выше, чем у противовирусного препарата рибавирина.
- Также было обнаружено, что с увеличением липофильности исследуемых соединений увеличивается как их активность, так и токсичность.

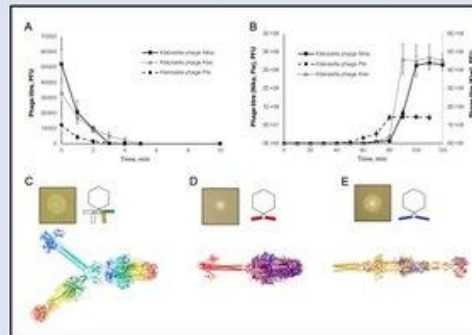


biomolecules

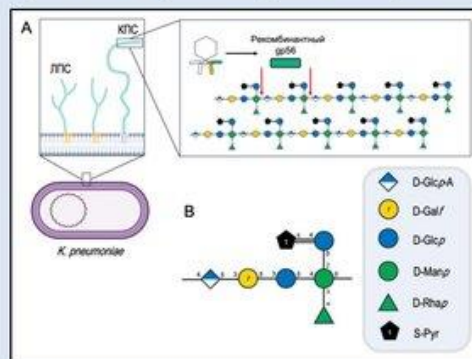
Fateev IV et al. (2024) Synthesis of substituted 1,2,4-triazole-3-thione nucleosides using *E. coli* purine nucleoside phosphorylase. *Biomolecules* (IF=4.8, $Q_{wos}1$, $SJR=1.179$, $Q_{sjr}1$)

- Разработан лабораторный прототип препарата на основе бактериофагов, активных против клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae* K14. Выделенные бактериофаги продемонстрировали быструю адсорбцию и лизис клинических изолятов с капсульным типом K14 *in vitro*. Исследован механизм взаимодействия фага с бактериальным рецептором, включая разрушение капсульного полисахарида. Определены условия хранения препарата: стабильность в суспензии при +4°C, а также сохранение жизнеспособности после заморозки при -80°C и лиофилизации.
- С помощью репортерной конструкции показано, что 5'-нетранслируемая область гена PRPF19 мРНК содержит расположенную выше открытую рамку считывания (ORF), которая транслируется в клетки человека *in vitro* и снижает жизнеспособность клеток человека. Регуляторный роль вышестоящей ORF в гене PRPF19 мРНК также может быть важна для жизнеспособности клеток.

Получены новые бактериофаги, активные в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* K14

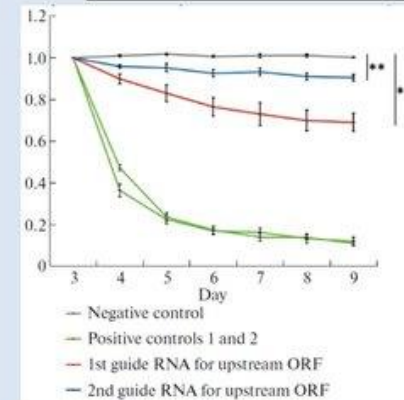
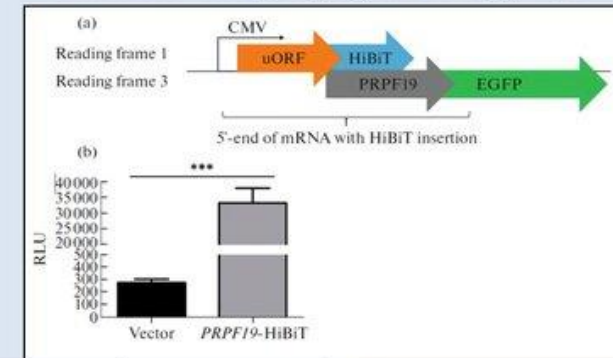


Механизм взаимодействия рецептор-связывающего белка на примере фага Kiwi и рецептора на поверхности клетки-мишени



Lukianova A.A., et al. *Int J Mol Sci.* 2024. IF=4.9 Q1 (в печати)

Проверка вышестоящей трансляции ORF гена PRPF19 с использованием репортерной конструкции



Конкурентный анализ клеток HAP1 дикого типа и клеток, экспрессирующих гидовую РНК в течение нескольких дней. Относительная доля клеток, экспрессирующих гидовую РНК и eGFP, третий день после показа лентивирусной трансдукции

Shepelev N.M., et al., *Dokl Biochem Biophys.* 2024. IF= 0.8 Q4

- Shepelev NM et al. (2024) PRPF19 mRNA encodes a small open reading frame that is important for viability of human cells. *Dokl Biochem Biophys* (IF=0.8, Q_{wos} 4, SJR =0.242, Q_{sjr} 3)
- Lukianova AA et al. (2023) Depolymerisation of the *Klebsiella pneumoniae* capsular polysaccharide K21 by *Klebsiella* phage K5. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)

ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ СТРОЕНИЯ ЛИНКЕРНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ И ПРИРОДЫ С-КОНЦЕВОЙ ФОРМЫ В СИНТЕТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЯХ НА ОСНОВЕ АМИЛОИДОГЕННОГО И ИНТЕРНАЛИЗИРУЮЩИХ ПЕПТИДОВ НА ИХ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

- С целью поиска новых соединений обладающих антибактериальными свойствами осуществлен дизайн и химический синтез неприродных пептидных конструкций, представляющих собой конъюгаты интернализирующих (Tat, Antp), амилоидогенного пептида, являющегося фрагментом рибосомального белка S1 и линкерной последовательности, содержащие как канонические, так и неcodируемые аминокислоты.
- Изучена биологическая активность ряда конструкций в отношении различных штаммов патогенных микроорганизмов.
- Продemonстрирована значительная противомикробная активность по отношению к микроорганизмам *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MRSA), *E. coli*, *B. cereus*.
- Пептиды, представляющие собой С-концевые амидные формы и содержащие остаток аминокислоты саркозина в линкерной последовательности, имеют более выраженный антимикробный эффект.

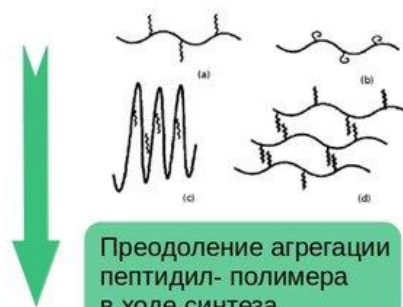
Дизайн и синтез

Интернализирующие фрагменты (CPP)

SRQIKIWFQNRRMKWKK (Antp)
SRQIKIWFQNRR-Nle-KWKKa (Antp*)
-GlyGlyGlyGly- [(G)₄]
-GlyGlySarGly- [(G)₂SarG]
VVVHNGGFF (V10F) [*S. aureus*]

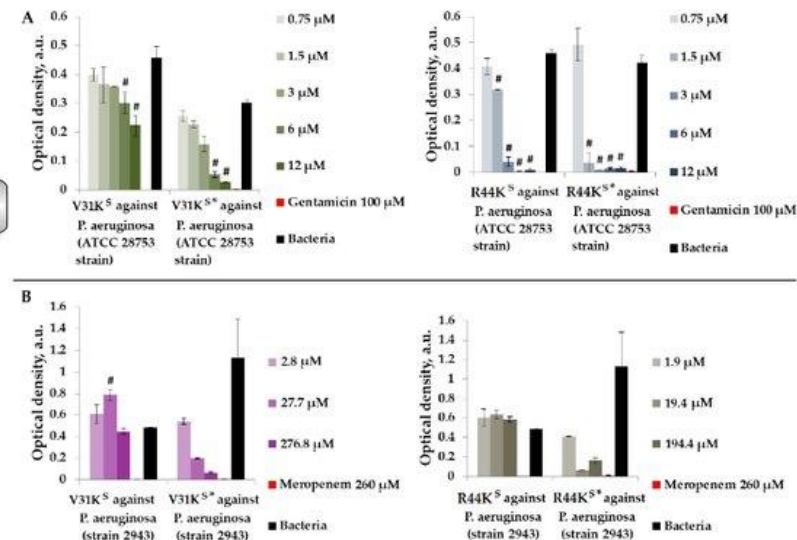
Линкеры

Амилоидогенный фрагмент рибосомального белка S1



V10F-(G)₄-Antp (V31K^S)
V10F-(G)₂SarG-Antp* (V31K^S)
Tat-(G)₂SarG-V10F-(G)₂SarG-Antp* (R44K^S)
Tat-(G)₄-V10F-(G)₄-Antp (R44K^S)

Испытания



- Широкий спектр эффекта (*S. aureus*, MRSA, *P. aeruginosa*, *B. cereus*, *E. coli*)
- Высокая селективность в отношении штаммов
- Наличие (G)₂SarG линкера и С-концевой амидной модификации в пептидах привело к повышению активности



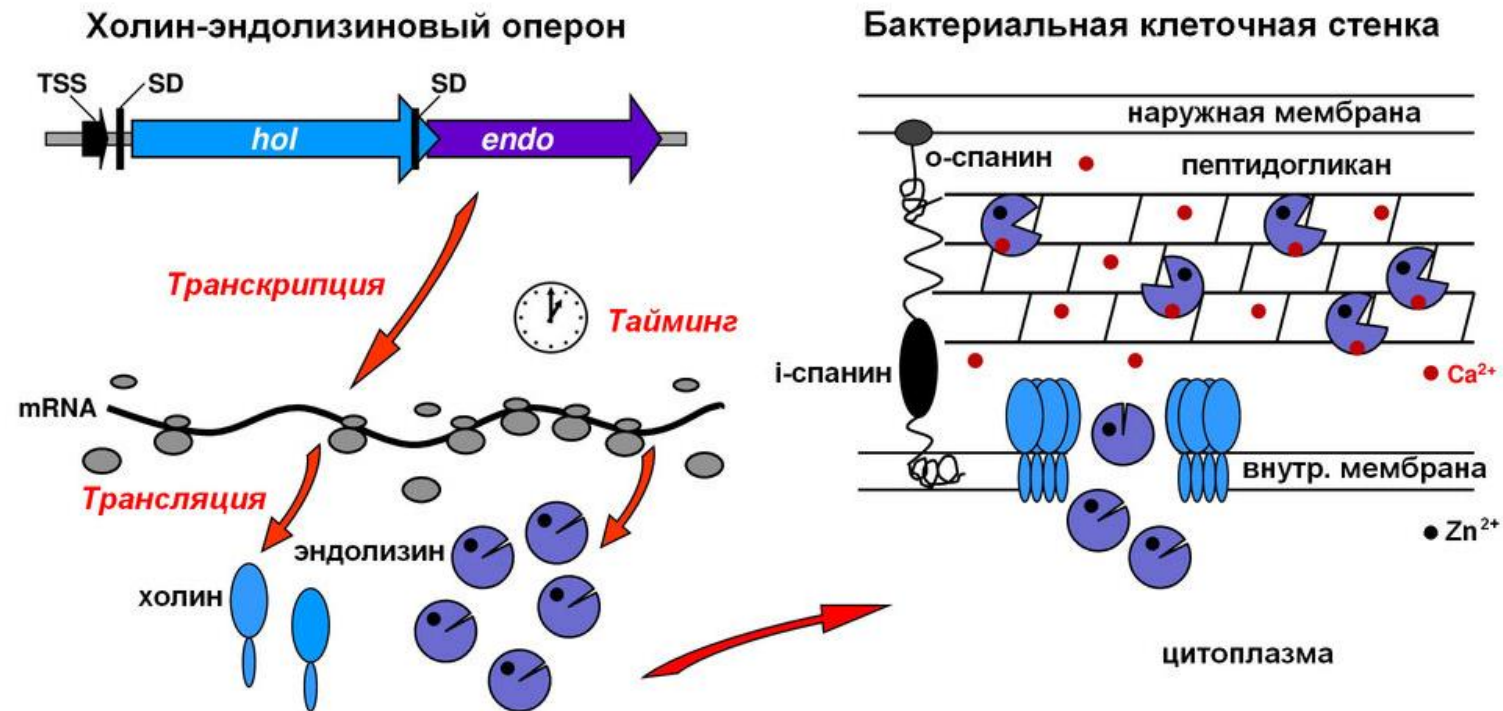
International Journal of
Molecular Sciences

Kravchenko SV et al. (2024) Optimizing antimicrobial peptide design: integration of cell-penetrating peptides, amyloidogenic fragments, and amino acid residue modifications. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{vos}1, SJR=1.179, Q_{sjr}1)

ТРАНСКРИПЦИЯ И ТРАНСЛЯЦИЯ ОПЕРОНА ЛИТИЧЕСКИХ ГЕНОВ БАКТЕРИОФАГА Т5

- При анализе транскрипционной активности идентифицирован сильный конститутивный промотор оперона литических генов *hol/endo* бактериофага Т5, узнаваемый РНК-полимеразой *E. coli*, и установлена точка инициации транскрипции.
- Показано, что единственным стартовым кодоном трансляции токсичного первого продукта, мембранноактивного холина, является неканонический TTG.
- Анализ областей инициации трансляции (TIR) обоих генов с помощью химерных конструкций, в которых отдельные участки исследуемых регуляторных областей слиты с геном белка-маркера EGFP, показал, что TIR холина в 20 раз менее эффективен, чем TIR эндолизина. На общий уровень транскрипции и трансляции влияли также длина конструкта и стартовый кодон холина. Вероятно, сочетание трансляционной супрессии накопления холина и посттрансляционной активации эндолизина кальцием – главные факторы, регулирующие тайминг лизиса клетки-хозяина бактериофагом Т5.
- Предложенный подход, основанный на применении химерных генетических конструкций, может быть рекомендован для исследования вклада отдельных участков ДНК в транскрипцию, трансляцию и их сопряжение при продукции рекомбинантных белка(ов) природными или искусственными оперонами любой сложности.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 23-24-00210.



World journal of
microbiology &
biotechnology

Chernyshov SV et al. (2024) From DNA to lytic proteins: transcription and translation of the bacteriophage T5 holin/endolysin operon. *World J Microbiol Biotechnol* (IF=4, $Q_{wos}=2$, $SJR=0.801$, $Q_{sjr}=2$)

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 50	Всего 40	Всего 146,3 (146,3)	Всего 130,8 (149,2)
Ставок 33,6	Q1 20	На человека 2,9 (2,7)	На человека 2,6 (2,6)
Бюджетных ставок 32,25	Q2 3	На бюджетную ставку 4,5 (4,9)	На бюджетную ставку 4,1 (4,6)
Бюджетных научных ставок 23,5		На бюджетную научную ставку 6,2 (6,8)	На бюджетную научную ставку 5,6 (6,4)



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

ИФ 83,8

Лаборатория биологических испытаний
И.А. Дьяченко

ИФ 23,1

Лаборатория токсикологии in vitro
Е.В. Наволоцкая

ИФ 11,5

Лаборатория фармакокинетики
Д.В. Зинченко

ИФ 0

Центр биологических испытаний
А.Н. Мурашев

Испытательный центр ГНЦ ИБХ РАН «Центр биологических испытаний» получил международный GLP-статус от TURKISH ACCREDITATION AGENCY, подтвердил национальный GLP-статус в Росаккредитации

- Испытательный центр ГНЦ ИБХ РАН «Центр биологических испытаний» получил международный GLP-статус от Turkish Accreditation Agency.
- Испытательный центр ГНЦ ИБХ РАН «Центр биологических испытаний» подтвердил национальный GLP-статус в Росаккредитации.

<https://www.turkak.org.tr/en>

14	AB-0028-IL	BIOLOGICAL TESTING CENTER
Adres: Prospekt Nauki, 6. Pushchino, Moscow Region. 142290, Russia		
Telefon: +7 496 7733753		
Şehir: MOSKOVA		
Web Sitesi:		
E-Posta: murashev@bibch.ru		
Akreditasyon Standardı: OECD Good Laboratory Practices		
Dosya numarası : AB-0028-IL		
Akreditasyon Tarihi: 19.03.2024		
Geçerlilik Tarihi: 18.03.2028		
Akreditasyon Sertifikası:  PDF İndir		

GLP-сертификат от TURKAK



The image shows a GLP Certificate from TURKAK (Türk Akreditasyon Kurumu). The certificate is titled "OECD İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI UYGUNLUK BEYANI" (Statement of GLP Compliance). It includes the following information:

- Dosya No:** AB-0028-IL
- STATEMENT OF GLP COMPLIANCE**
- Fili No:** AB-0028-IL
- Türk Akreditasyon Kurumu**
- Inspected the following test facility regarding compliance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice and Clinical Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization on Principles of Good Laboratory Practice, Maintenance of Test Facilities, Inspection of Good Laboratory Practice and Studies:**
- Test Binasının Adı ve Adresi / Name and address of the test facility:** BIOLOGICAL TESTING CENTER, Prospekt Nauki, 6. Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia
- Ünvanlı Alanlar / Areas of expertise:** Fiziksel-Kimyasal Testler / Physical-Chemical Tests, Zehirli Çözümler / Toxicity Studies, Analitik ve Mikrobiyolojik Testler / Analytical and Clinical Chemistry Testing
- Kurumun denetiminde, yukarıda belirtilen test binasının ilgili konularda OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensiplerine uygun olarak faaliyet gösterdiği / It was established that the aforementioned test facility was operating in the areas of expertise in compliance with OECD Principles of Good Laboratory Practice at the time of inspection.**
- Denetim Tarihi / Date of inspection:** 18.12.2023
- Revizyon Tarihi / Date of revision:** -
- Yatırlık Tarihi / Date of issue:** 18.03.2024
- Geçerlilik Tarihi / Valid until:** 18.03.2028
- Signature:** G. Ramo MÜDÜRÜOĞLU, Genel Sekreter / Secretary General

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГНЦ ИБХ РАН «ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ» ВЫПОЛНИЛ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТЯНАСЕН (ASO-GNAO1)

- Испытательный центр ГНЦ ИБХ РАН «Центр биологических испытаний» выполнил доклинические исследования генотерапевтического препарата Тянасен (ASO-GNAO1).
- Тянасен – антисмысловой олигонуклеотид (C₁₇₂H₂₄₁N₅₁O₉₄P₁₄S₁₄) для лечения энцефалопатии, вызванной мутацией в гене GNAO1.
- Разработчик: ООО «Тянасен» (Россия).
- Производитель: WuXi AppTec (Tianjin) Co., Ltd (Китай).
- Получено разрешение на проведение клинических исследований.

Испытательный центр ГНЦ ИБХ РАН «Центр биологических испытаний»
выполнил доклинические исследования генотерапевтического препарата
Тянасен (ASO-GNAO1)



Тянасен – антисмысловой олигонуклеотид
(C₁₇₂H₂₄₁N₅₁O₉₄P₁₄S₁₄)
для лечения энцефалопатии,
вызванной мутацией в гене GNAO1

Разработчик: ООО «Тянасен» (Россия)
Производитель: WuXi AppTec (Tianjin) Co., Ltd (Китай)

Получено разрешение на проведение
клинических исследований

на базе НИКИ педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е.Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ России

СОСТАВ	ПУБЛИКАЦИИ	БАЛЛЫ ИБХ	ИФ
Человек 68	Всего 36	Всего 114 (146,3)	Всего 100,7 (149,2)
Ставок 52,1	Q1 15	На человека 1,7 (2,7)	На человека 1,5 (2,6)
Бюджетных ставок 50,35	Q2 2	На бюджетную ставку 2,3 (4,9)	На бюджетную ставку 2 (4,6)
Бюджетных научных ставок 31,1		На бюджетную научную ставку 3,7 (6,8)	На бюджетную научную ставку 3,2 (6,4)



ДРУГИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ

ИФ 72,8

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

ИФ 17,9

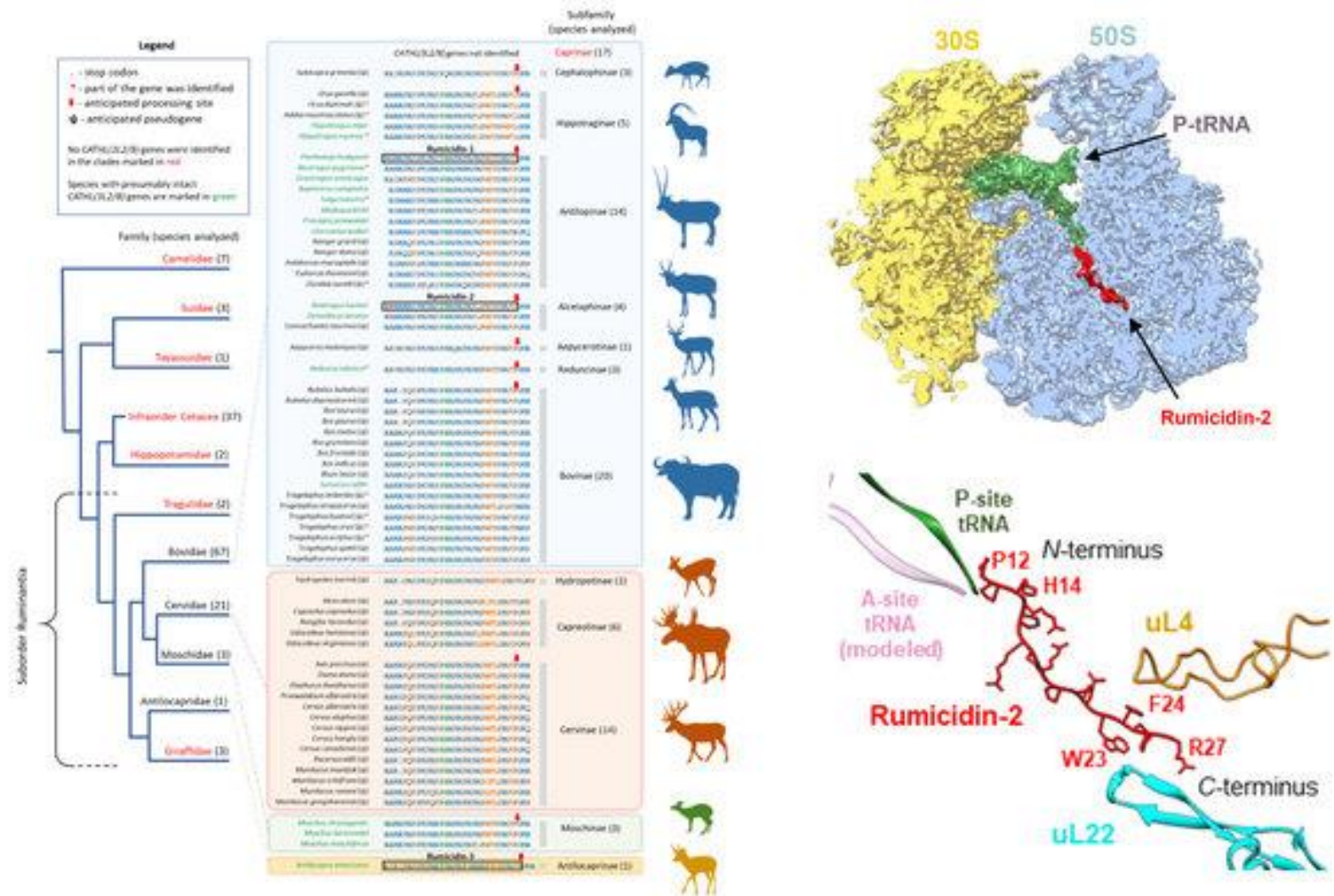
НПП «Питомник лабораторных животных»
Г.Б. Телегин

РУМИЦИДИНЫ – НОВОЕ СЕМЕЙСТВО ЗАЩИТНЫХ ПЕПТИДОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ, БЛОКИРУЮЩИХ ВЫХОДНОЙ ТОННЕЛЬ 70S РИБОСОМ

- Биоинформатический поиск и анализ биоразнообразия кателицидинов млекопитающих позволил обнаружить новое уникальное семейство пролин-богатых антимикробных пептидов (ПБ-АМП), гены которых распространены среди жвачных парнокопытных.
- Благодаря множественным контактам пептида в выходном тоннеле и пептидилтрансферазном центре рибосомы, румицидины способны эффективно ингибировать стадию элонгации трансляции у бактерий. Ключевой структурной особенностью румицидинов является наличие консервативной диады Trp23-Phe24, которая образует ряд ключевых взаимодействий с 50S субъединицей в области сужения выходного тоннеля.
- Румицидины обладают высокой активностью против микобактерий и ряда важных грамотрицательных бактерий, относящихся к так называемым «ESKAPE»-патогенам. Их эффективность как антибиотиков была также доказана на модели летальной септицемии у мышей, вызванной *E. coli*.

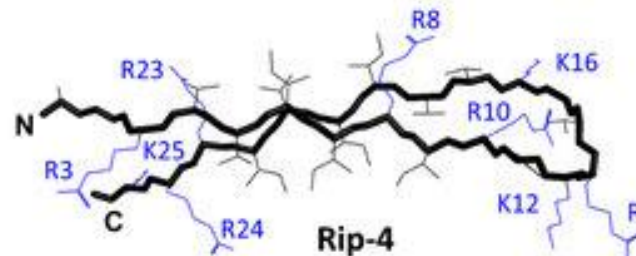
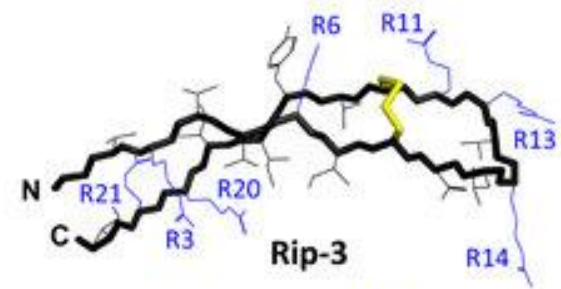
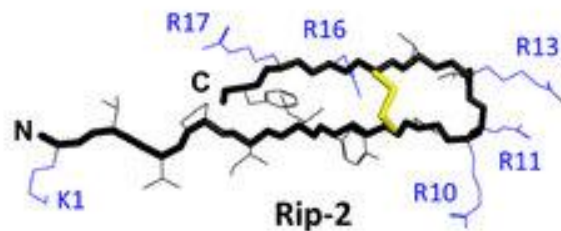


Pantelev PV et al. (2024) Rumicidins are a family of mammalian host-defense peptides plugging the 70S ribosome exit tunnel. *Nat Commun* (IF=14.7, $Q_{wos}1$, $SJR=4.887$, $Q_{sjr}1$)



НОВЫЕ СТРУКТУРНЫЕ СЕМЕЙСТВА ТАНАТИН-ПОДОБНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ НАСЕКОМЫХ, ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ

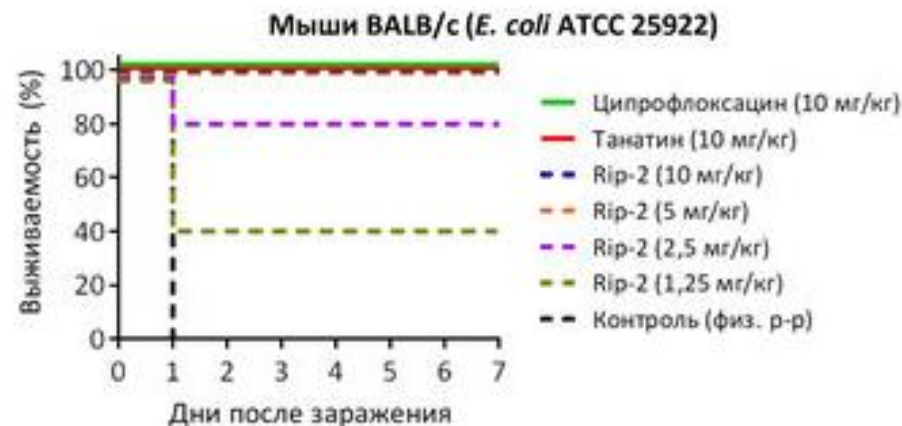
Bacteria	0.9% NaCl	Thanatin	Rip-2	Rip-3	Rip-4	Polymyxin B
<i>E. coli</i> ML-35p	-	<0.06	<0.06	4	8	0.06
<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	<0.06	<0.06	8	8	0.125
<i>E. coli</i> MDR CI 1057	-	<0.06	<0.06	4	4	0.06
<i>E. coli</i> XDR CI U10 *	-	0.06	<0.06	0.25	2	1
<i>E. coli</i> XDR CI 4172	-	0.06	<0.06	4	4	0.125
<i>A. baumannii</i> XDR CI 2675	-	<0.06	<0.06	1	2	0.06
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	-	0.25	0.125	16	8	0.25
<i>K. pneumoniae</i> XDR CI 3375	-	0.5	0.25	1	4	0.25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	-	>32	>32	8	4	0.125
<i>P. aeruginosa</i> XDR CI 1995	-	>32	>32	16	8	1
<i>Proteus mirabilis</i> XDR CI 3423	-	>32	>32	32	32	>32
<i>Bacillus subtilis</i> B-886	-	2	1	0.125	0.125	2
<i>B. licheniformis</i> B-511	-	4	2	0.06	0.06	4
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	>32	>32	4	8	>32
<i>S. aureus</i> MDR CI 119	-	>32	>32	16	>32	>32
<i>Mycobacterium smegmatis</i> mc2 155 **	-	8	8	0.125	0.25	8



- Биоинформатический поиск в базах данных транскриптомов насекомых позволил обнаружить новые семейства β -спилочных защитных АМП у представителей подотряда клопов (Heteroptera).
- Пептид Rip-2 способен эффективно подавлять рост энтеробактерий *in vitro* и *in vivo* (в суточной дозе не менее 5 мг/кг у мышей), благодаря эффективному связыванию с липополисахаридом и белком LptA, необходимым для биогенеза внешней мембраны бактерий.
- Напротив, пептиды Rip-3 и Rip-4 способны нарушать мембраны широкого спектра бактерий, причём наибольшая специфичность действия наблюдается в отношении грамположительных бактерий родов *Bacillus* и *Mycobacterium*.



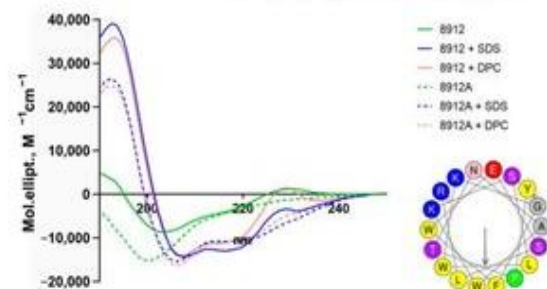
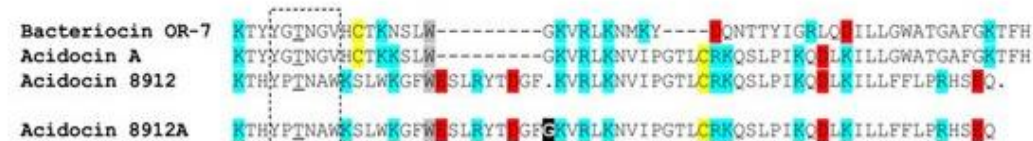
Pantelev PV et al. (2024) Discovery of novel thanatin-like antimicrobial peptides from bean bug *riptortus pedestris*. *Pharmaceutics* (IF=4.9, $Q_{wos}1$, $SJR=0.892$, $Q_{sjr}1$)



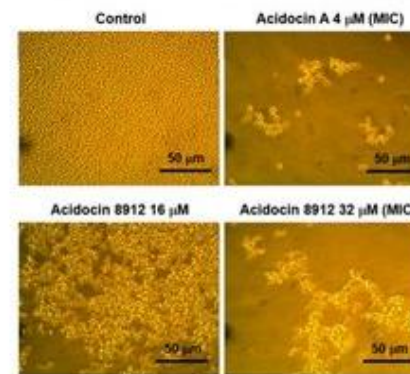
АЦИДОЦИН А И АЦИДОЦИН 8912 ПРИНАДЛЕЖАТ К ОТДЕЛЬНОМУ ПОДСЕМЕЙСТВУ БАКТЕРИОЦИНОВ II КЛАССА С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Среди бактериоцинов IIa подкласса идентифицировано подсемейство антимикробных пептидов, обладающих широким спектром антимикробной активности. Эти пептиды структурно родственны классическим педиоцин-подобным бактериоцинам, однако существенно отличаются от них спектром активности и механизмом антимикробного действия. Представителями подсемейства являются ацидоцин А, ацидоцин 8912 и бактериоцин OR-7 из разных штаммов лактобацилл.

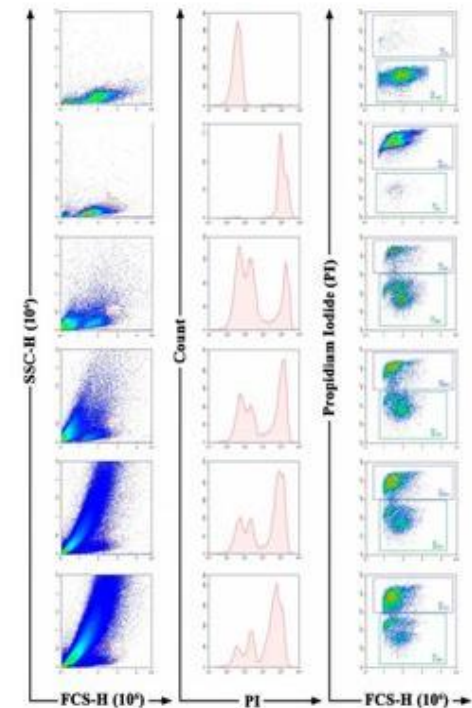
- При анализе структуры плазмид молочнокислых бактерий нами обнаружен ещё один предполагаемый представитель данного подсемейства.
- Пептиды демонстрируют склонность к формированию амфифильной α -спиральной структуры, необратимо повышают проницаемость мембран микроорганизмов, но характеризуются умеренной цитотоксичностью в отношении клеток человека.
- В отличие от других представителей подкласса, антибактериальная активность не зависит от наличия «педиоцинового бокса» в N-концевой части молекулы.
- Пептиды активны в отношении антибиотикорезистентных клинических изолятов грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов рода *Candida*.
- Исследована протеолитическая стабильность ацидоцина А в условиях, имитирующих условия в пищеварительном тракте, а также показана его способность проникать через кишечный эпителий на модели монослоя клеток CaCo-2.



Спектры КД указывают на формирование амфифильной α -спиральной структуры



Лизис клеток *Candida albicans*

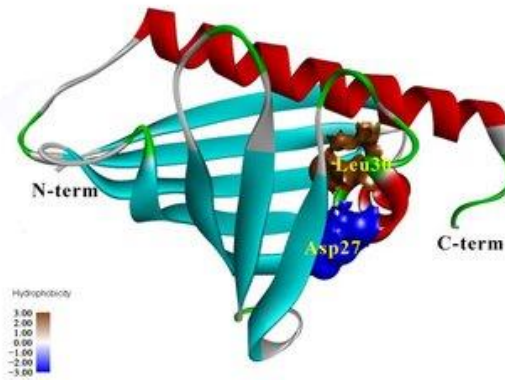


Повышение проницаемости клеточной мембраны по данным проточной цитометрии

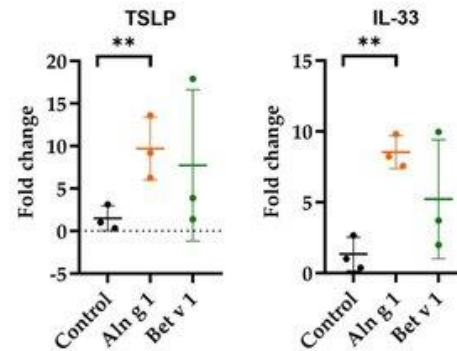
СТРУКТУРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГЕНОВ PR-10 НА ПРИМЕРЕ ОСНОВНОГО АЛЛЕРГЕНА ПЫЛЬЦЫ ОЛЬХИ Aln g 1

Aln g 1 — клинически значимый, но недостаточно изученный аллерген пыльцы ольхи. Он принимает участие в развитии аллергических перекрестных реакций с основным аллергеном класса PR-10 — пылью березы Bet v 1. Aln g 1 способен вызывать Bet v 1-независимую сенсibilизацию иммунной системы, что может быть причиной неэффективности АСИТ, проводимой с Bet v 1.

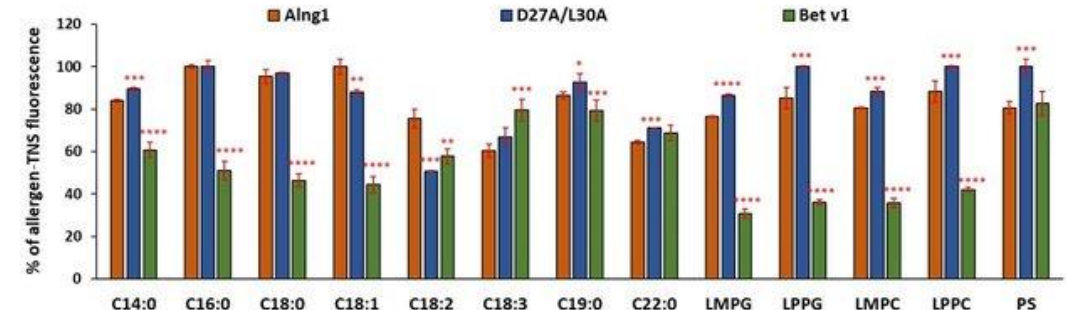
- Исследование показало, что Aln g 1 стимулирует алармины, связывается с гидрофобными лигандами и не полностью восстанавливает структуру после нагревания, теряя IgE-связывающую активность.
- Замена двух остатков, Asp27 и Leu30, расположенных у входа в гидрофобную полость Aln g 1, нарушает структуру аллергена и снижает его способность связывать IgE сывороток больных аллергией и липидные лиганды.
- Показано, что термообработанный Aln g 1 и его мутант D27A/L30A – потенциальные гипоаллергенные варианты для АСИТ.



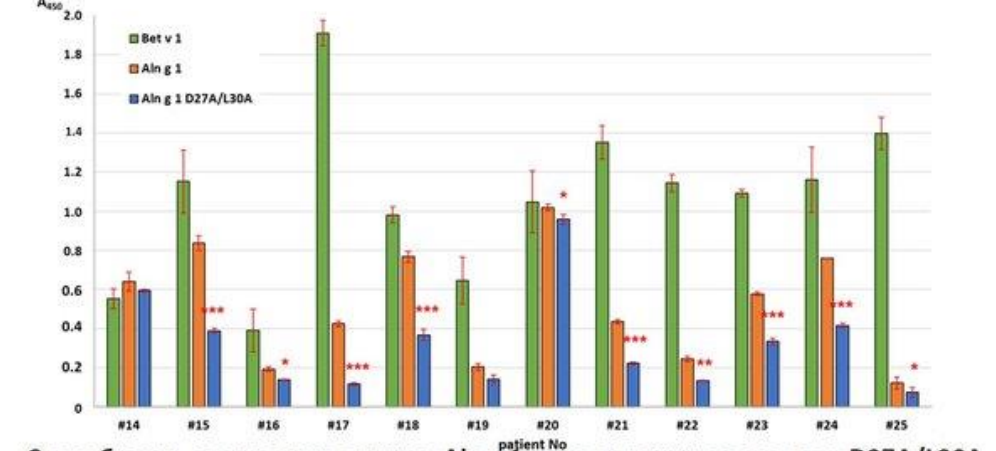
Предсказанная пространственная структура Aln g 1.



Анализ относительных уровней экспрессии генов IL-33 и TSLP в клетках Calu-3, обработанных Aln g 1 или Bet v 1.



Уровень флуоресценции комплекса аллерген-TNS при внесении в систему различных лигандов.



Способность связывания антител Aln g 1 и его мутантного аналога D27A/L30A с IgE из сыворотки пациентов с аллергией.



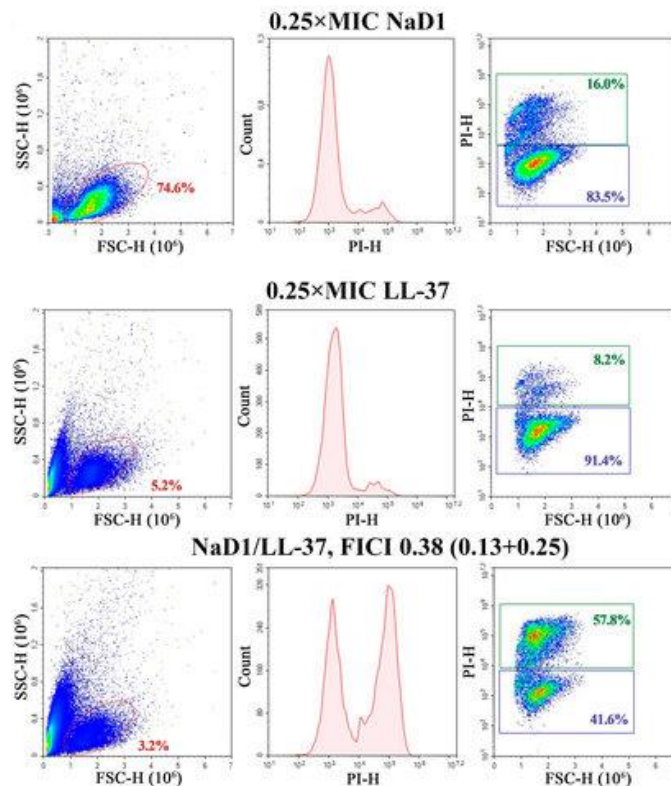
International Journal of
Molecular Sciences

Melnikova DN et al. (2024) Structural and immunological features of PR-10 allergens: Focusing on the major alder pollen allergen Aln g 1. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, Q_{wos} 1, SJR =1.179, Q_{sjr} 1)

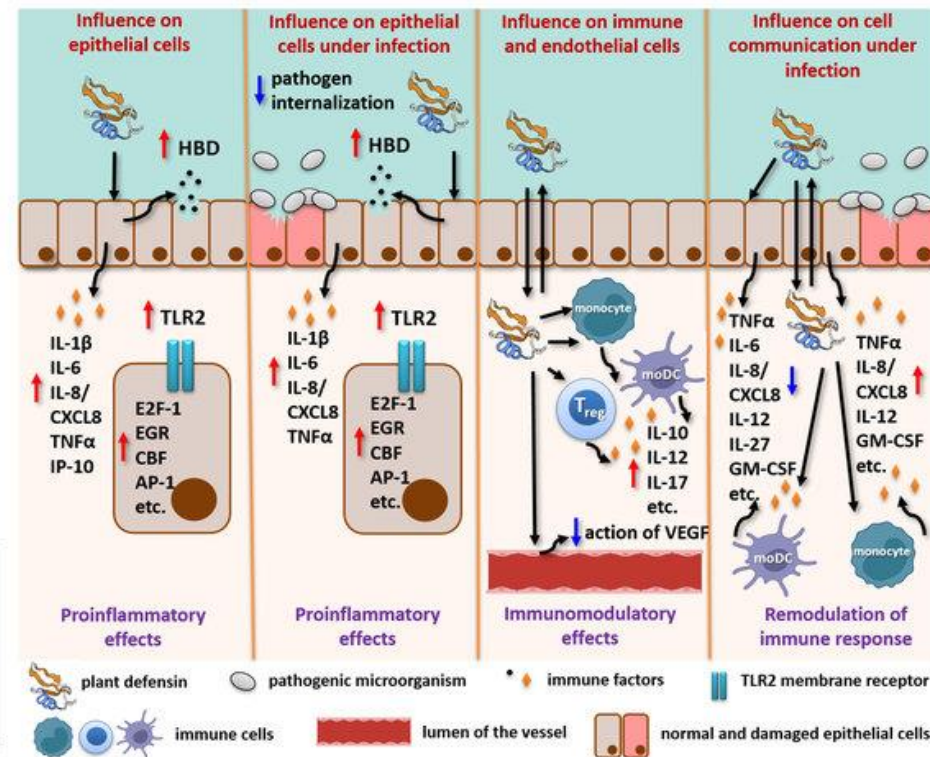
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ДЕФЕНСИНЫ - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АГЕНТЫ С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

- Дефенсин табака NaD1 проявляет эффективное фунгицидное действие против чувствительных и резистентных к азолам и эхинокандинам штаммам *Candida albicans*, обладает способностью ингибировать адгезию клеток гриба, предотвращает образование биопленок и усиливает действие каспофунгина.
- Показано, что NaD1 оказывает иммуномодулирующее действие на различные иммунные клетки. В частности, NaD1 действует на покоящиеся и стимулированные бактериальными или грибковыми PAMP TLR-1 макрофаги, влияя на выработку ключевых цитокинов острой фазы воспаления.
- Высказано предположение о том, что иммуномодулирующая активность, а также способность NaD1 действовать в синергизме с такими эндогенными АМП, как LL-37 и HBD2, могут способствовать эффективности этого пептида в условиях инфекции *in vivo*.

Синергическое действие дефенсина табака NaD1 и кателицидина человека LL-37 отношении клеток *Candida albicans*



Возможные иммуномодулирующие эффекты растительных дефенсинов, в том числе в условиях инфекции

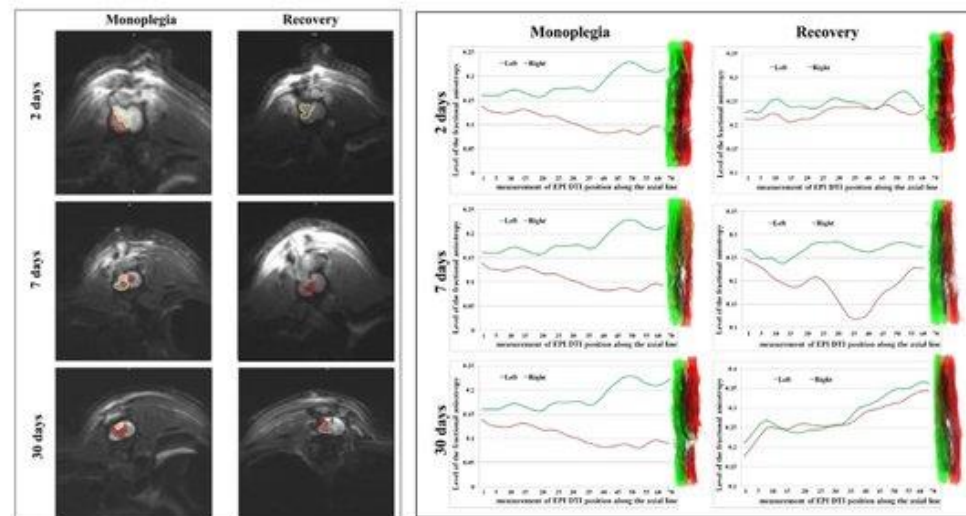


- Finkina EI et al. (2024) Immunomodulatory effects of the tobacco defensin NaD1. *Antibiotics (Basel)* (IF=4.3, $Q_{wos}1$, $SJR=0.92$, $Q_{sjr}1$)
- Finkina EI et al. (2024) Antifungal plant defensins as an alternative tool to combat candidiasis. *Plants (Basel)* (IF=4, $Q_{wos}1$, $SJR=0.795$, $Q_{sjr}1$)

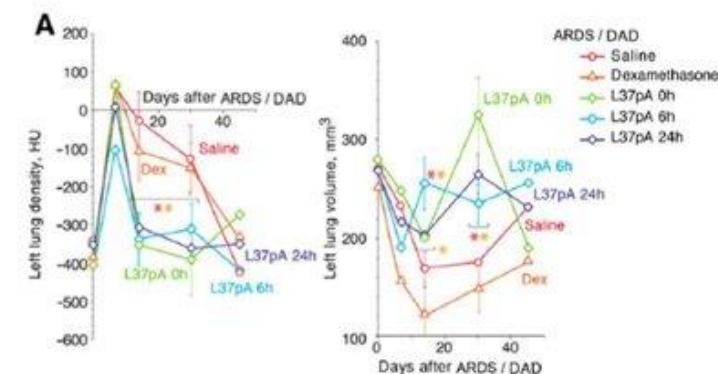
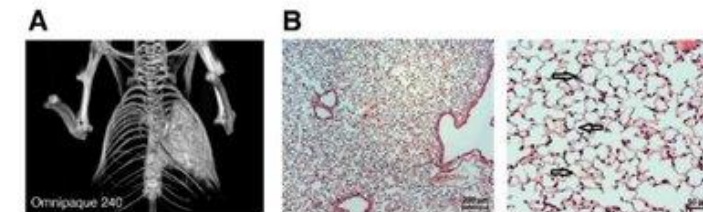


НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ И ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ РАЗВИТИЕМ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

Модель криотравмы спинного мозга у крыс



Модель ДАП/ОРДС легкого у мышей



- Показано, что оценка уровня фракционной анизотропии спинного мозга у крыс в острый период после модельной криотравмы может служить наиболее эффективным инструментом ранней диагностики для мониторинга и прогнозирования развития последствий ТСМ.
- На модели ДАП/ОРДС легкого у мышей было показано, что синтетический амфипатический спиральный пептид L-37pA (ингибитор SR-B рецепторов) блокирует развитие цитокинового шторма, ингибирует острое и хроническое легочное воспаление, предотвращает развитие фиброза и улучшает физиологическую дыхательную функцию легких.



International Journal of
Molecular Sciences



European
Review for
Medical and
Pharmacological
Sciences

- Chernov AS et al. (2024) Synthetic amphipathic helical peptide L-37pA ameliorates the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and ards-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int J Mol Sci* (IF=4.9, $Q_{wos}1$, SJR=1.179, $Q_{sji}1$)
- Chernov AS et al. (2024) DTI-MRI at 2 days after spinal cord injury accurately predicts long-term locomotor function recovery in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (IF=0, $Q_{wos}0$, SJR=0.58, $Q_{sji}2$)

Отдел НПП «Питомник лабораторных животных» (Г.Б. Телегин). Лаб. белков гормональной регуляции (А.А. Белогуров). Лаб. инструментов для диагностики и терапии инфекционных заболеваний (А.С. Чернов). Лаб. биологических испытаний (И.А. Дьяченко)



АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛОВ и ЛАБОРАТОРИЙ ИБХ РАН 2024

Данные актуальны на 21 декабря 2024

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

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

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

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

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



ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ

2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022 – 2023 - 2024

Год	Кол-во статей	Кол-во в Q1 (WoS)	Кол-во в Q1 (Scopus)	Сумм. ИФ	Кол-во статей с ИФ>5	Кол-во статей с ИФ>9	Средний ИФ
2016	363	58 / 16 %	115 / 32 %	1171	51 / 14 %	18 / 5 %	3,22
2017	399	75 / 19 %	155 / 39 %	1248	53 / 13 %	14 / 4 %	3,13
2018	432	112 / 26 %	174 / 40 %	1528	92 / 21 %	31 / 7 %	3,54
2019	463	152 / 33 %	230 / 50 %	1713	130 / 28 %	24 / 5 %	3,7
2020	556	196 / 35 %	273 / 49 %	2428	181 / 33 %	37 / 7 %	4,37
2021	516	238 / 46 %	307 / 59 %	2387	190 / 37 %	31 / 6 %	4,63
2022	584	285 / 49 %	334 / 57 %	2716	231 / 40 %	41 / 7 %	4,65
2023	539	245 / 49%	313 / 62%	2186	222 / 44%	20 / 4%	4,34
2024	525	233 / 44%	289 / 55%	1878	84 / 16%	22 / 4%	3,58



КОРРЕКТИРОВКА ↓↓ ИМПАКТ-ФАКТОРОВ

	ИФ 2023	ИФ 2024	Статей в 2023
Cell Death and Disease	9	8.1	2
Briefings in Bioinformatics	9.5	6.8	1
Scientific Data	9.8	5.8	2
Materials Today Advances	10	8.1	1
Nature Medicine	82,9	58,7	1
Cell Host and Mictobe	30,3	20,6	1
Nature Neuroscience	16,6	14,7	4



ДИНАМИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ИБХ

2016 – 2017 – 2018 – 2019 – 2020 – 2021 – 2022 – 2023 - 2024

Год	Кол-во статей	Кол-во в Q1 (WoS)	Кол-во в Q1 (Scopus)	Сумм. ИФ	Кол-во статей с ИФ>5	Кол-во статей с ИФ>9	Средний ИФ
-----	---------------	-------------------	----------------------	----------	----------------------	----------------------	------------

Выделенные красным данные – подсчет по импакт-факторам прошлого года.

2022	584	285 / 49%	334 / 57%	2716	231 / 40%	41 / 7%	4,65
2023	539	245 / 49%	313 / 62%	2186	222 / 44%	20 / 4%	4,34
2024	525	233 / 44%	289 / 55%	1878	84 / 16%	22 / 4%	3,58

Пересчет данных с учетом актуальных на 2023 год импакт-факторов журналов.

2022	584	277 / 47%	332 / 57%	2430	103 / 18%	36 / 7%	4,15
2023	539	245 / 49%	316 / 59%	1980	66 / 12%	13 / 4%	3,67
2024	525	233 / 44%	289 / 55%	1878	84 / 16%	22 / 4%	3,58



ПУБЛИКАЦИИ ИБХ РАН С ИФ>9



ЖУРНАЛ	ИФ	N СТАТЕЙ	ЖУРНАЛ	ИФ	N СТАТЕЙ
Nature Methods	36,1	2	Science Advances	11,7	1
Nucleic Acids Research	16,6	1	ACS Catalysis	11,3	1
Nature Communications	14,7	4	Biological Reviews	11	1
Advanced Science	14,3	1	The British Journal of Dermatology and syphilis	11	1
Aggregate	13,9	1	Journal of Nanobiotechnology	10,6	1
Leukemia	12,8	1	EBioMedicine	9,7	1
Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews	12,8	1	Biological Psychiatry	9,6	1
Molecular Therapy	12,1	1	Molecular Psychiatry	9,6	1
Nature Computational Science	12	1	PNAS	9,4	1

СТАТЬИ	ИФ	КБПР
Zhang H, Lesnov GD, Subach OM, Zhang W, Kuzmicheva TP, Vlaskina AV, Samygina VR, Chen L, Ye X, Nikolaeva AY, Gabdulkhakov A, Papadaki S, Qin W, Borshchevskiy V, Perfilov MM , Gavrikov AS , Drobizhev M, Mishin AS , Piatkevich KD, Subach FV (2024). Bright and stable monomeric green fluorescent protein derived from StayGold. Nat Methods	36,1	3
Shakhova ES , Karataeva TA , Markina NM , Mitiouchkina T , Palkina KA , Perfilov MM , Wood MG, Hoang TT, Hall MP, Fakhranurova LI , Alekberova AE, Malyshevskaya AK , Gorbachev DA , Bugaeva EN , Pletneva LK, Babenko VV, Boldyreva DI, Gorokhovatsky AY , Balakireva AV , Gao F, Choob VV, Encell LP, Wood KV, Yampolsky IV , Sarkisyan KS , Mishin AS (2024). An improved pathway for autonomous bioluminescence imaging in eukaryotes. Nat Methods	36,1	5,73
Skutel M, Yanovskaya D, Demkina A , Shenfeld A, Musharova O, Severinov K , Isaev A (2024). RecA-dependent or independent recombination of plasmid DNA generates a conflict with the host EcoKI immunity by launching restriction alleviation. Nucleic Acids Res	16,6	1,43
Zelepukin IV , Shevchenko KG, Deyev SM (2024). Rediscovery of mononuclear phagocyte system blockade for nanoparticle drug delivery. Nat Commun	14,7	10
Panteleev PV , Pichkur EB, Kruglikov RN , Paleskava A, Shulenina OV, Bolosov IA , Bogdanov IV , Safronova VN , Balandin SV , Marina VI, Kombarova TI, Korobova OV, Shamova OV, Myasnikov AG, Borzilov AI, Osterman IA, Sergiev PV , Bogdanov AA , Dontsova OA , Konevega AL, Ovchinnikova TV (2024). Rumicidins are a family of mammalian host-defense peptides plugging the 70S ribosome exit tunnel. Nat Commun	14,7	6,83

СТАТЬИ	ИФ	КБПР
Shender VO , Anufrieva KS, Shnaider PV, Arapidi GP , Pavlyukov MS , Ivanova OM , Malyants IK, Stepanov GA, Zhuravlev E, Ziganshin RH , Butenko IO, Bukato ON, Klimina KM, Veselovsky VA, Grigorieva TV, Malanin SY, Aleshikova OI, Slonov AV, Babaeva NA, Ashrafyan LA, Khomyakova E, Evtushenko EG, Lukina MM, Wang Z, Silantiev AS, Nushtaeva AA, Kharlampieva DD, Lazarev VN, Lashkin AI, Arzumanyan LK, Petrushanko IY, Makarov AA, Lebedeva OS, Bogomazova AN, Lagarkova MA, Govorun VM (2024). Therapy-induced secretion of spliceosomal components mediates pro-survival crosstalk between ovarian cancer cells. <i>Nat Commun</i>	14,7	1,44
Kot EF , Goncharuk SA , Franco ML, McKenzie DM, Arseniev AS , Benito-Martínez A, Costa M, Cattaneo A, Hristova K, Vilar M, Mineev KS (2024). Structural basis for the transmembrane signaling and antidepressant-induced activation of the receptor tyrosine kinase TrkB. <i>Nat Commun</i>	14,7	5,45
Belyaev IB , Zelepukin IV , Kotelnikova PA , Tikhonowski GV, Popov AA, Kapitannikova AY , Barman J, Kopylov AN, Bratashov DN, Prikhodzhenko ES, Kabashin AV, Deyev SM , Zvyagin AV (2024). Laser-Synthesized Germanium Nanoparticles as Biodegradable Material for Near-Infrared Photoacoustic Imaging and Cancer Phototherapy. <i>Adv Sci (Weinh)</i>	14,3	5,64
Yaremenko AV , Melikov RO, Pechnikova NA, Belyaev IB , Ringaci , Yaremenko TV, Mirkasymov AB , Tamgin AA, Rodionov VI , Dolotova SM , Plisko GA, Semivelichenko ED, Rogova AS, Muslimov AR, Ivkina AS, Ivkin DY, Erichev VP, Deyev SM , Avetisov SE, Li Y, Liu H, Zelepukin IV (2024). Modification of contact lenses via metal-organic frameworks for glaucoma treatment. <i>Aggregate</i>	13,9	4,85
Stevani CV, Zamuner CK, Bastos EL, Nóbrega BB, Soares DM, Oliveira AG, Bechara EJ, Shakhova ES , Sarkisyan KS , Yampolsky IV , Kaskova ZM (2024). The living light from fungi. <i>Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews</i>	12,8	4,24

СТАТЬИ	ИФ	КБПР
Lu W, Lyu H, Xiao X, Bai X, Zhang M, Wang J, Pu Y, Meng J, Zhang X, Zhu H, Yuan T, Wang B, Jin X, Cao X, Wang Z, Xie T, Meng H, Stepanov AV , Gabibov AG , An Y, Sun R, Zhang Y, Maschan MA, Zhu Z, Zhang H, Zhao M (2024). Prophylactic donor-derived CD19 CAR-T cell infusion for preventing relapse in high-risk B-ALL after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Leukemia</i>	12,8	1,54
Kostyusheva A, Brezgin S, Ponomareva N, Frolova A, Lunin A, Bayurova E, Tikhonov A, Slatinskaya O, Demina P , Kachanov A, Babaeva G, Khan I, Khochenkov D, Khochenkova Y, Sokolova D, Silachev D, Maksimov G, Khaydukov E , Pokrovsky VS, Zamyatnin AA, Parodi A, Gordeychuk I, Chulanov V, Kostyushev D (2024). Biologics-based technologies for highly efficient and targeted RNA delivery. <i>Mol Ther</i>	12,1	0,83
Karnaukhov VK, Shcherbinin DS, Chugunov AO , Chudakov DM , Efremov RG , Zvyagin IV , Shugay M (2024). Structure-based prediction of T cell receptor recognition of unseen epitopes using TCRen. <i>NAT COMPUT SCI</i>	12	8,81
Palkina KA , Karataeva TA , Perfilov MM , Fakhranurova LI , Markina NM , Somermeyer LG, Garcia-Perez E, Vazquez-Vilar M, Rodriguez-Rodriguez M, Vazquez-Vilriales V, Shakhova ES , Mitiouchkina T , Belozerova OA , Kovalchuk SI , Alekberova A, Malyshevskaya AK , Bugaeva EN , Guglya EB , Balakireva A , Sytov N, Bezlikhotnova A, Boldyreva DI, Babenko VV, Kondrashov FA, Choob VV, Orzaez D, Yampolsky IV , Mishin AS , Sarkisyan KS (2024). A hybrid pathway for self-sustained luminescence. <i>Sci Adv</i>	11,7	6,52
Zayats EA , Fateev IV , Abramchik YA , Kostromina MA , Timofeev VI , Yurovskaya DO , Karanov AA , Konstantinova ID , Golovin AV , Esipov RS (2024). Designing an Efficient Biocatalyst for the Phosphoribosylation of Antiviral Pyrazine-2-carboxamide Derivatives. <i>ACS Catal</i>	11,3	18

СТАТЬИ	ИФ	КБПР
Martynova AA, Kubanov AA, Evtushenko NA , Kosykh AV, Kondratyev NV, Beilin AK, Karamova AE , Monchakovskaya ES , Bogdanova EA , Azimov KA, Ziganshin RH , Nefedova MA, Bozhanova NG , Zaklyazminskaya EV, Gurskaya NG (2024). New Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa intermediate variant resulting from alternative splicing of exon 19 and truncation in FN III-like domain of type VII collagen . <i>Br J Dermatol Syph</i>	11	2
Zaraisky AG , Araslanova KR , Shitikov AD , Tereshina MB (2024). Loss of the ability to regenerate body appendages in vertebrates: from side effects of evolutionary innovations to gene loss. <i>Biol Rev Camb Philos Soc</i>	11	15
Latypova AA, Yaremenko AV , Pechnikova NA, Minin AS, Zubarev IV (2024). Magnetogenetics as a promising tool for controlling cellular signaling pathways. <i>J Nanobiotechnology</i>	10,6	1,33
Tkachev A, Stekolshchikova E, Golubova A, Serkina A, Morozova A, Zorkina Y, Riabinina D, Golubeva E, Ochneva A, Savenkova V, Petrova D, Andreyuk D, Goncharova A, Alekseenko I , Kostyuk G, Khaitovich P (2024). Screening for depression in the general population through lipid biomarkers. <i>EBioMedicine</i>	9,7	1,25
Diniz CRAF, Crestani AP, Casarotto PC, Biojone C, Cannarozzo C, Winkel F, Prozorov MA , Kot EF , Goncharuk SA , Marques DB, Zacharias LR, Autio H, Sahu MP, Borges-Assis AB, Leite JP, Mineev KS , Castrén E, Resstel LBM (2024). Fluoxetine and Ketamine Enhance Extinction Memory and Brain Plasticity by Triggering the p75 Neurotrophin Receptor Proteolytic Pathway. <i>Biol Psychiatry</i>	9,6	2,78
Brito DVC, Kupke J, Sokolov R , Cambridge S, Both M, Bengtson CP, Rozov A, Oliveira AMM (2024). Biphasic Npas4 expression promotes inhibitory plasticity and suppression of fear memory consolidation in mice. <i>Mol Psychiatry</i>	9,6	0,83
Ke F, Benet ZL, Shelyakin P , Britanova OV , Gupta N, Dent AL, Moore BB, Grigorova IL (2024). Targeted checkpoint control of B cells undergoing positive selection in germinal centers by follicular regulatory T cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>	9,4	0,83



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН
(суммарный импакт-фактор публикаций отделов)

2024



СУММАРНЫЙ ИФ



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ИБХ РАН
(средний импакт-фактор публикаций отделов)

2024



СРЕДНИЙ ИФ

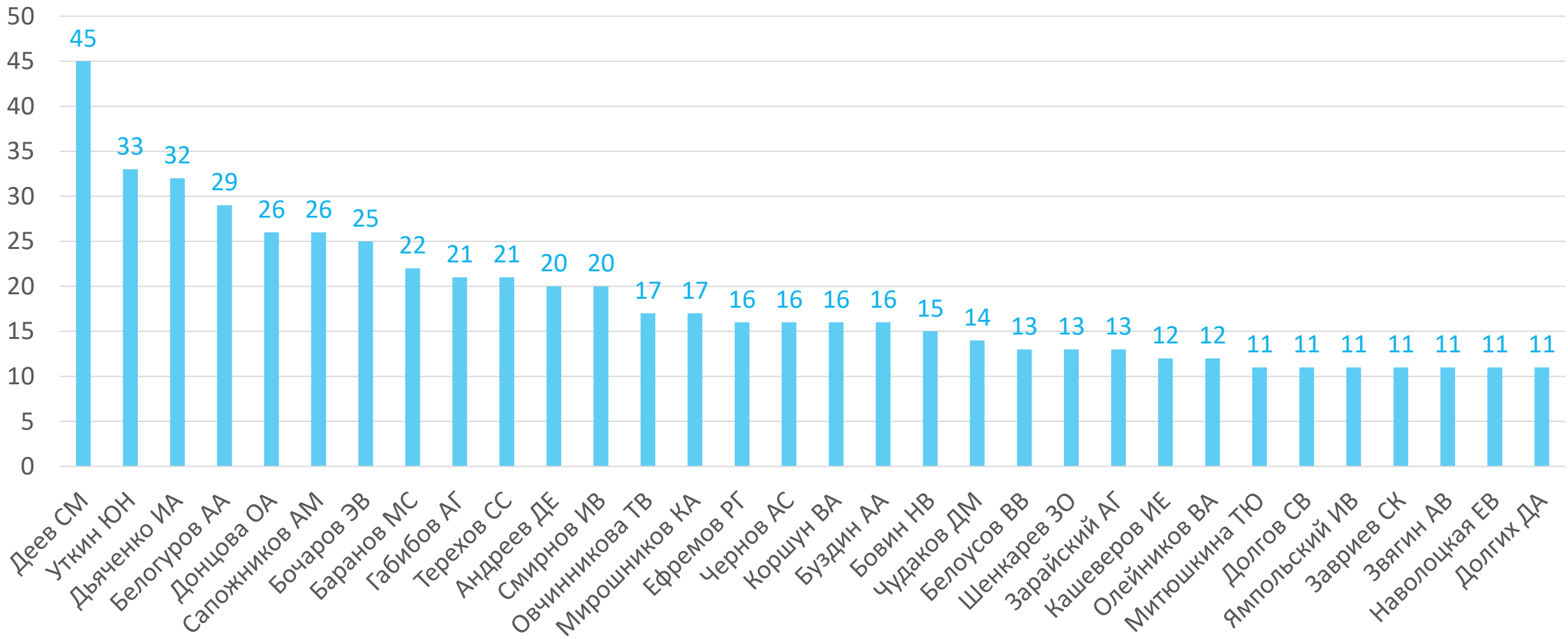
ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН



ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

(общее количество публикаций >10)

2024

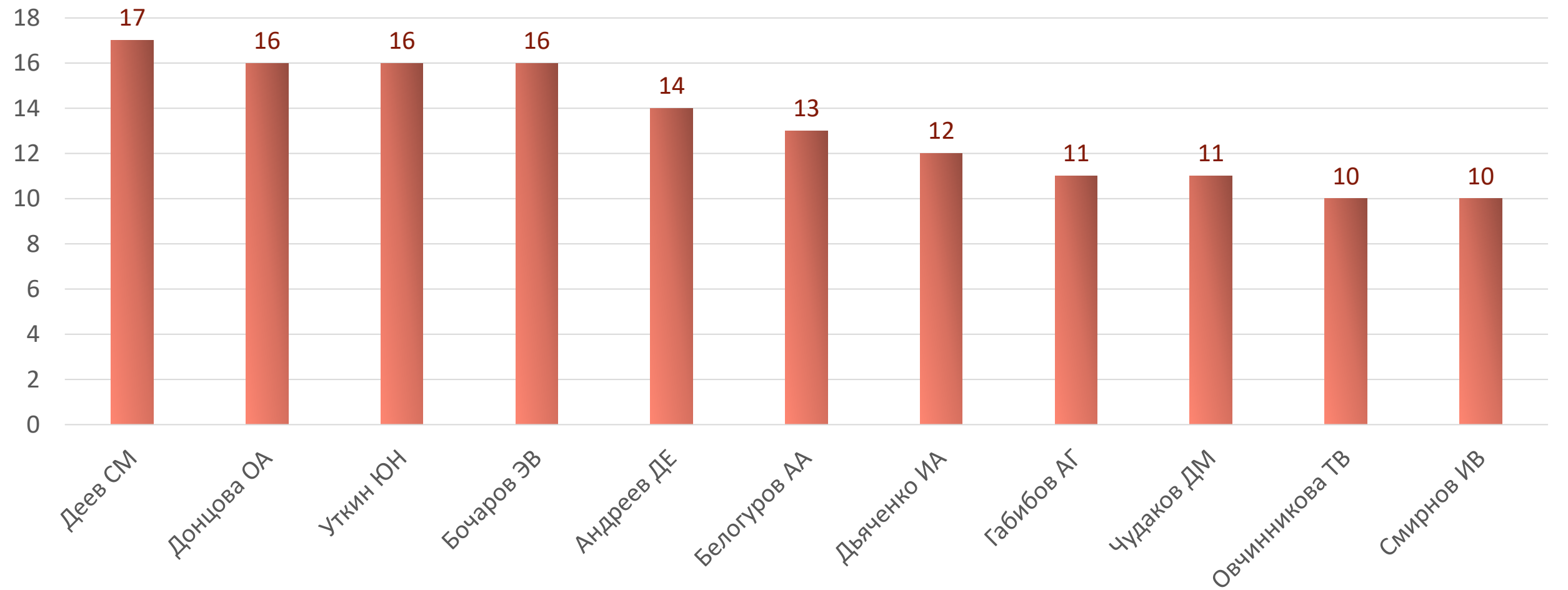




ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

(количество публикаций в журналах $Q1 \geq 10$)

2024

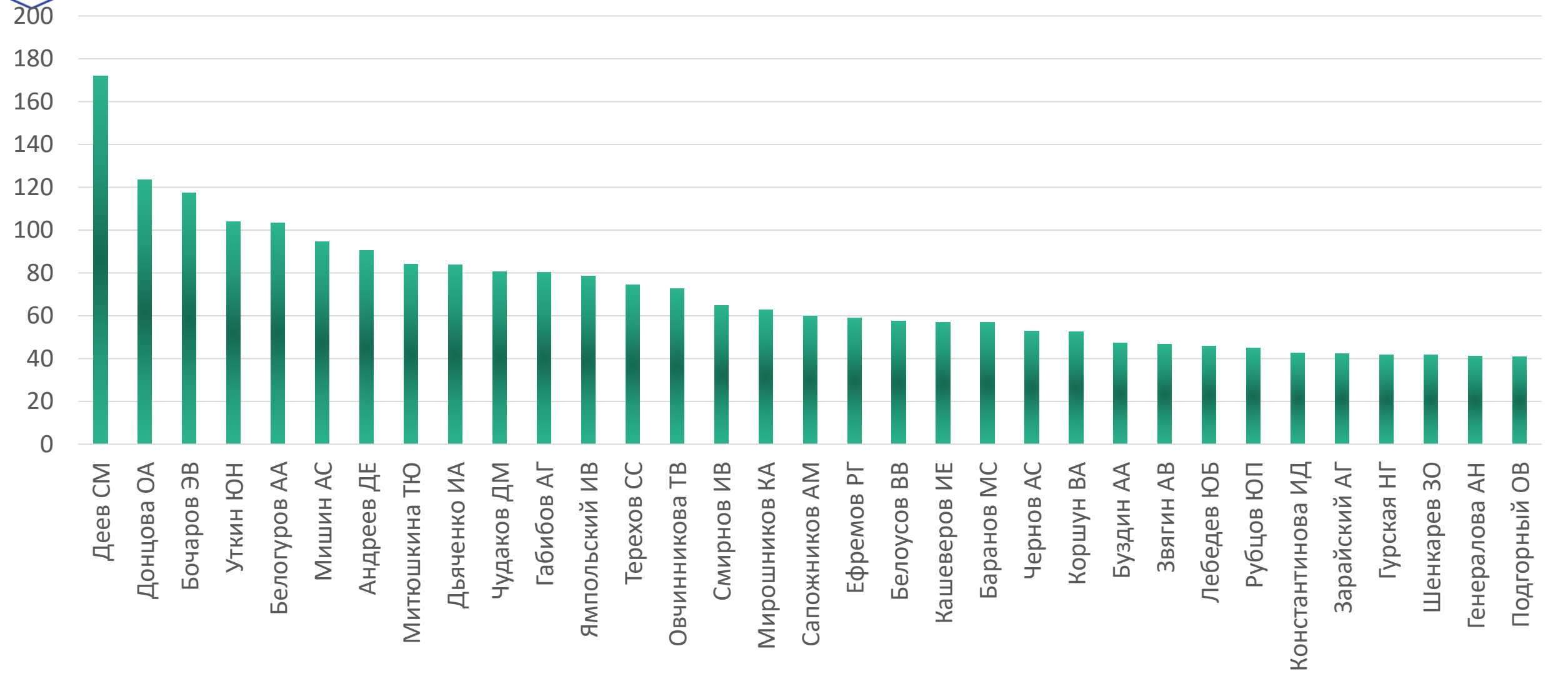




ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРИЙ И ГРУПП ИБХ РАН

(суммарный импакт-фактор публикаций >40)

2024





С Новым
годом!

