

2020
**BIO
TOP**

Научная конференция с элементами школы молодых учёных

Bio-top 2020: актуальные вопросы
современной биологии

21-24 декабря 2020г.

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОНД
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ СО РАН

Biotop 2020:
актуальные вопросы
современной биологии

международная научная конференция
с элементами школы молодых ученых

материалы конференции

НОВОСИБИРСК
2020

УДК 577.1
ББК 28.072

Biotope 2020: актуальные вопросы современной биологии - Новосибирск, ИХБФМ СО РАН, 2020. - 93 с.

Материалы международной научной школы-конференции для молодых ученых, которая проходила с 21 по 23 декабря 2020 года на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) при поддержке Российского Научного Фонда.

Сборник предназначен для широкого круга студентов, аспирантов и молодых ученых различных биологических и смежных специальностей.

ISBN: 978-5-91556-879-1

© Коллектив авторов, 2020
© ИХБФМ СО РАН, 2020

Организационный комитет конференции:

Академик РАН, проф., д.х.н. Власов Валентин Викторович
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

д.б.н., проф. Зенкова Марина Аркадьевна
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

к.б.н. Гапонова Светлана Константиновна
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

к.б.н. Марков Андрей Владимирович
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

к.б.н. Марков Олег Владимирович
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

Гладких Даниил Викторович
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

Филатов Антон Владимирович
*Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск Россия*

Молекулярные основы, патогенез и подходы к лечению COVID-19

Клинические аспекты COVID-ассоциированной пневмонии

Шпагина Л. А.

*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Россия*

Понимание особенностей клинического течения и прогноза COVID-19 («Coronavirus disease 2019») во взаимосвязи с патогенетическими механизмами крайне необходимо для правильного выбора терапевтической стратегии для каждого больного и снижения ущерба от пандемии в целом. Возбудитель заболевания - вирус SARS-CoV-2, связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE-2), CD 147, клеточной трансмембранной сериновой протеазой типа 2. Инфицирование приводит к повреждению альвеолярного эпителия и развитию иммунного ответа, принимающего характер системной воспалительной реакции. Особенности тяжелых форм COVID-19 являются: вирусное поражение легких с развитием острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности, системная воспалительная реакция по типу синдрома активации макрофагов и/или цитокинового шторма, эндотелиопатия, гиперкоагуляция с диссеминированным тромбообразованием в микроциркуляторном русле и высоким риском тромбозов и тромбоэмболий крупных сосудов. Эти механизмы объясняют клиническую картину заболевания и являются основными «точками» приложения для терапевтических воздействий. В лекции будут представлены симптомы и клинические формы COVID-19, критерии диагноза, современные возможности диагностики и лечения. Обязательны определение возбудителя, оценка повреждения органов-мишеней, исследование гемостаза, маркеров воспаления. Лечение должно соответствовать клиническому варианту заболевания. Основные направления терапии – противовоспалительные препараты, в том числе моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6 при цитокиновом шторме, антикоагулянты, респираторная поддержка, этиотропная терапия.

Ключевые слова: COVID-19, диагностика, лечение

Пандемия коронавирусной инфекции: разработка диагностических систем, вакцин — результаты и перспективы.

Седых С. Е.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 году стала серьезным испытанием для системы здравоохранения, биотехнологических компаний и научно-исследовательских организаций. В короткие сроки были определены нуклеотидные последовательности генома коронавирусов, разработаны и запущены в производства системы детекции вирусной РНК, системы ИФА и ИХА диагностики антител, препараты для вакцинации против новой коронавирусной инфекции.

Будут рассмотрены отличия SARS-CoV-2 от других коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию, коронавирусов, вызывающих ОРВИ у человека, проблемы разработки специфических систем ИФА и ПЦР-диагностики. Будет проведен анализ особенностей и отличий вакцин, разрабатываемых в России и за рубежом. Рассмотрены различные прогнозы, проведен критический анализ эпидемиологических данных в России и других странах.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, диагностика, ПЦР, ИФА, ИХА, эпидемиология

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-34-70115

Терапевтические нуклеиновые кислоты

Сиквенс-специфические искусственные рибонуклеазы: ренессанс РНК-расщепляющих агентов

Староселец Я. Ю.¹, Гапонова С. К.¹, Патутина О. А.¹, Биченкова Е. В.², Зенкова М. А.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

²Manchester Pharmacy School, University of Manchester, Manchester, UK

Технология расщепления РНК-мишеней под действием искусственных рибонуклеаз (иРНКаз) – конъюгатов олигонуклеотидов, распознающих РНК, и каталитических групп, обеспечивающих их деградацию, была предложена около 30 лет назад, и быстро зарекомендовала себя в качестве эффективного подхода. В середине 2000-х исследования в этой области почти прекратились, и лишь после 2014 года вновь появились работы, посвященные разработке сиквенс-специфических РНК-направленных расщепляющих агентов. С тех пор было создано большое количество иРНКаз, направленных на расщепление как модельных РНК, так и биологически значимых мишеней, в том числе миРНК. Регуляция уровня РНК посредством иРНКаз представляет собой крайне перспективный подход, поскольку обеспечивает необратимую селективную деградацию мишеней, и в ряде случаев действует синергически с ферментативными системами клетки (в частности, РНКазой H). Помимо этого, данная технология выступает в качестве перспективного средства терапии практически неограниченного спектра патологий, поскольку развитие многих заболеваний ассоциировано с нарушением экспрессии РНК.

Данная обзорная лекция будет посвящена разработанным за последние 15 лет сиквенс-специфическим иРНКазам. Будет проанализирован дизайн, каталитическая активность, влияние химических модификаций олигонуклеотидной компоненты, а также рассмотрены биологические эффекты разработанных конъюгатов *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: искусственная рибонуклеаза, олигонуклеотид-пептидный конъюгат, расщепление РНК, Трис(2-аминобензимидазол), миРНКазы

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-14-00250

Получение новых представителей класса фосфорилгуанидиновых олигонуклеотидов

Жуков С. А.¹, Пышный Д. В.^{1,2}, Купрюшкин М. С.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

Синтетические олигонуклеотиды в настоящее время нашли широкое применение в различных областях науки. Для терапевтического применения олигонуклеотидов особое значение имеют такие свойства, как устойчивость к гидролизу и эффективность проникновения в клетки, которые достигаются путем введения различных модификаций, что зачастую является отдельной синтетической задачей, поэтому разработка подходов, позволяющих унифицировать введение модификаций, является актуальной задачей.

В ИХБФМ СО РАН был предложен способ получения нового класса НК производных - фосфорилгуанидиновых олигонуклеотидов, через применение коммерчески доступного диаминокарбенида по реакции Штаудингера. В данной работе для расширения набора представителей этого класса олигонуклеотидов была предложена синтетическая схема, позволяющая получать широкий набор диаминокарбенидов из вторичных аминов. С использованием этих азидов были получены фосфорилгуанидиновые производные с алкильными заместителями различной длины. Кроме того, была показана высокая эффективность проникновения фосфорилгуанидинового производного с гидрофобными заместителями через клеточную мембрану.

Ключевые слова: модифицированные олигонуклеотиды, органические азиды, реакция Штаудингера, фосфорилгуанидиновые олигонуклеотиды (ФГО)

Работа выполнена при поддержке ПФНИ ГАН на 2016-2020 гг. (VI.62.1.4, 0309-2016-0004)

Малые интерферирующие РНК – чего не хватает для перехода из лаборатории в клинику?

Черноловская Е. Л.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Препараты на основе нуклеиновых кислот представляют собой новый класс фармацевтических препаратов, наиболее подходящий для лечения сложных многофакторных заболеваний и представляющий большие возможности для персонализированной медицины. Наиболее эффективными агентами для направленного подавления экспрессии генов, действующими в наномолярных концентрациях, являются siРНК (малые интерферирующие РНК), действующие по механизму РНК интерференции.

В данном докладе будут рассмотрены следующие аспекты конструирования siРНК для терапевтических целей:

- проблема стабильности siРНК в присутствии рибонуклеаз;
- как выбрать эффективную siРНК и как ее можно «исправить»;
- доставка siРНК в клетки и ткани *in vivo*, чем она отличается от доставки в культуре клеток;
- «первые ласточки» на фармацевтическом рынке;
- куда указывает компас?

*Ключевые слова: малые интерферирующие РНК (siРНК), химические модификации, доставка в клетки *in vivo**

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-74-00251

Эффективная деградация онкогенных миРНК под действием двойных и крабоподобных олигонуклеотид-пептидных конъюгатов

Чиглинцева Д. А.¹, Патутина О. А.¹, Хейман Т.², Биченкова Е.В.², Зенкова М.А.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

²*Manchester Pharmacy School, University of Manchester, Manchester, UK*

Многочисленные исследования показывают, что отклонение в экспрессии малых некодирующих РНК, миРНК, ассоциировано со многими патологическими процессами. Разработка сиквенс-специфических олигонуклеотидных конъюгатов, направленных на инактивацию миРНК-мишеней, регулирующих процессы канцерогенеза, представляет большой биомедицинский интерес. Эффективность конструкций, в составе которых конъюгируемая группа обладает нуклеазной активностью, впервые была показана для шпилечных конъюгатов, осуществляющих расщепление миРНК в её 3'-области (Patutina O., et al, Biomaterials, 2017). В данной работе разработаны и исследованы конъюгаты нового дизайна: (1) двойные конъюгаты (DC), расщепляющие центральную область миРНК за счет локализации каталитического пептида [(LeuArg)₂Gly]₂ между двух адресующих олигонуклеотидов, и (2) крабоподобные конъюгаты (CC), расщепляющие мишень одновременно в 5'- и 3'-области за счет каталитической активности двух пептидов, присоединенных по концам олигонуклеотида. Показано, что DC расщепляют миРНК с эффективностью 20-60% через 48 ч, а CC за то же время способствуют полной деградации миРНК. В результате использования комбинации конъюгата и РНКазы H патогенная молекула миРНК подвергается расщеплению одновременно в трех областях. При этом скорость деградации миРНК многократно возрастает по сравнению как с расщеплением только конъюгатом, так и РНКазой H в гетеродуплексе с олигонуклеотидом. Разработанные конъюгаты могут оказаться перспективными миРНК-ингибирующими агентами *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: онкогенная миРНК, олигонуклеотид-пептидный конъюгат, РНКазы H, каталитическое расщепление

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-14-00250

Биотехнологии

Разработка электрохимического КНИ-биосенсора для выявления протяженных РНК

Булгакова А. Е.^{1,2}, Дмитриенко Е. В.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Выявление нуклеиновых кислот (НК) – актуальная задача современной молекулярной биологии и клинической медицины. Методов молекулярной диагностики существует огромное множество, однако широкое распространение в клинической практике получили только методы на основе ПЦР. Современной альтернативой ПЦР-анализа могут стать физико-химические биосенсоры. В данной работе в качестве нового диагностикума предложен безметочный КНИ-биосенсор (Кремний На Изоляторе) на основе одномерной кремниевой нанопроволоки, чувствительность и эффективность которого при выявлении НК зависит от заряда на поверхности нанопроволок. В ходе данной работы на синтетических модельных системах исследована возможность выявления мРНК белка тропонина, ассоциированного с инфарктом миокарда и, в качестве модельной природной РНК, фрагмента 18S рРНК человека с применением КНИ-биосенсора. Был проведен сравнительный анализ эффективности гетерофазной гибридизации нативных олигонуклеотидов и незаряженных производных НК - фосфорилгуанидиновых аналогов олигонуклеотидов (ФГО) в качестве специфических зондов, иммобилизованных на поверхность сенсора. В рамках предложенных модельных систем продемонстрирована возможность образования специфического гибридизационного комплекса. Показана высокая чувствительность анализа на аттомолярном уровне, что демонстрирует перспективы КНИ-биосенсора в экспресс-диагностике.

Ключевые слова: КНИ-биосенсор, протяженные РНК, ФГО, гетерофазный гибридизационный анализ

Работа выполнена при поддержке АААА-А17-117020210021-7 и РНФ 18-14-00357

Создание подходов для предсказания физико-химических свойств комплексов производных нуклеиновых кислот с ДНК и РНК

Голышев В. М.^{1,2}, Пышный Д. В.¹, Ломзов А. А.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск, Россия*

Производные и аналоги нуклеиновых кислот (НК), обладающие улучшенными относительно нативных аналогов свойствами, используют для нужд терапии, биосенсорных технологий, молекулярно-биологических исследований и биотехнологий. Одним из основных свойств таких соединений, является способность, эффективность и специфичность взаимодействия аналогов с комплементарными последовательностями нуклеиновых кислот.

Разработана термодинамическая модель, позволяющая определять термодинамические параметры формирования отдельных структурных элементов тандемных комплексов НК, как нативных, так и модифицированных, с использованием коротких олигонуклеотидов (например, пентамеров). Проведено сравнительное исследование структуры и термической стабильности комплексов глицин-морфолиновых (gM) и фосфорил-гуанидиновых (PG) производных и нативных комплексов нуклеиновых кислот экспериментальными методами и методами компьютерного моделирования. Полученные результаты показывают возможность рационального дизайна новых производных *in silico* и возможность достоверного прогностического расчета их свойств.

Ключевые слова: производные нуклеиновых кислот, гибридизационные свойства, дуплексы, молекулярная динамика

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 19-34-90127, РФФ - № 18-14-00357 и проектом базового бюджетного финансирования (проект А-0309-2016-0004)

Опухоль-адресующие пептиды – таргетные агенты для доставки терапевтических средств к стволовым клеткам глиобластомы

Дмитриева М. Д., Войтова А. А., Дымова М. А., Васильева Н. С., Кулигина Е. В., Рихтер В. А.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Одним из самых трудноизлечимых типов злокачественных новообразований являются опухоли головного мозга, что обусловлено их высокой агрессивностью, а также низкой эффективностью стандартных методов лечения. Разработка новых подходов к лечению глиом является одной из самых актуальных задач нейроонкологии. Перспективными опухоль-адресующими агентами в настоящее время рассматривают короткие пептиды, ввиду их низкой иммуногенности, высокой аффинности к мишени и относительной стабильности.

Целью данной работы являлось получение опухоль-адресующих пептидов, специфических к стволовым опухолевым клеткам глиобластомы, экспрессирующим маркеры CD44 и CD133, для доставки терапевтических и диагностических средств. В ходе данной работы был проведен скрининг циклической фаговой пептидной библиотеки Ph.D.-C7C на клетках глиобластомы человека U87 MG и на опухоли U87 MG, подкожно трансплантированной иммунодефицитным мышам.

Для получения пептидов, специфических к CD44+ и CD133+ опухолевым клеткам, скрининг обогащенной биопэннингом *in vivo* фаговой пептидной библиотеки проводили на ортотопически трансплантированной опухоли U87 MG. Далее, для выявления бактериофагов, экспонирующих пептиды, специфические к CD44+/CD133+ опухолевым клеткам, проводили сортировку клеток опухоли по маркерам CD44 и CD133.

Ключевые слова: глиобластома, стволовые опухолевые клетки, фаговый дисплей, опухоль-адресующие пептиды

Работа выполняется при финансовой поддержке РФФ (проект № 19-44-02006)

Human serum albumin labelled with sterically-hindered nitroxides as MRI contrast agents

Mitin D. E., Suvorov D. A., Chubarov A. S.

ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

This work aims to develop contrast agents for visualization of malignant tumors using a bioconjugate based on human serum albumin and nitroxyl radicals by Magnetic resonance imaging (MRI) on ^1H nuclei.

To obtain contrast agents, 4 different site-specific acylating agents were synthesized based on the natural thiolactone modifier homocysteine thiolactone. The degree of modification was determined using electron paramagnetic resonance spectroscopy (EPR) and MALDI ToF MS methods. It was shown that 4-5 residues of nitroxyl radicals are attached to the protein. When attached to a protein, the stability of nitroxyl radicals increases significantly.

Using the method of circular dichroism (CD), it was possible to establish that the number of α -helices decreased by 6-7%, and the number of β -sheets didn't change. It indicates that the transition of α -helices to irregular structures occurs. The number of protein oligomers is at the level of the native protein which was shown by SDS-PAGE. Biocompatibility at the level of the native protein.

The r_1 values of albumin conjugates are comparable to MRI contrast agent Gadovist[®], and r_2 are significantly higher. It can be concluded that albumin conjugate can be used for both T1 and T2 weighted images, which is quite rare. To confirm the obtained data, the first experiments on the registration of MRI phantom images in vitro were carried out.

Keywords: Magnetic resonance imaging, human serum albumin, nitroxyl radical

This research was funded by the Russian State Federal budget project of ICBFM SB RAS, grant number AAAA-A17-117020210021-7, and partly by the Russian Science Foundation, grant number 19-13-00235

Dimerization of human serum albumin in aqueous solution

Suvorov D. A., Mitin D. E., Chubarov A. S.

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State University, Russia*

Human serum albumin (HSA) is the most abundant protein in plasma. It is a monomeric multi-domain macromolecule in which represents the main carrier for fatty acids, affects the pharmacokinetics of many drugs, provides the metabolic modification of some ligands. HSA has a free thiol group in Cys-34 and can form disulfide dimers, some other unknown dimers, and high MW aggregates in an aqueous solution. Stable albumin covalent dimers formation and their increased level are valuable diseases biomarker. At the moment the mechanism of dimerization is not completely clear and detailed exploration is very important.

The aim of this work to investigate formed non-covalent oligomers of HSA in an aqueous solution.

To investigate the dimerization process of HSA several physical methods as circular dichroism (CD), dynamic light scattering (DLS) and PELDOR were used. Nitroxide and trityl spin labels were attached to Cys-34 residue of HSA to prevent covalent dimers formation and to investigate the distances between free radicals by PELDOR method. A clear peak ~ 2 nm was found by PELDOR which indicates noncovalent dimer formation by albumin in PBS solution. The effect of spin-label on conformation and dimerization process of HSA was also tested by CD and DLS methods.

Keywords: human serum albumin, oligomers formation, circular dichroism, dynamic light scattering, PELDOR

This research was funded by the Russian State Federal budget project of ICBFM SB RAS, grant number AAAA-A17-117020210021-7

Новый BODIPY краситель с большим стоксовым сдвигом для мечения биополимеров

Расколупова В. И.^{1,2}, Попова Т. В.¹, Захарова О. Д.¹, Абрамова Т. В.¹,
Сильников В. Н.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

БНЗТ – многообещающий метод лечения рака, успешность которого во многом зависит от избирательного накопления 10В-содержащих агентов в опухолевых клетках. В настоящее время в клинической практике применяют агенты, не удовлетворяющие всем критериям, выдвигаемым для агентов БНЗТ, поэтому разработка новых борсодержащих агентов является одной из важнейших задач для развития этого метода.

BODIPY красители представляют собой борсодержащие флуоресцентные соединения, широко используемые в качестве хемосенсоров, лазерных материалов и молекулярных зондов. В то же время красители BODIPY, как и большинство других флуорофоров, имеют небольшие или умеренные стоксовы сдвиги. Нам удалось синтезировать BODIPY краситель, аннелированный с гетероциклической системой другого флуорофора (7-диалкиламинокумарином), и таким образом добиться увеличения стоксова сдвига до 90 нм. Кроме того, синтезированный BODIPY краситель содержит линкер с остатком малеимида, что дало нам возможность получить ковалентный флуоресцентный конъюгат с N-трифторацетилгомоцистеинилированным HSA (HSA-HcyTFAC-BODIPY) со сдвигом Стокса 90 нм. Цитотоксичность конъюгата HSA-HcyTFAC-BODIPY оценивалась *in vitro* с помощью МТТ-анализа на клеточных линиях MCF-7 и T98G, и было показано, что она умеренная без нейтронного облучения.

Ключевые слова: BODIPY, HSA, мечение биополимеров

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-74-20123

Человеческий сывороточный альбумин как универсальная платформа для конструирования тераностиков в рамках бор-нейтроно-захватной терапии (БНЗТ)

Никитина А. Е., Аврамчук Т. В., Годовикова Т. С.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Бор-нейтроно-захватная терапия - относительно “молодая” медицинская отрасль, используемая для терапии раковых опухолей в развитых странах. Не смотря на то, что уже создан и опробован в качестве терапевтических средств ряд соединений бора, сохраняется актуальность создания более избирательных и биосовместимых бор-содержащих конструкций, имеющих минимум побочных эффектов при использовании в качестве лекарств. Различные конъюгаты альбумина на протяжении многих лет показывают свою высокую биосовместимость и эффективность в качестве терапевтических средств. Причем некоторые из них были одобрены FDA и в настоящее время используются в клинических методах лечения. Однако химия направленного введения бора в сывороточный альбумин, на данный момент, весьма ограничена. Только функционализированный малеимидом клозо-додекаборат был соединен с человеческим альбумином через одиночный и поверхностно экспонированный остаток цистеина-34 с помощью реакции присоединения Майкла. Наша работа посвящена конструированию на платформе человеческого сывороточного альбумина тераностиков, содержащих атомы бора. Созданные нами конструкции включают гомоцистеиновый фрагмент в качестве инструмента, позволяющего увеличить количество тиольных групп в составе белка. Данные группы полезны для присоединения прочих блоков конструкции через взаимодействие тиол-”клик”. Су5 и BODIPY использованы нами в качестве флуоресцентных меток. Бор-содержащими молекулами, использованными в рамках работы, являются остаток ундекагидро-клозо-додекакарбората и флоростабильное производное 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-8-индацена. Кроме этого, разработанные конструкции содержат атомы фтора, которые в перспективе могут быть использованы для визуализации *in vivo* методом ^{19}F МРТ. Успешное получение борсодержащих конструкций подтверждено методами MALDI-TOF-MS, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой, электронной и флуоресцентной спектроскопии. А также изучена цитотоксичность созданных конструкций в отношении линий клеток рака молочной железы и глиомы.

Ключевые слова: человеческий сывороточный альбумин, бор-нейтроно-захватная терапия, тераностики, клозо-додекакарборат, BODIPY, тиолактон трифторгомоцистеина.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № № 19-74-20123

Геномное редактирование

Влияние природных модифицированных нуклеотидов на активность системы CRISPR/Cas9 in vitro

Прохорова Д. В.^{1,2}, Журавлев Е. С.¹, Толстова П. О.^{1,2}, Степанов Г. А.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск*

В настоящее время перспективным направлением геномного редактирования является разработка новых структур эффективных модифицированных направляющих РНК для усовершенствования систем CRISPR/Cas.

В данной работе было исследовано влияние природных модифицированных нуклеотидов: N6-метиладенозина (m6A), 5-метилцитозина (m5C) и псевдоуридина (psiU), на активность системы геномного редактирования CRISPR/Cas9 in vitro. В докладе будут представлены результаты эффективности расщепления модельных ДНК-субстратов системой CRISPR/Cas9 при использовании направляющих РНК, содержащих природные модификации, а также результаты по оценке стабильности образования комплекса модифицированных направляющих РНК с белком Cas9. Кроме того, было изучено влияние природных модификаций в области связывания с белком Cas9, за счет введения модифицированных нуклеотидов в транс-активирующие РНК. На основании полученных данных были выявлены участки в структуре направляющих РНК наиболее «чувствительные» к замене канонических нуклеотидов на модифицированные. Основным преимуществом использования модифицированных направляющих РНК является снижение уровня иммуностимулирующей и цитотоксической активности при трансфекции их в клетки человека.

Ключевые слова: CRISPR/Cas9, природные модификации, направляющие РНК, транс-активирующие РНК

Работа выполнена при поддержке Нацпроекта Наука. 0245-2019-0001

2'-Фтормодифицированные направляющие РНК для системы CRISPR/Cas9

Саковина Л. В., Вохтанцев И. П., Новопашина Д. С.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Геномное редактирование с использованием системы CRISPR/Cas9 широко используется в молекулярной биологии и генетической инженерии для создания генетически модифицированных клеточных линий и организмов, разработки подходов к лечению наследственных и вирусных заболеваний, а также для регуляции экспрессии генов. На сегодняшний день, актуальной задачей в области создания систем редактирования генома на основе CRISPR является дизайн и использование химически модифицированных направляющих РНК, обладающих повышенной стабильностью в биологических средах и эффективно направляющих действие системы геномного редактирования. Одной из перспективных модификаций в этом плане является замена пиримидиновых рибонуклеотидов на 2'-фтормодифицированные аналоги.

Целью данной работы было исследование стабильности 2'-фтормодифицированных направляющих РНК к действию нуклеаз сыворотки и изучение эффективности действия системы CRISPR/Cas9, содержащих в своем составе модифицированные направляющие РНК, в сравнении с эффективностью системы с немодифицированными направляющими РНК. Показано, что введение 2'-фтормодификаций по выбранному на основе литературных данных положению позволяет повысить время жизни направляющих РНК. Эффективность расщепления модельной ДНК-плазмиды белком Cas 9 в присутствии созданных в данной работе 2'-фтормодифицированных направляющих РНК практически не изменяется в сравнении с немодифицированными направляющими РНК.

Таким образом, нами продемонстрирована возможность использования 2'-фтормодифицированных направляющих РНК для эффективной работы системы геномного редактирования CRISPR/Cas9.

Ключевые слова: CRISPR/Cas9, 2'-фтормодифицированные направляющие РНК

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-00838

Геномное редактирование в биомедицинских исследованиях

Степанов Г. А.¹, Журавлев Е. С.¹, Ещенко Н. В.¹, Матвеева А. М.¹, Лемза А. Е.¹,
Антропов Д. Н.¹, Амирханов Р. Н.¹, Сергеева М. В.^{1,2}, Комиссаров А. Б.^{1,2}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

²НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Системы геномного редактирования CRISPR/Cas стали удобным инструментом исследований в области биомедицинских разработок. В наших исследованиях мы используем систему геномного редактирования CRISPR/Cas9 для формирования в клетках заранее заданных свойств. Одним из направлений является изменение уровня чувствительности и продуктивности клеток человека к вирусам. В ходе работы нами были получены наборы клеточных линий с нокаутом генов врожденного иммунного ответа для создания клеточной платформы для наработки вакцинных и исследования сезонных штаммов вируса гриппа. Транскриптомный анализ профиля экспрессии генов в полученных линиях модифицированных клеток человека позволил выявить эффекты, которые формируются в результате целевого и неспецифического воздействия CRISPR/Cas9 на выбранные участки в генах человека как в кодирующей области, так и в регуляторных областях генов-мишеней.

Новым и интересным применением систем CRISPR/Cas является также разработка новых подходов к детекции нуклеиновых кислот. Комбинация стандартных и экспресс-методов выделения нуклеиновых кислот, изотермической амплификации и вариантов детекции с использованием активности белков семейства Cas13 позволяет ускорить протоколы выявления вирусных РНК. В докладе будут представлены примеры применения систем CRISPR/Cas в решении описанных задач.

Ключевые слова: геномное редактирование, CRISPR/Cas, вирус гриппа

Исследования проведены при поддержке грантов РФФИ № 18-75-10069, РФФИ № 18-29-07073 и частичной поддержке государственного задания ИХБФМ СО РАН (0245-2019-0001)

Разработка системы регуляции экспрессии генов с помощью редактирования генов малых ядрышковых РНК

Матвеева А. М.^{1,2}, Журавлев Е. С.¹, Власов В. В.^{1,2}, Степанов Г. А.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Регуляция сплайсинга на сегодняшний день представляет эффективный инструмент для тонкой манипуляции экспрессией гена-мишени без нарушения структуры самого гена. Нами предложен инструмент модуляции сплайсинга на основе редактирования генов малых ядрышковых (мяо) C/D-бокс-РНК в клетках человека. Предлагаемая стратегия подразумевает изменение области узнавания в структуре гена C/D-бокс-малой ядрышковой РНК с перенаправлением ее канонической активности на нуклеотид пре-мРНК, критичный для сплайсинга.

В качестве модельной мяоРНК были выбрана одна из закодированных в интронах гена GAS5 C/D-бокс-мяоРНК, в качестве модельного гена был выбран ген белка IFITM3 из семейства интерферон-индуцируемых мембранных белков. С помощью CRISPR/Cas9-опосредованной гомологичной рекомбинации на основе клеток 293FT были получены моноклональные клеточные линии, содержащие ген мяоРНК-мишени с замененной областью узнавания, комплементарной региону пре-мРНК IFITM3. В описанных клеточных линиях методами ОТ-ПЦР и секвенирования фракции коротких РНК было показано созревание мутантной формы РНК-мишени. Также методами ОТ-ПЦР и секвенирования полиА фракции было показано снижение уровня зрелой мРНК гена-мишени IFITM3, предположительно, за счет взаимодействия пре-мРНК с модифицированной мяоРНК.

Ключевые слова: геномное редактирование, малые ядрышковые РНК, регуляция сплайсинга, регуляция экспрессии генов

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-29-07073

Оптимизация системы CRISPR/Cas9 для направленной замены гена LMNB1 на репортерный ген в культуре фибробластов человека

Морозова Е. Е., Лактионов П. П.

*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия*

Процессы клеточного старения и старения организма взаимосвязаны, так как было показано, что с возрастом клетки, демонстрирующие маркеры старения, накапливаются в тканях организма. В ходе старения клетки начинают демонстрировать характерные морфологические и метаболические изменения. На уровне хроматина, клеточное старение сопровождается масштабными пространственными перестройками ядра, выраженными в формировании специальных ядерных структур конденсированного хроматина (SAHF). Формирование SAHF ассоциировано со значительным снижением уровня компонента ядерной оболочки ламина B1, что является общепринятым биомаркером старения. Известно, что aberrантное снижение уровня экспрессии ламина B1 в нормальных клетках приводит к преждевременному старению. Ламины взаимодействуют с многочисленными транскрипционными факторами, которые влияют на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток.

В настоящее время всесторонне исследуется процесс клеточного старения и механизмы его регуляции. Одним из недостаточно исследованных аспектов данных процессов является роль ламина B1.

Метод направленного мутагенеза CRISPR/Cas9 на текущий момент является наиболее простым и эффективным методом внесения геномных модификаций. В данной работе будет проведена оптимизация условий целевого мутагенеза методом CRISPR / Cas9 для удаления кодирующей области гена LMNB1 и замены на репортерный ген в культуре первичных фибробластов человека.

Ключевые слова: репликативное старение, ламин B1, CRISPR / Cas9, гомологичная рекомбинация

Системы доставки терапевтических препаратов

Получение и исследование полимерных и композитных магнитных наноматериалов для доставки биологически активных соединений

Бобрикова Е. Н.¹, Дмитриенко Е. В.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Использование носителей для доставки *in vivo* лекарственных препаратов может привести к повышению эффективности их действия, снижению токсичности за счет дозированного высвобождения, изменению фармакологического распределения, а также защите биологически активных соединений (БАС) от эндогенных ферментов. В последние годы большое внимание уделялось синтезу различных видов наночастиц (НЧ) в качестве компонентов систем доставки БАС.

В данной работе в качестве перспективных доставщиков БАС будут рассмотрены такие наноматериалы: полимерные наночастицы на основе нейлона-6, магнитные наночастицы на основе смешенного оксида железа, композитные магнитные наноматериалы с полимерной оболочкой на основе нейлона-6, а также нанокапсулы, полученные растворением магнитного кора. Для всех типов наноматериалов проведена оценка эффективности взаимодействия с БАС (противоопухолевым препаратом и/или короткими синтетическими олигонуклеотидами) в зависимости от буферных условий, а также эффективность высвобождения БАС с поверхности наноматериалов. Проведена оценка токсичности *in vitro* и *in vivo*, а также сравнение эффективности свободного противоопухолевого препарата, на примере доксорубина, и в составе наноконструкций, несущих доксорубин.

Ключевые слова: наноматериалы, магнитные наночастицы, полимерные наночастицы, олигонуклеотиды, противоопухолевые препараты

Работа выполнена в рамках государственного задания и при поддержке программы РНФ 18-14-00357

Новые липосомальные системы доставки нуклеиновых кислот на основе димерных поликатионных амфифилов

Пучков П. А.¹, Шмендель Е. В.¹, Зенкова М. А.², Маслов М. А.¹

¹*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА –
Российский технологический университет, Москва, Россия*

²*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Разработка эффективной системы доставки терапевтических нуклеиновых кислот (НК) является актуальной задачей в рамках развития генной терапии для борьбы с тяжелыми наследственными и приобретенными заболеваниями. Одними из таких систем являются катионные липосомы, которые формируют на основе катионных амфифилов, способных связывать молекулы НК и защищать их от воздействия различных биологических факторов в организме пациента. Структура амфифилов представляет собой комбинацию гидрофобного и катионного доменов, разнесенных в пространстве при помощи спейсерных групп, и оказывает ключевое влияние на эффективность доставки НК.

В данной работе изменялась структура димерных поликатионных амфифилов, а именно варьировались катионный домен и спейсерные группы. Для этого были разработаны и оптимизированы подходы к синтезу таких молекул. На основе полученных соединений формировали катионные липосомы и изучали их физико-химические характеристики, цитотоксичность, а главное – эффективность доставки плазмидной ДНК или малой интерферирующей РНК в эукариотические клетки.

Нами показано, что все катионные липосомы способны эффективно связывать НК и обладают низкой цитотоксичностью. Высокой эффективностью доставки НК, превышающей значения коммерческого трансфектанта Липофектамин 2000, обладали липосомы, содержащие полиамин спермин и холестерин. При этом эффективность зависела также от типа НК.

Ключевые слова: поликатионные амфифилы, катионные липосомы, генная терапия

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (гос. задание № 0706-2020-0019)

Стимул-чувствительные дендроны как система доставки терапевтических препаратов

Архипова В. И.^{1,2}, Кнауэр Н. Ю.^{1,3}, Пашкина Е. А.^{1,3}, Боева О. С.^{1,2,3},
Веньямина А. Г.¹, Sánchez-Nieves J.⁴, de la Mata F.J.⁴, Gómez R.⁴, Апарцин Е. К.^{1,2}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

²Новосибирский государственный университет

³Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Россия

⁴Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Spain

Разработка систем доставки лекарств на основе супрамолекулярных конструкций — одно из основных направлений современной нанобиотехнологии. Перспективным классом соединений для систем доставки являются дендримеры и дендроны — синтез таких конструкций контролируем на каждой стадии. Молекулы дендронов стабильны, биосовместимы и биodeградируемы. Нами была синтезирована и проанализирована серия новых амфифильных дендритных молекул — гибридных триазин-карбосилановых дендронов.

Молекулы состоят из гидрофобного триазинового звена и катионного карбосиланового дендрона, связанных пиперазиновым линкером. Разветвленный гидрофобный блок обуславливает самоорганизацию дендронов в воде в двухслойные супрамолекулярные ассоциаты — дендримеросомы. Триазиновый блок стимул-чувствителен — конструкции реорганизуются при pH ~ 6. Частицы эффективно инкапсулируют терапевтические молекулы, как это было показано для доксорубина, метотрексата, метиленового синего и бенгальского розового. Гидродинамический размер нагруженных дендримеросом не превышает 100 нм (PDI 0,19–0,25), их заряд ≈ +15 мВ. Доксорубин-содержащие дендримеросомы накапливаются в клетках-мишенях в течение 4 ч совместной инкубации и вызывают гибель клеток в течение 24–72 ч.

Комплексы дендронов с противоопухолевыми нуклеиновыми кислотами (miR-34a, anti-miR-21) также показали свою эффективность — наночастицы с олигонуклеотидами (400–500 нм) эффективно проникают в опухолевые клетки как адгерентных, так и суспензионных линий, вызывая апоптоз.

Наши результаты показывают, что амфифильные триазин-карбосилановые дендроны можно рассматривать как многообещающую платформу для доставки низко- и высокомолекулярных терапевтических препаратов в клетки.

Ключевые слова: супрамолекулярные наночастицы, дендроны, системы доставки

Работа поддержана грантом РФФИ 18-33-20109_мол_а_вед и грантом Президента РФ МК-2278.2019.4

Липосомальные формы липофильных полиаминов как перспективные противоопухолевые агенты

**Шмендель Е. В.¹, Перевощикова К. А.¹, Марков А. В.², Зенкова М. А.²,
Маслов М. А.¹**

¹*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия*

²*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Для решения проблемы лекарственной устойчивости опухолей были разработаны симметричные липофильные полиамины, сочетающие в себе два класса биологически активных соединений (аналоги природных полиаминов и бесфосфорные глицеролипиды). Полученные соединения обладали высоким противоопухолевым потенциалом, но имели низкий индекс селективности.

С целью решения проблемы селективности новые симметричные липофильные полиамины были включены в фолат-содержащие катионные липосомы, разработанные ранее для доставки терапевтических нуклеиновых кислот [1]. Полученные липосомальные препараты оказались более токсичными для линии клеток KB-3-1, чем индивидуальные соединения – симметричные липофильные полиамины. При ингибировании фолатных рецепторов свободной фолиевой кислотой наблюдалось уменьшение цитотоксичности липосомальных препаратов, что указывает на их рецептор-опосредованный путь проникновения.

1. T.O. Kabilova, E.V. Shmendel, D.V. Gladkikh, E.L. Chernolovskaya, O.V. Markov, N.G. Morozova, M.A. Maslov, M.A. Zenkova, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2018, 123, 59-70

Ключевые слова: противоопухолевый препарат, липосомы, адресная доставка, полиамины, липиды, фолиевая кислота

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-33-20192 и при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 0706-2020-0019)

Конструирование универсальных систем для доставки и контролируемого высвобождения лекарственных препаратов

Попова В. К., Дмитриенко Е. В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Разработка способов повышения эффективности лечения путем создания адресных систем доставки биологически активных соединений с контролируемым высвобождением лекарственных форм является актуальной задачей биомедицинских исследований. Синергия химии, молекулярной биологии и нанотехнологии привела к появлению новых стратегий доставки лекарственных препаратов в заданные области с использованием «умных» транспортеров, в ряду которых перспективными выглядят композитные наночастицы.

В данной работе будут представлены разработанные методы получения композитных наночастиц (НЧ) на основе карбоната кальция и диоксида кремния размерами до 200 нм для дальнейшего конструирования на их основе адресных систем доставки лекарственных препаратов. Наноносители исследовали на возможность к функционализации полимерными покрытиями, а также олигонуклеотидными векторами. Полученные результаты демонстрируют перспективность дальнейших биомедицинских применений, благодаря отсутствию токсичности синтезированных НЧ, эффективному связыванию наноносителей с противоопухолевым антибиотиком, рН-зависимому профилю высвобождения терапевтического агента из матрицы наноносителей при рН ниже 5, а также эффективному ингибированию роста онкотрансформированных клеток *in vitro*.

Ключевые слова: композитные наночастицы, карбонат кальция, диоксид кремния, рН-зависимые системы доставки лекарственных средств

Работа выполнена при поддержке АААА-А17-117020210021-7 и РНФ 18-14-00357

Иммунотерапия

Иммунотерапия на основе внеклеточных везикул дендритных клеток – новая стратегия усиления противоопухолевого иммунного ответа

Марков О. В., Ощепкова А. Л., Миронова Н. Л.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток (ДК) обладают значительным потенциалом в лечении онкологических заболеваний, что доказано множеством клинических испытаний. Тем не менее, вакцины на основе ДК имеют недостатки, такие как проблемы с таргетной доставкой опухолевых антигенов в ДК и продолжительным хранением клеточных вакцин. Внеклеточные везикулы (extracellular vesicles, далее EV) продуцируются всеми типами эукариотических клеток для паракринной регуляции. Существование природных механизмов эффективного захвата EV клетками-мишенями, а также содержание в EV различных сигнальных молекул (включая мРНК, некодирующие РНК, белки и липиды) с помощью которых EV могут менять функциональную активность клеток-мишеней, обуславливают широкие перспективы в использовании EV в качестве новых бесклеточных противоопухолевых вакцин. Вакцины на основе дендритно-клеточных EV могут стать выгодной альтернативой классическим противоопухолевым ДК-вакцинам.

В данной работе будет рассмотрен противоопухолевый потенциал EV дендритно-клеточного происхождения, а также EV, выделенных из опухолевых и других клеток. Будут систематизированы методы выделения EV, проанализированы ключевые молекулы, переносимые EV, необходимые для активации противоопухолевого иммунного ответа. Будут освещены терапевтические и иммунологические характеристики противоопухолевых иммунных ответов, индуцированных EV *in vitro* и *in vivo*. В заключительной части будут обсуждаться перспективы и трудности использования EV в качестве противоопухолевых бесклеточных вакцин.

Ключевые слова: дендритные клетки, внеклеточные везикулы, экзосомы, противоопухолевые вакцины, иммунотерапия опухоли

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-74-10144

Экзосомы: биологические эффекты и использование в диагностике онкологических заболеваний

Тутанов О. С.¹, Проскура К. В.², Тамкович С. Н.^{1,3}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, Новосибирск, Россия*

³*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия*

В настоящее время одними из актуальных задач молекулярной медицины являются выяснение механизмов опухолевой диссеминации и поиск чувствительных и специфичных маркеров для диагностики, прогноза и оценки эффективности терапии онкологических заболеваний. Известно, что клетки опухоли секретируют во внеклеточное пространство экзосомы, содержащие биологически активные микроРНК и белки. В системах *in vitro* было показано, что экзосомы опухолевого происхождения активируют рост и инвазию опухоли, влияют на адгезию и подвижность клеток, стимулируют ангиогенез, иммуносупрессию и устойчивость к лекарственным препаратам.

В данной работе будут рассмотрены характеристики экзосом из культур первичных и трансформированных клеток, крови здоровых доноров и онкологических больных. Будут представлены доказательства вовлечения циркулирующих в крови экзосом в опухолевую диссеминацию (стимуляция эпителиально-мезенхимального перехода, клеточной пролиферации и миграции, формирование капилляро-подобных структур). Будут представлены результаты по идентификации экзосомальных белков и их связи с метастазированием. Будут освещены достижения и перспективы «жидкой биопсии» для диагностики злокачественных новообразований.

Ключевые слова: экзосомы, микроРНК, протеомика, онкология

Рациональный дизайн рекомбинантных антител против вируса клещевого энцефалита

Байков И. К.¹, Емельянова Л. А.¹, Матвеев А. Л.¹, Соколова Л. М.¹, Хойновски Г.², Ламзин В.², Тикунова Н.В.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*European Molecular Biology Laboratory, Hamburg, Germany*

В данном докладе представлены результаты, полученные в ходе структурных исследований протективного химерного антитела против вируса клещевого энцефалита. Также представлены данные о том, как полученная структурная информация может быть использована для рационального дизайна антител с целью повышения аффинности либо изменения специфичности.

Цель научного исследования – на основе структурных данных адаптировать антигенсвязывающую область перспективного антитела, исходно полученного против Дальневосточного субтипа вируса клещевого энцефалита, для более прочного связывания с поверхностным гликопротеином Е штаммов Сибирского и Европейского субтипов вируса. Был исследован эффект восьми мутаций по трем положениям антитела, в одном случае удалось добиться увеличения сродства в 2-2.5 раза. Результаты экспериментов сопоставлены с результатами молекулярной динамики.

Ключевые слова: рекомбинантное антитело, вирус клещевого энцефалита, рентгеновская кристаллография, структурный дизайн, молекулярная динамика

Исследования выполнены при поддержке фонда РФФ, проекты № 17-74-10146 и 19-74-00107

Inducing adaptive immune response during immunization with *Proteus bacteriophage*

Al Allaf L., Chechushkov A., Tikunova N. V.

¹*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

²*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia*

Using phage-therapy as a treatment strategy of bacterial infections has raised a lot of questions about bacteriophages immunogenicity. Recent studies showed that phage-induced immune response depends on different factors.

Current work aimed at evaluation of cell types responsible for adaptive immune reactions against bacteriophages. Mice Balb/c were immunized with bacteriophage PM16 using 10⁹ pfu per mice three times. After immunization animals were sacrificed, spleen cells were isolated and stimulated with either PM16 or its recombinant capsid protein in vitro in multiple conditions over the course of 8 days. During stimulation, cell phenotype and proliferation status were assessed using flow cytometry.

Analysis of cell phenotype dynamics showed that stimulation of control mice cells with either bacteriophage or recombinant capsid protein led to survival of T-helper cells, while B-cells were the minor population showing constant decrease during experimental time course. Stimulation of immunized mice cells with bacteriophage led to more prominent B-cell survival. Interestingly, cells stimulated with recombinant capsid protein showed significantly more prominent B-cell survival compared to T-cell survival. In addition, this stimulation led to survival of follicular B-cells based on number of cells, expressing CD23 surface marker.

To show that cell survival was antigen-specific we analyzed cell proliferation using dilution of cell tracer CFSE. Stimulation of control mice cells with bacteriophage/protein did not stimulate cell proliferation. Cells from immunized mice showed prominent proliferative response both to stimulation with bacteriophage and recombinant capsid protein. Interestingly, stimulation with protein made cells more readily proliferative, generating up to 4 cell populations by day 4.

Our findings demonstrate that bacteriophages may be utilized for immunization or antibacterial therapy to modulate immune response as they both trigger establishment of antigen-specific B-cell population both T-helper dependent and independent.

Keywords: PM16, adaptive immune response, B1 cells, Balb/c, phage therapy

EC 151, a novel enterobacter bacteriophage with queosine pathway

Ideed G. A.^{1,2}, Morozova V. V.², Kozlova Yu. N.², Tikunov A. Yu.^{1,2}, Tikunova N. V.^{1,2}

¹*Novosibirsk State University, Russia*

²*ICBFM SB RAS, Russia*

The genus *Enterobacter* includes anaerobic, motile, gram negative bacilli, belonging to the family Enterobacteriaceae. The genus *Enterobacter* includes 22 species. Among them, only certain ones are associated with hospital acquired infections. *Enterobacter* species are members of the ESKAPE group, the leading cause of resistant nosocomial infections. bacteriophages represent a promising alternative to antibiotics to treat infections caused by antibiotics resistant bacteria. Currently, there are 36 genomes of *Enterobacter* phages in the NCBI GenBank database.

Here, we report the genome sequence and characteristics of a novel phage EC151 that infects *Enterobacter cloacae* CEMTC 2064. According to the structure of the virion, the phage EC 151 was classified to Siphoviridae family. The EC151 genome has 60,754 base pairs and contains 45 putative genes, 33 of them encode proteins of predicted function based on sequence similarity, these include: structural proteins, and enzymes like RNase, helicase and DNA polymerase, the existence of the latter indicates that the EC151 phage doesn't need to use the bacterial polymerase when replicating.

additionally, the genome includes components of queosine pathway, which is suggested to have a role in protecting phages from bacterial endonucleases, this pathway was found in another 38 enterobacteria phages. Phylogenetic analysis suggests that this phage belongs to a new genus in the Siphoviridae family

Keywords: Enterobacter phage EC151, Queosine pathway

Терапевтические антитела: способы получения, достижения, проблемы

Тикунова Н. В., Матвеев А. Л.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Антитела относительно давно стали применять в терапии ряда заболеваний, в том числе и вирусных инфекций, благодаря исключительным свойствам этих природных биомолекул – высокой специфичности, наличию эффекторных функций, способности проникать в ткани и выводиться из организма с помощью естественных механизмов. Новые перспективы в этой области открывают ДНК-технологии. Одно из направлений в получении рекомбинантных антител основано на направленном дизайне генов, кодирующих иммуноглобулины, методами генетической инженерии. Так, к настоящему времени разработаны и используются в медицинской практике так называемые «химерные», и гуманизированные антитела, а также полноразмерные человеческие антитела.

Для того, чтобы антитело было успешными в терапии, необходимо, чтобы оно обладало высокой целевой активностью (антиген-связывающей, нейтрализующей, противовирусной, противоопухолевой); штамм эукариотических клеток, продуцирующих это антитело, должен обладать высокой продуктивностью; антитело не должно обладать токсичностью или вызывать побочные эффекты. В докладе будут представлены методы и подходы для преодоления этих проблем.

Ключевые слова: иммуноглобулин, рекомбинантное антитело, штамм-продуцент, вирус, антитело-зависимое усиление инфекции (ADE)

Работа выполнена при поддержке базового проекта ИХБФМ СО РАН ГЗ-0003 АААА-А17-117020210023-1)

Супер-селективные и контролируемые химерные антигенные рецепторы Т клеток

Степанов А. В., Габибов А. Г.

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия*

Введение Т-клеток, модифицированных химерными антигенными рецепторами (CAR), является одним из наиболее активно развивающихся направлений иммуноонкологии. За последнее десятилетие данная область клеточной терапии совершила значительный скачок от оптимизации структуры химерных антигенных рецепторов и экспериментов на модельных животных до успешного клинического применения. Изначальный вектор развития CAR был направлен в сторону увеличения активации, цитотоксичности и персистенции модифицированных Т-клеток. Однако, первые же попытки клеточной терапии больных продемонстрировали необходимость создания более безопасных CAR Т-клеток. Основным недостатком существующих CAR является низкая селективность и повреждение здоровых тканей и органов. Поэтому поиск более специфических маркеров патологических лимфоцитов для направленной терапии представляется крайне актуальной задачей. Для лимфопролиферативных опухолевых заболеваний характерной особенностью является моноклональная экспансия патологического лимфоцита. Каждый опухолевый клон несет на своей поверхности антиген-распознающий иммуноглобулин, который отличает его от всех остальных клеток организма. Идентификация лигандов BCR и TCR лимфомных и лейкозных клеток позволяет создавать CAR Т-клетки, которые специфически элиминируют патологические лимфоциты, не уничтожая здоровые клетки. Еще одним важным отличием опухолевых клеток может являться повышенная экспрессия некоторых рецепторов. С помощью адаптерных соединений, выступающих в роли посредника при взаимодействии CAR Т лимфоцита и опухолевой клетки, можно контролировать интенсивность терапии, а также чувствительность CAR Т клеток к плотности рецептора-мишени.

Ключевые слова: CART, иммуноонкология

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-74-30019

Онколитический вирус VV-GMCSF-Lact - перспективное средство для терапии глиобластомы человека

Васильева Н. С.¹, Агеенко А. А.^{1,2}, Кулигина Е. В.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Глиобластома – самая агрессивная опухоль ЦНС со средней выживаемостью пациентов не более 15 месяцев. Разработка эффективных терапевтических подходов к лечению глиобластомы является одной из наиболее актуальных задач нейроонкологии. В настоящее время терапия с помощью онколитических вирусов является активно разрабатываемым подходом для лечения злокачественных новообразований, в том числе опухолей головного мозга.

Рекомбинантный штамм VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины является перспективным препаратом для терапии глиобластомы: показана цитотоксическая активность и противоопухолевая эффективность вируса с использованием клеток иммортализованных линий глиобластомы человека.

Целью данной работы являлось исследование противоопухолевого потенциала VV-GMCSF-Lact с использованием таких опухолевых моделей как персонализированные культуры глиобластомы человека MG1ns и MG4ns, содержащие нейросферы, и глиома С6 крысы, трансплантированная иммунокомпетентным животным.

Показано, что клетки культур MG1ns и MG4ns обладают высокой чувствительностью к онколитическому действию VV-GMCSF-Lact *in vitro*. При внутриопухолевом введении VV-GMCSF-Lact эффективно тормозит рост глиобластомы человека MG4ns, подкожно трансплантированной мышам линии SCID, и ортотопически трансплантированной глиомы С6 крысы.

Ключевые слова: глиобластома, онколитические вирусы, VV-GMCSF-Lact, персонализированные культуры клеток, глиома С6 крысы

Функции белков и молекулярные механизмы патологических процессов

Определение роли малых ядрышковых РНК в регуляции инфекции клеток человека вирусом гриппа А

Журавлев Е. С.¹, Сергеева М. В.^{1,2}, Степанов Г. А.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия*

На протяжении последних 20 лет наблюдается ежегодное увеличение числа публикаций, посвященных тематике некодирующих РНК (нкРНК). Наравне с открытием новых классов нкРНК, появляются данные, свидетельствующие о неканоническом функционировании ранее описанных нкРНК. Например, отдельные малые ядрышковые РНК (мяоРНК) могут быть вовлечены не только в процессинг рибосомных РНК, но и в регуляцию других этапов жизнедеятельности клетки, не характерных для данного класса нкРНК.

Данная работа направлена на изучение семейства C/D-бокс-мяоРНК, а также выполняемых ими функций в клетках человека в условиях заражения вирусом гриппа А. В качестве модельной системы были подготовлены препараты клеточной линии аденокарциномы легкого человека А549, зараженные вирусом гриппа А/Puerto Rico/8/1934 (H1N1). С помощью биоинформационного анализа данных высокопроизводительного секвенирования обогащенной фракции коротких форм РНК, с последующей верификацией методом ОТ-ПЦР, были установлены формы C/D-бокс-РНК, в том числе 5'- и 3'-фрагменты процессинга, с повышенным и пониженным содержанием в клетках в условиях вирусной инфекции. Выявленные изменения в профиле экспрессии мяоРНК позволяют предположить наличие неканонических функций C/D-бокс-РНК в регуляции инфекции клеток человека вирусом гриппа А.

Ключевые слова: малые ядрышковые РНК (мяоРНК), аденокарцинома легкого человека А549, вирус гриппа А

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-34-90168

Корреляция между уровнем PARP1 и эффективностью эксцизионной репарации оснований ДНК в клетках человека

Кочеткова А. С.^{1,2}, Ильина Е. С.^{1,2}, Ходырева С. Н.¹, Лаврик О. И.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский Государственный Университет, Россия*

Изучение механизмов репарации ДНК и их регуляции необходимо для понимания биологического влияния этих процессов на сохранение генома и для эффективного поиска новых методов профилактики и терапии различных заболеваний, связанных с повреждением ДНК. Одними из наиболее распространенных типов повреждений структуры ДНК являются модифицированные азотистые основания, за исправление которых отвечает система эксцизионной репарации оснований (BER). Поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP1) считается одним из ключевых регуляторов BER, выполняющим функцию «сенсора» повреждений ДНК и ускоряющим процесс их восстановления.

В данной работе было исследовано влияние изменения уровня PARP1 в клетке на эффективность стадий BER, а также на экспрессию генов, которые кодируют основные белки BER.

С использованием мРНК, выделенных из клеточных линий НЕК-293Т и НЕК-293FT с различным уровнем PARP1, методом ОТ-кПЦР было показано изменение уровня экспрессии генов, кодирующих ключевые белки-участники BER: PARP1, PARP2, UNG, APEX1, Polb. Эффективность стадий процесса репарации оценивалась при помощи функциональных тестов с использованием экстрактов белков из исследуемых клеточных линий и ³²P-меченых ДНК-дуплексов, моделирующих интермедиаты BER. Так, в работе было оценено влияние уровня PARP1 на эффективность удаления урацила, расщепления AP-сайтов и ДНК-полимеразную активность в клеточных экстрактах.

Ключевые слова: Поли(АДФ-рибоза)полимераза 1, PARP1, эксцизионная репарация оснований, апуриновые/апиримидиновые сайты, репарация ДНК

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-00-00097

Внеклеточные нуклеиновые кислоты в опухолевой прогрессии

Миронова Н. Л.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Развитие опухоли сопровождается быстрой пролиферацией, потерей дифференциации, перепрограммированием энергетического метаболизма, потерей адгезии между клетками и опухолевым матриксом, уклонением от иммунного надзора, индукцией ангиогенеза и метастазированием. На всех этих этапах принимают участие опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты (НК).

В данной работе будет рассмотрена отрицательная роль опухоль-ассоциированные НК в опухолевой прогрессии и их положительная роль в формировании противоопухолевого иммунитета. Будут освещены подходы для поиска РНК и ДНК-мишеней с целью создания ген-направленных препаратов для их регуляции. Будут освещена роль внеклеточных регуляторных РНК в межклеточной коммуникации и переключении внутриклеточных каскадов, контролирующей клеточную пролиферацию и дифференцировку. Отдельно будет рассмотрена генометастатическая теория метастазирования с участием циркулирующих опухоль-специфических ДНК.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированные нуклеиновые кислоты, генометастатическая гипотеза, циркулирующие ДНК

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-74-30011

Жизненная стратегия *Mycobacterium tuberculosis*: как победить в «гонке вооружений»?

Салина Е. Г.¹, Капрельянц А. С.¹, Ажикина Т. Л.²

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Жизненный цикл микобактерии в инфицированном организме проходит через несколько стадий – инфицирование, развитие болезни, латентный туберкулез, рецидив болезни. Длительная совместная эволюция *M. tuberculosis* и ее хозяина позволила патогену выработать набор стратегий, позволяющих эффективно бороться с системами защиты организма хозяина, среди которых переход в покоящееся состояние и множественная лекарственная устойчивость.

В покоящихся клетках *M. tuberculosis* сохраняются немногочисленные «запасенные транскрипты», используемые клетками при их реактивации. Поскольку покоящиеся клетки характеризуются инертностью метаболизма и неактивностью молекулярных мишеней антибиотиков, антибактериальные препараты, эффективные против покоящихся форм, должны быть основаны на неселективном ингибировании активности молекулярных процессов. В докладе обсуждается такой подход на примерах новых противотуберкулезных соединений – гидроксопиримидин-тионов и тиенопиримидинов.

Одной из новых стратегий борьбы с множественной лекарственной устойчивостью может быть антисенс-терапия. Фосфорилгуанидиновые 2'-О-метилрибонуклеотиды эффективно проникают через клеточную стенку бактерий и обладают высоким сродством к мРНК гена-мишени, в том числе и в инфицированных микобактериями макрофагах, что может способствовать разработке новых терапевтических стратегий для лечения туберкулеза и предотвращения появления устойчивых к лекарствам штаммов микобактерий.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, покоящиеся клетки, противотуберкулезные препараты, антисенс-терапия

Определение последовательностей, в которых рибосомный белок uS3 человека предпочтительно расщепляет ДНК по AP-сайтам

Арбузов Г. Д.^{1,2}, Кабилов М. Р.¹, Тупикин А.Е.¹, Карпова Г. Г.¹, Грайфер Д. М.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Рибосомные белки семейства uS3 эукариот имеют многочисленные неканонические функции, связанные с их взаимодействиями с ДНК, в частности, все они проявляют свойства различных ферментов репарации ДНК. Общим свойством всех белков данного семейства является их способность расщеплять ДНК по апурин/апиримидиновому (AP)-сайту. Недавно были определены участки связывания белка uS3 на хроматине, но осталось неизвестным, в каких участках ДНК белок расщепляет ее по AP-сайтам. Для выяснения критериев, по которым uS3 выбирает последовательности ДНК, внутри которых он расщепляет ДНК предпочтительно, мы получили модельную одноцепочечную кольцевую ДНК, содержащую AP-сайт, окруженный с 3'- и с 5'-сторон последовательностями из трех случайных нуклеотидов («рандомизованные» последовательности). Эта ДНК была расщеплена по AP-сайту рекомбинантным белком uS3 человека в условиях небольшой глубины реакции, и таким образом была получена линейная одноцепочечная ДНК с теми тринуклеотидными последовательностями на 3'- и на 5'-концах, внутри которых белок расщепляет ДНК по AP-сайту предпочтительно. Эту ДНК выделили, очистили и передали в ЦКП «Геномика» СО РАН, где она была использована для приготовления библиотеки кДНК и ее последующего глубокого секвенирования. Анализ результатов секвенирования позволил выявить консенсусные последовательности ДНК, внутри которых расщепление по AP-сайту происходило наиболее и наименее предпочтительно. Для верификации полученных результатов были получены две модельные 63-мерные ДНК, в которых AP-сайт находился в контексте триплетов, соответствующих наиболее и наименее эффективному расщеплению по данным секвенирования. Сравнительный анализ эффективности расщепления этих модельных ДНК белком uS3 подтвердил выводы, сделанные на основании данных глубокого секвенирования.

Ключевые слова: Рибосомный белок uS3, апурин/апиримидиновый сайт, AP-лиазная активность, глубокое секвенирование библиотек кДНК

Работа выполнена по проекту РФФИ № 19-04-00098

Исследование роли генов MCTS1 и DENR в развитии и прогрессии злокачественных заболеваний крови

Григорук О. Ю.^{1,2}, Спирин П. В.^{1,2}, Буздин А. А.³, Дмитриев С. Е.⁴, Прасолов В. С.^{1,2}

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

²Федеральное государственное учреждение науки Институт молекулярной биологии им.В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

³Федеральное государственное учреждение науки Институт биоорганической химии им.М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва, Россия

⁴Государственное учреждение Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им.А.Н.Белозёрского Московского государственного университета им.М.В.Ломоносова, Москва, Россия

Известно, что белки MCTS1 и DENR участвуют в регуляции трансляции, а именно в реинициации трансляции. Также обнаружено, что повышенная экспрессия генов MCTS1 и DENR часто выявляется при различных злокачественных заболеваниях. Однако роль данных белков в развитии злокачественных заболеваний крови остается неизвестной.

В данной работе было изучено влияние генов MCTS1 и DENR на рост злокачественных клеток лейкозного происхождения и на чувствительность к химиотерапевтическим препаратам, применяемым для терапии лейкозов.. Было показано, что нокдаун генов MCTS1 и DENR приводит к изменению активности значительного числа сигнальных каскадов, ассоциированных со злокачественным перерождением клеток. В ходе анализа транскриптома таких клеток был выявлен ряд механизмов, модуляция которых может быть использована для разработки новых подходов для терапии лейкозов.

Ключевые слова: РНК-интерференция, репарация ДНК, сигнальные каскады, лимфома

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-04-00923

Участие рибосомных белков eL29 и eL38 человека в регуляции экспрессии генов

Колобова А. В., Гопаненко А. В., Бабайлова Е. С., Малыгин А. М., Тупикин А. Е., Кабилов М. Р., Карпова Г. Г.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

К настоящему времени накоплено много данных о том, что рибосомные белки млекопитающих обладают различными внерибосомными функциями, не связанными с их участием в процессе трансляции в качестве структурных компонентов рибосомы. За счет высокого содержания остатков лизина и аргинина эти белки способны взаимодействовать с различными клеточными РНК, участвуя во множестве клеточных процессов. Известно, что дефицит рибосомных белков eL29 и eL38 приводит к серьёзным нарушениям в эмбриональном развитии у мышей, однако не является для них летальным. Исходя из этого можно ожидать у данных белков наличия неканонических функций.

С помощью высокопроизводительного секвенирования клеточной РНК мы показали, что снижение содержания белков eL29 и eL38 в клетках HEK293 приводит к изменению экспрессии больших наборов генов, не влияя существенно на их жизнеспособность и общую транскрипционную активность. Применение технологии PAR-CLIP на клетках, продуцирующих FLAG-меченый рибосомный белок eL29, дало возможность установить его взаимодействие с районом собственной мРНК, структура которого похожа на участок связывания белка на 28S рРНК. Полученные данные дают новую информацию об участии белков eL29 и eL38 в регуляции экспрессии генов, в том числе через взаимодействие с регуляторными элементами в мРНК.

Ключевые слова: рибосомные белки, внерибосомные функции, высокопроизводительное секвенирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-14-00072

Идентификация ключевых генов, ассоциированных с развитием острого воспаления и фиброза легких

Савин И. А., Сенькова А. В., Марков А. В., Зенкова М. А.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Воспаление является универсальным ответом организма, направленным на восстановление повреждений, вызванных экзогенными и эндогенными факторами. Длительная персистенция воспаления приводит к его хронизации и развитию фиброза органов. В настоящее время перспективным направлением терапии хронического воспаления и последующего фиброза является ген-направленная терапия.

В данной работе с помощью бионформатического анализа баз данных полногеномного микрочипирования были отобраны потенциальные гены мастер-регуляторы острых и хронических воспалительных процессов (Timp1, Trem2, C3, Elane, Serpina3, Adam8, Zfp281, Tyrobp, Irf8). Для валидации данных биоинформатического анализа использовали мышинные модели острого и хронического воспаления в легких, индуцированные различными раздражителями (липополисахаридом, блеомицином и овальбумином). Уровень экспрессии потенциальных генов мастер-регуляторов оценивали в тканях легких с помощью метода qRT-PCR с зондами TaqMan.

При остром воспалении наиболее up-регулируемыми оказались гены, участвующие в регуляции внеклеточного матрикса и межклеточных взаимодействий (Timp1, Adam8), а также гены, играющие роль в иммунном ответе и воспалении в целом (C3, Trem2). Экспрессия данных генов оставалась на высоком уровне и при хроническом воспалении, что делает перспективным их использование в качестве мишеней для ген-направленной терапии воспалительных заболеваний и фиброза.

Ключевые слова: воспаление, фиброз, мастер-регуляторы

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-74-30011

Взаимодействие поли(АДФ-рибоза)полимераз 1, 2 и 3 с ДНК в контексте нуклеосомы

Украинцев А. А., Белоусова Е. А., Кутузов М. М., Кургина Т. А., Лаврик О. И.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

В настоящее время ведутся активные исследования механизмов процесса репарации. Одними из участников процесса BER, base excision repair, являются белки семейства PARP. Эти белки катализируют реакцию PAR-илирования, а присоединение PAR является посттрансляционной модификацией, регулирующей многие аспекты биологии клетки человека. На сегодняшний день большинство работ по исследованию BER с участием PARP были выполнены с использованием свободных ДНК-субстратов, тогда как в клетке генетический материал компактизован в хроматин с минимальной структурной единицей - нуклеосомой.

Работа посвящена изучению взаимодействия ДНК-зависимых белков семейства PARP – PARP1, PARP2 и PARP3 с ДНК в контексте нуклеосомы. Измерено сродство белков PARP1, 2, 3 к нуклеосомам, содержащим в своем составе АП-сайт или однонуклеотидную брешь. Оценена лиазная активность коровых гистонов при расщеплении АП-сайта. Исследована топология комплексов нуклеосома-PARP1, 2, 3 методом футпринтинга.

Ключевые слова: PARP1, PARP2, PARP3, BER, нуклеосома

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-04-00674,
государственного задания ИХБФМ СО РАН, тема №0245-2021-0009*

Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии в контексте воспаления

Татарникова И. С.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию среди причин смертности населения. Ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек) является артериальная гипертензия (АГ), которая по сей день остается одной из важнейших социально-значимых проблем в России.

В свою очередь, состояние эндотелия является основным фактором, определяющим функцию сосудов в норме, а дисфункция эндотелия является одним из патогенетических звеньев развития АГ и ее осложнений.

В данной работе будут освещены современные взгляды на патогенез артериальной гипертензии, в частности будут рассмотрены вопросы дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии в контексте воспаления.

Будут представлены основные пути профилактики артериальной гипертензии и ее осложнений с позиций патогенеза развития заболевания и клинических рекомендаций.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, нон-диппер, воспаление, эндотелий, ожирение

***In silico* подходы в диагностике и терапии
заболеваний**

Потенциал новых амидов солоксолонна в качестве агентов для лечения онкологических и дегенеративных заболеваний головного мозга

Ильина А. А.^{1,2}, Саломатина О. В.^{1,3}, Салахутдинов Н. Ф.³, Зенкова М. А.¹,
Марков А. В.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск

³Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск

Несмотря на большие успехи в области разработки лекарственных препаратов против дегенеративных и онкологических заболеваний головного мозга, на сегодняшний день эти болезни остаются причинами инвалидности и смерти большого количества пациентов. Для эффективной терапии в данной области необходим поиск новых соединений, способных оказывать комплексные эффекты на ключевые процессы, связанные с прогрессией данных расстройств. Тритерпеноиды, являясь мультитаргетными соединениями, представляют собой многообещающую платформу для создания новых нейро- и глиотропных препаратов.

В данном исследовании с помощью *in silico* подхода нами был отобран ряд амидов полусинтетического тритерпеноида солоксолонна, способных проникать через гемато-энцефалический барьер. Скрининг их цитотоксичности в отношении клеток нейро- и глиобластом человека и мыши, показал их высокий уровень активности ($IC_{50} = 1,4 - 19,7$ мкМ). Показано, что соединение-лидер jil-7 вызывал гибель клеток глиобластом U118 и U87 путем индукции апоптоза и эффективно подавлял подвижность данных клеток. Кроме этого, с помощью network pharmacology анализа установлены возможные белковые мишени jil-7, определяющие его апоптогенную активность. В нетоксичных концентрациях jil-7 обладал цитопротекторной активностью на модели H₂O₂-стимулированных клеток глиобластомы U87 и достоверно активировал рост нейритов у клеток нейробластомы KELLY.

Ключевые слова: нейробластома, глиобластома, ГЭБ, тритерпеноиды, апоптоз, нейропротекция, нейритогенез

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-75-20120

Network pharmacology analysis в реконструкции молекулярных механизмов действия мультитаргетных соединений на примере пентациклических тритерпеноидов

Марков А. В.¹, Ильина А. А.¹, Одаренко К. В.¹, Сенькова А. В.¹,
Саломатина О. В.^{1,2}, Попадюк И. И.², Салахутдинов Н. Ф.², Зенкова М. А.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

²Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, Россия

Известно, что большинство биоактивных низкомолекулярных соединений имеет множество молекулярных мишеней внутри клеток, что зачастую определяет их побочные свойства и вызывает трудности в подборе эффективного персонализированного лечения пациентов. Благодаря большим успехам в области омиксных и хемоинформатических технологий и рентгеноструктурного анализа белков, комбинация *in silico* подходов, включающая предсказание первичных мишеней биоактивных агентов, внедрение их в регулом интересующей патологии с дальнейшим анализом геной сети (network pharmacology), может дать ценную информацию для реконструкции тонких механизмов действия исследуемых молекул.

В данной работе с помощью *in silico* подхода был проведен скрининг противовоспалительной активности новых производных глицирретовой кислоты, несущих в положении С-30 амидоксим- и 1,2,4-оксадиазол-содержащие заместители. Последующая верификация подтвердила наличие у лидерного соединения sg-623 способность блокировать продукцию про-воспалительных медиаторов TNF- α и NO макрофагами RAW264.7, стимулированными бактериальным эндотоксином, и эффективно ингибировать развитие каррагинан-индуцированных острого отека и перитонита у мышей. С помощью network pharmacology анализа было установлено, что противовоспалительная активность sg-623 может быть связана с его прямым воздействием на матриксную металлопротеиназу MMP9, нейтрофильную эластазу ELANE и тромбин.

Ключевые слова: механизм действия, регулом, *in silico*, network pharmacology, тритерпеноиды

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-75-20120

Постерная сессия

Эндотелизация материалов, изготовленных методом электроспиннинга: модификация поверхности при помощи конъюгата цикло(RGDfC) пептида с альбумином

Акишева Д. А.¹, Черепанова А. В.^{1,2}, Аврамчук Т. В.¹, Челобанов Б. П.¹,
Чесалов Ю. А.³, Годовикова Т. С.¹, Карпенко А. А.², Лактионов П. П.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

²*Национальный медицинский исследовательский центр имени академика
Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Новосибирск, Россия*

³*Институт катализа имени Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск, Россия*

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в развитых и развивающихся странах по всему миру. Одной из актуальных задач лечения сердечно-сосудистых заболеваний является разработка биосовместимых материалов для изготовления протезов сосудов.

В данной работе будут рассмотрены механические свойства, био- и гемосовместимость материалов для протезов сосудов, изготовленных методом электроспиннинга, поверхность которых была модифицирована конъюгатом цикло(RGDfC) пептида с альбумином. Будут представлены данные по морфологии поверхности и структуре полученных материалов, их взаимодействие с культурой первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека в статичных условиях, оценка гемосовместимости, а также результаты испытаний на растяжение.

Ключевые слова: электроспиннинг, протезы сосудов, гемосовместимость, биосовместимость, RGD-пептид

Работа выполнена при поддержке проекта базового бюджетного финансирования ПФНИ ГАН 2013-2020 № АААА-А17-117020210026-2

Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование

Иммуноглобулины молока человека с нуклеазными активностями

Компанеец И. Ю., Седых С. Е., Невинский Г. А.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Молоко является уникальной биологической жидкостью. Оно содержит все необходимые для развития и защиты новорожденного компоненты: белки, жиры, углеводы, нуклеиновые кислоты и др. Особый интерес представляют иммуноглобулины молока, обладающие различными каталитическими активностями. Абзимы молока способны гидролизовать белки и пептиды, олигосахариды, ДНК, РНК и другие субстраты. В данной работе проанализирована активность молочных IgG и sIgA в реакции гидролиза различных субстратов нуклеиновых кислот: ДНК и РНК.

МикроРНК, регулирующие экспрессию многих генов, обнаружены во многих биологических жидкостях, включая молоко. Показано, что miRNA регулируют экспрессию генов, в том числе связанных с развитием иммунной системы новорожденного. В работе выделена РНК из клеточной и липидной фракций молока, а также из молочной плазмы. Анализ выделенных РНК проводили с использованием биоанализатора Agilent 2100 на чипах RNA 6000 Pico и Small RNA. С помощью обратной транскрипции с праймерами «stem-loop» и последующей количественной ПЦР в реальном времени исследована экспрессия 25 микроРНК в различных фракциях молока.

Показано что молочные иммуноглобулины обладают РНКазной активностью в отношении различных субстратов микроРНК, как высоко экспрессируемых в молоке, так и не представленных в молоке, а также гомоолигорибонуклеотидов и клеточных рибосомных РНК. Кроме того, исследована способность абзимов молока гидролизовать ДНК (на примере плазмиды pBluescript).

Ключевые слова: иммуноглобулины, абзимы, микроРНК, ДНК

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-74-10055

Изменения экспрессии генов в клетках HEK293 под действием кольцевой РНК SIN3A

Сипин Ф. А., Нуштаева А. А., Ермаков М. С., Савиновская Ю. И., Семёнов Д. В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Кольцевые РНК (кцРНК) – новый класс некодирующих РНК с замкнутой структурой рибозофосфатного остова. В последние годы кцРНК стали популярным объектом молекулярно-биологических исследований, в том числе посвящённых поиску новых маркеров диагностики, и в качестве мишеней терапии онкологических заболеваний. Биологические функции кцРНК в настоящее время до конца не установлены, однако полагают, что кцРНК выступают в роли конкурентных эндогенных РНК для мРНК и некодирующих РНК.

Целью данной работы является анализ изменения транскриптома клеток HEK293 при эктопической экспрессии кцРНК SIN3A (hsa_circ_0036353). Для этого был сконструирован и наработан плазмидный вектор, обеспечивающий стабильную экспрессию кцРНК SIN3A. Данный ген кодирует один из важнейших транскрипционных факторов, регулирующий провоспалительные, про- и антионкогенные процессы в клетках млекопитающих. Для этого мы провели трансфекцию клеток HEK293 описанным выше плазмидным вектором и провели анализ их транскриптома с помощью высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina 1500. Бионформатический анализ полученных данных позволил установить, что эктопическая экспрессия кцРНК SIN3A модулирует активность транскрипционных факторов NFYA, SUZ12, EZH2 и SIN3A. Проведённый анализ позволяет предположить антионкогенное и антиметастатическое действие кцРНК SIN3A.

Ключевые слова: кольцевые РНК, некодирующие РНК, регуляторные РНК, экспрессия генов, NGS, культивируемые клетки человека

Работа выполнена при поддержке Базового проекта № 0245-2019-0001

Белок uS3 в 40S субчастице рибосомы взаимодействует с апурин-апириимидиновыми сайтами мРНК в бесклеточной белоксинтезирующей системе млекопитающих, участвуя в контроле качества мРНК

Очкасова А. С.¹, Мещанинова М. И.¹, Веньяминова А. Г.¹, Грайфер Д. М.^{1,2},
Карпова Г. Г.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Повреждения в мРНК играют важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и др.). Качество мРНК у эукариот контролируется несколькими путями, одним из которых является no-go decay, предназначенный для удаления поврежденной мРНК, трансляция которой преждевременно остановилась, например, вследствие наличия поврежденных нуклеотидов в мРНК, в частности, апурин-апириимидиновых (АП) сайтов.

Ранее мы показали, что АП-сайт на 3'-конце аналога мРНК может сшиваться с белком uS3 в упрощенных модельных комплексах 80S рибосом человека, где аналог фиксирован так, что его 3'-концевой фрагмент находится перед участком входа мРНК в рибосому. Была выдвинута гипотеза о том, что uS3 может участвовать в процессе контроля качества мРНК, останавливая процесс трансляции на поврежденных мРНК и направляя комплексы с «застывшей» мРНК на уничтожение по пути no-go decay. В настоящей работе мы установили, что АП-сайт в кодирующей части синтетических мРНК может ковалентно присоединяться к uS3 в рибосоме, участвующей в реальном процессе трансляции в бесклеточной белоксинтезирующей системе из ретикулоцитов кролика. Тем самым показано, что uS3 действительно может останавливать процесс трансляции за счет взаимодействия с АП-сайтом в мРНК.

Ключевые слова: рибосомный белок uS3, повреждения мРНК, АП-сайт, нейродегенеративные заболевания

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-04-00098 и частично государственного бюджета (проект АААА-А17-117020210022-4)

Сродство PARP1 и PARP2 к поврежденным ДНК – интермедиатам эксцизионной репарации оснований – в контексте нуклеосом

Кургина Т. А., Кутузов М. М., Белоусова Е. А., Лаврик О. И.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Поли(АДФ-рибоза)полимеразы 1 и 2 (PARP1 и PARP2) являются одними из ключевых ферментов, регулирующих активность систем репарации ДНК. Эти ферменты функционируют как «сенсоры» повреждений ДНК и являются важными терапевтическими мишенями лечения онкологических заболеваний.

Ранее нами был разработан метод измерения активности PARP1 *in vitro* в реальном времени [1]. PARP1 активировали короткими ДНК-дуплексами, содержащими повреждение в одной цепи и флуорофор на 3'-конце другой цепи. Флуоресцентная метка необходима для измерения анизотропии флуоресценции. Уровень анизотропии отражает размер комплекса, в состав которого входит ДНК, это позволяет наблюдать связывание PARP1 с ДНК и его диссоциацию в ходе поли(АДФ-рибозил)ирования.

В данной работе мы адаптировали этот метод для изучения связывания ферментов PARP1 и PARP2 с нуклеосомой. Эта система больше приближена к условиям *in vivo*, чем модельная ДНК, так как в клетке геном представлен в виде хроматина, и нуклеосома является его элементарной единицей.

Было использовано 3 различных структуры ДНК и реконструированные на их основе нуклеосомы: ДНК и нуклеосомы без каких-либо повреждений (кроме тупых концов ДНК) и содержащие два интермедиата эксцизионной репарации оснований: AP-сайт и однонитевой разрыв. Мы оценили константы диссоциации (KD) для PARP1 и PARP2 на данных структурах.

Ключевые слова: поли(АДФ-рибозо)полимеразы, репарация ДНК, нуклеосома, PARP1, PARP2

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-34-90095

Наноконструкции с использованием пирен-модифицированных фотоблокированных олигонуклеотидов для доставки направляющих РНК в системе CRISPR/Cas9 в клетки

Семиколонова О. А.^{1,3}, Саковина Л. В.^{2,3}, Новопашина Д. С.^{1,3}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

³*Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия*

Эффективная доставка системы геномного редактирования в клетки является ключевым моментом при использовании этой технологии в молекулярной биологии и генетической инженерии.

Целью данной работы было создание наноконструкций, представляющих собой комплекс направляющей РНК с фоторасщепляемым олигодезоксирибонуклеотидом, иммобилизованный на поверхности углеродных наночастиц, и исследование возможности активации системы CRISPR/Cas9 с их участием в системе *in vitro* путем УФ-облучения.

Для иммобилизации дуплексов направляющей РНК на поверхности углеродных наночастиц использованы остатки пирена, которые вводили методом «клик»-химии в состав фоторасщепляемых олигодезоксирибонуклеотидов, комплементарных crРНК. Исследована способность CRISPR/Cas9 системы, содержащей иммобилизованные направляющие РНК расщеплять модельную ДНК плазмиду после облучения УФ-светом.

Полученные наноконструкции могут быть в дальнейшем использованы для доставки направляющих РНК в клетки и фотоактивируемого включения системы CRISPR/Cas9.

Ключевые слова: углеродные наночастицы, пирен, фоточувствительные олигонуклеотиды, CRISPR/Cas9, системы доставки

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-34-51026 «Научное наставничество»

Разработка методов пробоподготовки для высокочувствительного выявления нуклеиновых кислот

Булгакова А. Е., Бауэр И. А., Дмитриенко Е. В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Разработка методов выявления нуклеиновых кислот (НК) представляет собой важную задачу современной молекулярной биологии и клинической медицины. На сегодняшний день основными методами молекулярной диагностики являются методы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), характеризующиеся такими преимуществами, как высокая специфичность и чувствительность, а также универсальность биоматериала, на основе которого возможно проведение исследования. Однако ПЦР-анализ обладает также рядом существенных недостатков: вероятность ложноположительных результатов, трудоемкость процесса проведения анализа, высокие требования к организации ПЦР-лабораторий. Альтернативой ПЦР-анализу могут стать физико-химические биосенсоры, например, КНИ-транзисторы (Кремний На Изоляторе). Данный тип сенсоров, основанный на зависимости проводимости кремниевой нанопроволоки от заряда вблизи её поверхности, обеспечивает безметочное и специфичное выявление потенциально важных молекул НК в реальном времени. Расширение сферы исследования биосенсорных устройств обусловлено высокой чувствительностью данных систем, что позволяет идентифицировать НК, присутствующие в анализируемом материале в малых концентрациях. Однако специфичность таких биосенсоров может быть снижена из-за огромного количества мешающих компонентов в биологических пробах. Таким образом, разработка способов подготовки и обогащения пробы может повысить селективность выявления НК и позволить выявлять маркеры в ультранизких концентрациях в биологических пробах без использования ПЦР.

Ключевые слова: КНИ-биосенсор, нуклеиновые кислоты, диагностика, гибридизационный анализ, пробоподготовка

Работа выполнена при поддержке АААА-А17-117020210021-7 и РНФ 18-14-00357

Пептидные конъюгаты олигонуклеотидов для доставки направляющих РНК в клетку

Данилин Н. А.^{1,2,3}, Мещанинова М. И.^{1,3}, Новопашина Д. С.^{1,3}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

³*Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия*

Доставка олигонуклеотидных конструкций в клетки является необходимым условием для решения многих задач молекулярной биологии и медицины. В связи с этим, безусловно, актуальной является разработка подходов к доставке направляющих РНК для системы геномного редактирования CRISPR/Cas9. В качестве подхода к решению проблемы доставки было предложено использовать конъюгаты олигонуклеотидов с проникающими пептидами (СРР).

Целью данной работы было создание олигонуклеотидов, комплементарных доставляемой РНК и содержащих пептиды, способствующие эффективному проникновению олигонуклеотидов в клетки, и исследование способности пептидных конъюгатов формировать прочные комплексы с доставляемой РНК. Получены конъюгаты олигонуклеотидов с СРР и исследовано влияние пептидов на формирование дуплексов с комплементарной РНК.

Таким образом, нами синтезированы пептидные конъюгаты олигонуклеотидов, способные формировать прочные комплексы с направляющими РНК, которые могут быть в дальнейшем использованы для доставки РНК в клетки и эффективной работы системы геномного редактирования.

Ключевые слова: пептидные конъюгаты олигонуклеотидов, CRISPR/Cas9, направляющие РНК, системы доставки

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-34-51026 «Научное наставничество»

Модуляция экспрессии генов в клетках HEK293 при эктопической экспрессии изоформ длинной некодирующей РНК GAS5

Зинченко Н. Д., Савиновская Ю. И., Нуштаева А. А., Семенов Д. В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Длинные некодирующие РНК (днРНК) являются востребованными объектами современных молекулярно-биологических и генетических исследований. Ген GAS5 (growth arrest specific 5) человека кодирует 10 коротких мяоРНК и днРНК GAS5. Наравне с функционированием гена GAS5 в качестве хост-гена мяоРНК, накапливаются данные, свидетельствующие об участии днРНК GAS5 в антионкогенных клеточных процессах. Имеющиеся данные показывают, что уровень днРНК GAS5 снижен в клетках злокачественных опухолей человека. Известно также, что эктопическая экспрессия днРНК GAS5 в раковых клетках приводит к подавлению пролиферации, снижению жизнеспособности и активации проапоптотических процессов. Поэтому днРНК GAS5 является перспективным объектом для создания новых подходов к диагностике и терапии онкологических заболеваний человека.

Данная работа направлена на изучение функции днРНК GAS5 в онкотрансформированных и немалигнизированных клетках человека в условиях эктопической экспрессии этой регуляторной РНК. В качестве модельного объекта были использованы фибробласты почек эмбриона человека HEK-293, трансфицированные векторами, экспрессирующими изоформы днРНК GAS5 под CMV-промотором. Биоинформатическим анализом данных высокопроизводительного секвенирования были определены наборы клеточных РНК, уровень которых модулируется днРНК GAS5. Полученные данные позволяют предложить механизм ответа клеток человека на эктопическую экспрессию аналогов днРНК GAS5.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК (днРНК), GAS5, фибробласты почек эмбриона (HEK-293), хост-ген мяоРНК

Работа поддержана базовым проектом № 0245-2019-0001

Доставка терапевтических нуклеиновых кислот с помощью катионных липосом на основе липида 2X3 и липида-хелпера DOPE

Михеев А. А.¹, Шмендель Е. В.², Назаров Г. В.¹, Маслов М. А.²

¹ФГУП «НЦ «Сигнал», Москва, Россия

²Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований по поиску оптимальных систем доставки терапевтических нуклеиновых кислот, вопрос их эффективности по-прежнему остается в качестве одного из главных факторов, ограничивающих развитие генной терапии. Разработка транспортного агента, способного эффективно доставлять терапевтические нуклеиновые кислоты в ткани-мишени с минимальным риском причинения токсичных побочных эффектов у пациента является конечной целью любых исследований по трансфекции.

С целью поиска менее токсичных и более эффективных систем доставки терапевтических нуклеиновых кислот были разработаны катионные липосомы на основе поликатионного липида 2X3 (1,26-бис(холест-5-ен-3 β -илоксикарбониламино)-7,11,16,20-тетразагексакозан тетрагидрохлорид) и липида-хелпера DOPE (1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин), приготовленных в различных соотношениях. Было обнаружено, что трансфецирующая активность катионных липосом зависит от их физико-химических свойств, размера и ζ -потенциала, а также от соотношения N/P. Было показано, что катионные липосомы не проявляют токсичных свойств по отношению к эукариотическим клеткам и могут быть использованы в качестве систем доставки терапевтических нуклеиновых кислот.

Ключевые слова: катионные липиды, трансфекция, липосомы, терапевтические нуклеиновые кислоты, невирусные средства доставки

Работа выполнена при поддержке ГЗ № 0706-2020-0019

Antitumor activity of bovine pancreatic RNase A in vitro and in vivo: the search for molecular targets among miRNAs

Mohamed I. S.^{1,2}, Sen'kova A. V.¹, Zenkova M. A.¹, Mironova N. L.¹

¹*Institute of chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

²*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

Exogenous ribonucleases are known to inhibit tumor growth and metastasis via alteration of miRNAs expression profile in tumor cells allowing considering them as promising anticancer drugs for clinical application. In this work the antitumor potential of RNase A was evaluated in vitro and in vivo in melanoma B16 cells. We investigated the ability of bovine pancreatic RNase A to inhibit the migration activity of B16 melanoma cells in vitro. It was shown that RNase A in dose-independent manner efficiently inhibited the migratory activity of melanoma B16 cells. It was shown that treatment of melanoma B16 cells with RNase A decreased expression levels of oncomir miRNAs (miR-10b and miR-155) by 1.2- to 1.7-fold at concentration of 5 µg/ml.

In mice with B16 metastatic melanoma, intramuscular administration of RNase A in the dose range of 0.7–7.0 µg/kg resulted in a decrease in the number of surface lung metastases and caused alteration of miRNA profile in lung tissue and blood serum. In the lung tissue (non-metastatic part), low (0.7 µg/kg) and high (7.0 µg/kg) doses of RNase A led to a decrease in the expression level of all miRNAs except let-7g, which increased at a low dose, this is due to the combined systemic effects of RNase A in vivo to suppress the progression of metastases. In the lung tissue (metastatic part), expression levels of oncomir miRNAs increased and of tumor suppressor miRNAs decreased. Low dose of RNase A led to an increase in the expression of mir-10b, 145 and 21, while high dose had no effect. Thus, ultralow doses of RNase A (0.7 µg/kg) have the ability to change the process of the biogenesis of miRNAs in the cell B16. In the blood serum of B16-mice after treatment with RNase A, levels of four of the six miRNAs analyzed in the serum were decreased, except mir-31 and mir-155, which increased compared to the control group.

Our results suggest that bovine pancreatic RNase A change balance between oncogenic and tumor-suppressor miRNAs brings to the reduction of tumour malignancy resulting in inhibition of metastasis. In conclusion, bovine pancreatic RNase A can be used as promising antitumor therapeutic and tool for search for miRNA among oncomirs overexpressed upon tumor progression that can be targeted by antisense oligonucleotides or their derivatives.

Keywords: RNase A; miRNAs; antitumor activity; tumor models

This work was supported by Russian State funded budget project of ICBFM SB RAS # AAAA-A17-117020210024-8 and grant RFBR no. 17-00-00059

Роль гетерохроматиновых факторов в инактивации отцовского генома в эмбриогенезе *Planococcus citri*

Осипов Я. А.¹, Калашникова Д. А.², Антошина П. А.², Посух О. В.², Белякин С. Н.²

¹Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия

Геномный импринтинг представляет собой эпигенетический процесс, в результате которого происходит изменение работы генетического материала в зависимости от его родительского происхождения. Цитрусовый червец *Planococcus citri* – является одним из классических объектов для изучения этого явления за счет своего эмбрионального развития.

У самцов гаплоидный набор хромосом, полученный от отца, полностью гетерохроматинизируется на ранних этапах развития. При этом в ядрах женских эмбрионов оба набора хромосом остаются в эухроматиновом состоянии. Предполагается, что инактивация отцовского набора происходит за счет эволюционно консервативного каскада взаимодействий H3K9me3:HP1:H4K20me3, участвующего в формировании гетерохроматина. Целью представленной работы является исследование роли каскада гетерохроматинизации в процессе геномного импринтинга у *P.citri*.

Будет проведен биоинформационный анализ для поиска H3K9- и H4K20-специфичных гистон-метилтрансфераз и HP1 в геноме *P.citri*. Обнаруженные гены будут инактивированы методом РНК-интерференции, После будет проведен анализ влияния нокдауна генов на соотношение полов эмбрионов и сопоставление результатов с изменениями в процессе гетерохроматинизации отцовского генома в эмбрионах *P.citri* на ранних этапах развития

Ключевые слова: Геномный импринтинг, H3K9me3, H4K20me3, HP1 каскад гетерохроматинизации

Исследование поддержано грантом правительства РФ № 14.Y26.31.0024

Uncovering molecular mechanisms of regulated cell death in the naked mole rat

Popov A. A.¹, Romanenko S. A.², Lavrik I. N.³, Evdokimov A. N.¹, Trifonov V. A.²,
Ryabchikova E. I.¹, Petruseva I. O.¹, Koval O. A.¹, Lavrik O. I.¹

¹*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia*

²*Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia*

³*Translational Inflammation Research, Medical Faculty, Otto von Guericke University
Magdeburg, Magdeburg, Germany*

The naked mole rat (NMR) is the longest-living rodent species, and is extraordinarily resistant to cancer and aging-related diseases. The molecular basis for these unique phenotypic traits of the NMR is under extensive research. However, the role of regulated cell death (RCD) in the longevity and the protection from cancer in the NMR is still largely unknown. RCD is a mechanism restricting the proliferation of damaged or premalignant cells, which counteracts aging and oncotransformation. In this study, DNA damage-induced cell death in NMR fibroblasts was investigated in comparison to RCD in mouse fibroblasts. The effects of methyl methanesulfonate, 5-fluorouracil, and etoposide in both cell types were examined using contemporary cell death analyses. NMR skin fibroblasts were found to be more resistant to the action of DNA damaging agents compared to mouse fibroblasts. Our results revealed that NMR cells also exhibit a limited apoptotic response and seem to undergo regulated necrosis. Taken together, this study provides new insights into the mechanisms of cell death in NMR expanding our understanding of longevity.

Keywords: naked mole rat, DNA damage, regulated cell death

This study was supported by the Russian Science Foundation №19-74-10056 and Program of Basic Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2013-2020 (nos. AAAA-A17-117020210022-4)

Использование коллоидного раствора угля и HSA для функционализации электроспиннингованных композитов, применяемых в качестве платформы для контролируемой доставки лекарственных препаратов

Савостьянова Т. А.^{1,2}, Челобанов Б. П.^{1,2}, Назаркина Ж. К.¹, Степанова А. О.¹, Романова И. В.¹, Лактионов П. П.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

В современной терапии делается упор на повышение реализации терапевтического потенциала различных биоактивных агентов. Потребность создания оптимальной системы доставки, обеспечивающей преимущества направленного и контролируемого высвобождения с сохранением возможности влиять на фармакокинетический профиль препарата привела к идее создания гибридных платформ путем включения наночастиц в полимерные микро- и нановолокна. В частности, полимерные скаффолды, модифицированные наночастицами на основе углерода (мелкодисперсный графит, графен, оксид графена, углеродные нанотрубки) обладают улучшенными физическими свойствами и биологической активностью, а также демонстрируют превосходную способность к загрузке лекарственных средств и их контролируемое высвобождение из волокон.

В данной работе будет освещено использование гибридных наноконкомпозитов в качестве систем контролируемой доставки препаратов, а также конструкций для регенеративной медицины и тканевой инженерии. Будут представлены результаты функционализации аморфным углеродом (sp^3/sp^2 форма) и ЧСА поликапролактоновых скаффолдов, нагруженных рапамицином, в качестве покрытия для сосудистых стентов. Будут приведены результаты исследования ультраструктурной организации полученных материалов, а также результаты влияния легированных наночастиц на кинетику высвобождения противовоспалительных препаратов из волоконных каркасов, их физико-химические свойства и биосовместимость с клеточными линиями.

Ключевые слова: 3D-скаффолд, электроспиннинг, рапамицин, аморфный углерод, стент с лекарственным покрытием

Работа выполнена при поддержке проекта базового бюджетного финансирования ПФНИ ГАН 2013-2020 № АААА-А17-117020210026-2

Выделение и анализ каталитических активностей белкового комплекса голотурии *Eupentacta fraudatrix*

Тимофеева А. М.¹, Соболева С. Е.¹, Невинский Г. А.¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Большинство биологических процессов осуществляется белковыми комплексами. При этом активности комплексов как правило отличаются от активностей индивидуальных белков.

Цель работы: выделение высокомолекулярного комплекса голотурии *Eupentacta fraudatrix* и характеристика его биологической активности.

Белковый комплекс (около 2 МДа) выделен из гомогената голотурии. Обнаружено, что ДНКазная активность проявляется в области 250 кДа, а так же небольшая активность в области 40, 25 и 15 кДа. Оптимум активности лежит в кислых значениях pH: 6,0-6,5. Металлы увеличивали активность комплекса в следующем порядке: Ca²⁺ > Cu²⁺ > без Me > Mg²⁺ > Mn²⁺ > Co²⁺ > Ni²⁺. Поскольку ионы металлов могут входить в состав комплекса, препараты были предварительно деионизованы. После диализа экзогенные металлы увеличивали активность в порядке: Mn²⁺ > Mg²⁺ > без Me > Cu²⁺ > Ca²⁺ > Co²⁺ > Ni²⁺.

Оптимальные значения ДНКазной активности наблюдались при 2 мМ для Mg²⁺, 5 мМ для Mn²⁺ и Ca²⁺. Ион Cu²⁺ увеличивал активность при 5-15 мМ. Сочетание двух ионов металлов не влияло на активность значительно.

Показано, что комплекс голотурии обладает амилолитической, пероксидазной и оксидоредуктазной активностью. Оптимум pH амилолитической активности лежит в нейтральной области. Средний уровень оксидоредуктазной активности комплекса выше, пероксидазной.

Ключевые слова: голотурия, ДНК-гидролизующая активность, pH-зависимость, металл-зависимость

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-04-00373

Разработка подхода к *in vitro* селекции новых вариантов направляющей РНК для нуклеазы Cas9

Юшкова А. Д.¹, Воробьев П. Е.², Тимошенко В. В.², Вохтанцев И. П.², Жарков Д. О.²,
Веньямина А. Г.¹, Воробьева М. А.²

¹Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

Система CRISPR/Cas9 находит широкое применение в качестве инструмента для направленного редактирования геномной ДНК как при решении фундаментальных задач, так и для целей персонализированной медицины. Одним из ключевых компонентов данной системы в варианте, адаптированном для целей геномного редактирования, является молекула единой направляющей РНК (sgРНК).

В нашей работе для получения новых мотивов в инвариабельной части sgРНК, обеспечивающих повышенную точность и эффективность расщепления ДНК, предложен новый подход, основанный на направленной молекулярной эволюции РНК методом *in vitro* селекции. Показано, что концевые фрагменты sgРНК могут выступать в качестве константных праймер-связывающих участков для амплификации РНК-библиотеки. Сконструирована и синтезирована комбинаторная библиотека sgРНК с рандомизированной случайной областью. В качестве способа рандомизации случайной области РНК-библиотеки выбрано допирование всех нуклеотидных позиций между константными участками библиотеки случайными нуклеотидами. Предложена схема и разработана методика *in vitro* селекции новых вариантов sgРНК в системе, включающей в себя рекомбинантную нуклеазу Cas9, синтетические дцДНК-мишени и комбинаторную библиотеку РНК.

Ключевые слова: CRISPR/Cas9, селекция in vitro, контролируемая эволюция РНК, sgРНК, геномное редактирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-0107

Триазиниламидофосфатные олигонуклеотиды – новый перспективный класс терапевтических НК

Жарков Т. Д.^{1,2}, Марков О. В.¹, Пышный Д. В.^{1,2}, Купрюшкин М. С.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

На данный момент синтетические олигонуклеотиды широко применяются в различных областях молекулярной биологии. Особое место занимают, в частности, терапевтические олигонуклеотиды – на 2020 год организацией FDA одобрено уже более 10 препаратов на основе олигонуклеотидов. Все одобренные препараты представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. Модификации в составе олигонуклеотида необходимы для увеличения его терапевтического потенциала. Несмотря на большое разнообразие известных типов модифицированных НК, ни один из них не является универсальным, и разработка новых типов модификаций и подходов к их введению остается актуальной задачей.

В данной работе представлен новый класс модифицированных НК – триазиниламидофосфатные олигонуклеотиды. Описан способ их получения, основанный на взаимодействии промежуточного фосфит-триэфира с азидо-триазинами по реакции Штаудингера с последующей обработкой растворами аминов. Возможность введения различных функциональных групп продемонстрирована на широком наборе модельных олигонуклеотидов, рассмотрены преимущества и ограничения метода. Получен ряд последовательностей с остатками триазина и флуоресцеина для исследования эффективности проникновения данных аналогов НК через клеточную мембрану.

Ключевые слова: модифицированные олигонуклеотиды, реакция Штаудингера, модифицированная фосфатная группа

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-14-00204

УДК: 577.151.36

Система геномного редактирования на основе эндонуклеазы Cas9: структурные особенности комплекса белок-РНК-ДНК на основе HDX-MS

Жданова П. В.^{1,2}, Чернонос А. А.¹, Степанов Г. А.¹, Коваль В. В.^{1,2}

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

В настоящее время для редактирования генома широко используется система CRISPR-Cas9. Установление детальных механизмов селективности и специфичности узнавания и расщепления целевой ДНК системой CRISPR-Cas9 необходимо как для фундаментальной науки, так и для современной молекулярной медицины. В базе данных PDB присутствуют структуры комплексов эндонуклеазы Cas9 с направляющей РНК (sgРНК) и ДНК, однако они получены методами рентгеноструктурного анализа, что не позволяет в полной мере понять, как происходят вышеупомянутые процессы в динамике.

Использование комбинации методов водородно-дейтериевого обмена с последующей масс-спектрометрией (HDX-MS) и компьютерного моделирования позволяет получить трехмерные динамические структуры как белков, так и сложных молекулярных систем в растворе, что недостижимо для других методов анализа биофизики. Нами проведен HDX-MS эксперимент для белка Cas9, а также комплекса эндонуклеазы Cas9 с РНК-ДНК субстратом. Наряду с экспериментальной работой проведено моделирование структуры белка и фермент-субстратного комплекса методами компьютерного моделирования, а также проведена молекулярная динамика белково-нуклеинового комплекса. Сравнение экспериментальных и теоретических данных привело к уточнению структуры эндонуклеазы Cas9 как самостоятельного белка, так и в комплексе с нуклеиновыми кислотами.

Ключевые слова: эндонуклеаза Cas9, масс-спектрометрия, водородно-дейтериевый обмен, нуклеиновые кислоты, молекулярная динамика

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 20-14-00214

Прогнозирование связывания белков с лигандами на основе аминокислотных последовательностей и структур низкомолекулярных химических соединений

Карасев Д. А.¹, Соболев Б. Н.¹, Лагунин А. А.^{1,2}, Филимонов Д. А.¹, Поройков В. В.¹

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

²Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова

Компьютерный прогноз связывания белков с низкомолекулярными химическими соединениями важный этап разработки лекарственных соединений. При создании прогностических моделей описание белков представляет существенную проблему. Использование множественного выравнивание не всегда позволяет получить качественное совмещение аминокислотных позиций. Использование интегральных оценок для описания белков – популярный подход, однако при этом не учитывается вклад отдельных аминокислотных остатков. Для преодоления указанных ограничений, мы разработали подход, основанный на анализе локального сходства аминокислотных последовательностей. Позиционные оценки вычисляются путем сравнения фрагментов последовательностей. Они используются в качестве входных данных для байесовского классификатора. Мы протестировали наш подход на пяти группах белков, которые включают перспективные лекарственные мишени. Прогноз взаимодействия по типу новый белок-новый лиганд осуществлялся с использованием нечетких коэффициентов принадлежности. Мы показали высокую точность метода при различных сценариях прогноза.

Ключевые слова: протеохеометрика, белок-лигандные взаимодействия, локальное сходство

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00374

Конъюгаты терапевтических олигонуклеотидов с низкомолекулярными биологически-активными лигандами

Махалова К. И.^{1,2}, Черноловская Е. Л.¹, Веняминаова А. Г.², Мещанинова М. И.¹

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Конъюгаты нуклеиновых кислот с различными лигандами, обладающими широким спектром биологического действия, в настоящее время, являются многообещающей основой для создания высокоэффективных средств терапии и диагностики.

В представленной работе в качестве лигандов были выбраны фолиевая кислота, рецепторы которой гиперэкспрессируются на поверхности раковых клеток, и глицирретиновая кислота – представитель класса тритерпенов, обладающая широким спектром фармакотерапевтических свойств, включая антиоксидантные, противовоспалительные и противораковые свойства.

Нами разработан новый твердофазный подход к синтезу конъюгатов олигонуклеотидов, содержащих остатки глицирретиновой и фолиевой кислот, который основан на активации свободного 5'-гидроксила олигонуклеотида с помощью активирующего агента N,N'-дисукцинимидилкарбоната с последующим взаимодействием с аминосодержащими производными кислот.

Предложенный подход может быть использован для синтеза конъюгатов терапевтических нуклеиновых кислот с группировками различного типа действия.

Ключевые слова: олигонуклеотидные конъюгаты, 5'-функционализация, N,N'-дисукцинимидилкарбонат, биологически-активные лиганды

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-14-00251

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Al Allaf L. 37

С

Chechushkov A. 37
Chubarov A. S. 17, 18

Е

Evdokimov A. N. 69

Г

Gómez R. 30

Ј

Jdeed G. A. 38

К

Koval O. A. 69
Kozlova Yu. N. 38

Л

Lavrik I. N. 69
Lavrik O. I. 69

М

Mata F.J. de la 30
Mironova N. L. 67
Mitin D. E. 17, 18
Mohamed I. S. 67
Morozova V. V. 38

Р

Petruseva I. O. 69
Popov A. A. 69

R

Romanenko S. A. 69
Ryabchikova E. I. 69

S

Sánchez-Nieves J. 30
Sen'kova A. V. 67
Suvorov D. A. 17, 18

T

Tikunova N. V. 37, 38
Trifonov V. A. 69
Tikunov A. Yu. 38

Z

Zenkova M. A. 67

А

Абрамова Т. В. 19
Аврамчук Т. В. 20, 57
Агеенко А. А. 41
Ажикина Т. Л. 46
Акишева Д. А. 57
Амирханов Р. Н. 24
Антошина П. А. 68
Антропов Д. Н. 24
Апарцин Е. К. 30
Арбузов Г. Д. 47
Архипова В. И. 30

Б

Бабайлова Е. С. 49
Байков И. К. 36
Бауэр И. А. 63
Белоусова Е. А. 51, 61
Белякин С. Н. 68
Биченкова Е. В. 9
Биченкова Е. В. 12
Бобрикова Е. Н. 28
Боева О. С. 30
Буздин А. А. 48
Булгакова А. Е. 14, 63

В

Васильева Н. С. 16, 41
Веньяминова А. Г. 30, 60, 72, 76
Власов В. В. 25
Войтова А. А. 16
Воробьев П. Е. 72
Воробьева М. А. 72
Вохтанцев И. П. 23, 72

Г

Габибов А. Г. 40
Гапонова С. К. 9
Годовикова Т. С. 20, 57
Гольшев В. М. 15

Гопаненко А. В. 49
Грайфер Д. М. 47, 60
Григорук О. Ю. 48

Д

Данилин Н. А. 64
Дмитриев С. Е. 48
Дмитриева М. Д. 16
Дмитриенко Е. В. 14, 28, 32, 63
Дымова М. А. 16

Е

Емельянова Л. А. 36
Ермаков М. С. 59
Ещенко Н. В. 24

Ж

Жарков Д. О. 72
Жарков Т. Д. 73
Жданова П. В. 74
Жуков С. А. 10
Журавлев Е. С. 22, 24, 25, 43

З

Захарова О. Д. 19
Зенкова М. А. 9, 12, 29, 50, 54, 55
Зинченко Н. Д. 65

И

Ильина А. А. 54, 55
Ильина Е. С. 44

К

Кабиров М. Р. 47, 49
Калашникова Д. А. 68
Капрельянц А. С. 46
Карасев Д. А. 75
Карпенко А. А. 57
Карпова Г. Г. 47, 49, 60
Кнауэр Н. Ю. 30
Коваль В. В. 74
Колобова А. В. 49
Комиссаров А. Б. 24

Компанеец И. Ю. 58
Кочеткова А. С. 44
Кулигина Е. В. 16, 41
Купрюшкин М. С. 10, 73
Кургина Т. А. 51, 61
Кутузов М. М. 51, 61

Л

Лаврик О. И. 44, 51, 61
Лагунин А. А. 75
Лактионов П. П. 26, 57, 70
Ламзин В. 36
Лемза А. Е. 24
Ломзов А. А. 15

М

Малыгин А. М. 49
Марков А. В. 50, 54, 55
Марков О. В. 34, 73
Маслов М. А. 29, 66
Матвеев А. Л. 36, 38
Матвеева А. М. 24, 25
Махалова К. И. 76
Мещанинова М. И. 60, 64, 76
Миронова Н. Л. 34, 45
Михеев А. А. 66
Морозова Е. Е. 26

Н

Назаркина Ж. К. 70
Назаров Г. В. 66
Невинский Г. А. 58, 71
Никотина А. Е. 20
Новопашина Д. С. 23, 62, 64
Нуштаева А. А. 59, 65

О

Одаренко К. В. 55
Осипов Я. А. 68
Очкасова А. С. 60
Ощепкова А. Л. 34

П

Патутина О. А. 9, 12
Пашкина Е. А. 30
Попадюк И. И. 55
Попова В. К. 32

Попова Т. В. 19
Поройков В. В. 75
Посух О. В. 68
Прасолов В. С. 48
Проскура К. В. 35
Прохорова Д. В. 22
Пучков П. А. 29
Пышный Д. В. 10, 15, 73

Р

Расколупова В. И. 19
Рихтер В. А. 16
Романова И. В. 70

С

Савин И. А. 50
Савиновская Ю. И. 59, 65
Савостьянова Т. А. 70
Саковина Л. В. 23, 62
Салахутдинов Н. Ф. 54, 55
Салина Е. Г. 46
Саломатина О. В. 54, 55
Седых С. Е. 7, 58
Семёнов Д. В. 59, 65
Семиколенова О. А. 62
Сенькова А. В. 50, 55
Сергеева М. В. 24, 43
Сильников В. Н. 19
Сипин Ф. А. 59
Соболев Б. Н. 75
Соболева С. Е. 71
Соколова Л. М. 36
Спирин П. В. 48
Староселец Я. Ю. 9
Степанов А. В. 40
Степанов Г. А. 22, 24, 25, 43, 74
Степанова А. О. 70

Т

Тамкович С. Н. 35
Татарникова И. С. 52
Тикунова Н. В. 38, 36
Тимофеева А. М. 71
Тимошенко В. В. 72
Толстова П. О. 22
Тупикин А. Е. 47, 49
Тутанов О. С. 35

У

Украинцев А. А. 51

Ф

Филимонов Д. А. 75

Х

Хейман Т. 12
Ходырева С. Н. 44
Хойновски Г. 36

Ч

Челобанов Б. П. 57, 70
Черепанова А. В. 57
Черноловская Е. Л. 11, 76
Черноносков А. А. 74
Чесалов Ю. А. 57
Чиглинцева Д. А. 12

Ш

Шмендель Е. В. 29, 66
Шпагина Л. А. 6

Ю

Юшкова А. Д. 72

СПИСОК УЧАСТНИКОВ

Bichenkova Elena, Prof, Manchester Pharmacy School, University of Manchester, Manchester, UK
Elena.V.Bichenkova@manchester.ac.uk

Francisco Javier de la Mata, Prof., Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica,
Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Spain
javier.delamata@uah.es

Heyman Thomas, Manchester Pharmacy School, University of Manchester, Manchester, UK
Thomas.Heyman@manchester.ac.uk

Gómez Ramírez Rafael, Prof., Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica,
Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Spain
rafael.gomez@uah.es

Jdeed Ghadeer A., Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
ghadeerjdeed@outlook.com

Sánchez-Nieves Fernández Javier, Prof., Departamento de Química Orgánica y Química
Inorgánica, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Spain
javier.sancheznieves@uah.es

Абрамова Татьяна Вениаминовна, д.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
abramova@niboch.nsc.ru

Аврамчук Татьяна Витальевна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
io197724@gmail.com

Агеенко Алиса Борисовна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск, Новосибирский государственный университет, Новосибирск
a.ageenko@g.nsu.ru

Ажикина Татьяна Леодоровна, д.б.н., Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Овчинникова РАН, Москва, Россия
tatazhik@ibch.ru

Акишева Диана Ардаковна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск
d.akisheva@g.nsu.ru

Ал Аллаф Лина, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирский государственный университет, Новосибирск
allaflina@gmail.com

Амирханов Ринат Нариманович, к.х.н. Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
rinatamirkhanov@gmail.com

Антошина Полина Андреевна, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН,
Новосибирск
polonium@mcb.nsc.ru

Антропов Денис Николаевич, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
des_ant_nik95@mail.ru

Апарцин Евгений Константинович, к.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет,
Новосибирск, Россия
eka@niboch.nsc.ru

Арбузов Григорий Дмитриевич, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
grigory_was@inbox.ru

Архипова Валерия Игоревна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
v.arkhipova@g.nsu.ru

Бабайлова Елена Сергеевна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
lалena2005@ngs.ru

Бауэр Ирина Алексеевна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО
РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
i.bauer@g.nsu.ru

Белоусова Екатерина Анатольевна, к.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
rina@niboch.nsc.ru

Белякин Степан Николаевич, к.б.н., Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН,
Новосибирск
belyakin@mcb.nsc.ru

Бобрикова Екатерина Николаевна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
e.bobrikova96@gmail.com

Боева Ольга Сергеевна, Научный исследовательский институт фундаментальной
клинической иммунологии, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
starchenkova97@gmail.com

Буздин Антон Александрович, д.б.н., Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Овчинникова РАН, Москва, Россия
bu3din@mail.ru

Булгакова Анастасия Евгеньевна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский государственный университет, Новосибирск
anastasia.s97@mail.ru

Васильева Наталья Сергеевна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
nataly_vas@bk.ru

Венямина Алия Гусейновна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
ven@niboch.nsc.ru

Власов Валентин Викторович, академик РАН, д.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск
vvv@niboch.nsc.ru

Войтова Анна Александровна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
2580_mana@mail.ru

Воробьев Павел Евгеньевич, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
vorobyev@niboch.nsc.ru

Вохтанцев Иван Павлович, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
ivanvohtancev@gmail.com

Габиров Александр Габирович, д.х.н., академик РАН, проф., Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
gabibov@mx.ibch.ru

Гапонова Светлана Константиновна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
sveta-mira@yandex.ru

Годовикова Татьяна Сергеевна д.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
t_godovikova@mail.ru

Голышев Виктор Михайлович, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск, Россия
golyshevsvictor@gmail.com

Гопаненко Александр Витальевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
alexandr.gopanenko@yandex.ru

Грайфер Дмитрий Маратович, д.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
graifer@niboch.nsc.ru

Григорук Олена, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Москва, Россия; Институт молекулярной биологии им.В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия
elena.j.shirokova@phystech.edu

Данилин Николай Александрович, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
n.danilin@g.nsu.ru

Дмитриев Сергей Евгеньевич, к.б.н., Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозёрского Московского государственного университета им.М.В.Ломоносова, Москва, Россия
sergey.dmitriev@belozersky.msu.ru

Дмитриева Мария Денисовна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
Imaria819@gmail.com

Дмитриенко Елена Владимировна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский государственный университет, Новосибирск
elenad@niboch.nsc.ru

Дымова Майя Александровна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
Maya.a.rot@gmail.com

Евдокимов Алексей Николаевич, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
an_evdokimov@mail.ru

Емельянова Людмила Александровна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
mila.kuharenko@mail.ru

Ермаков Михаил Сергеевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
ermakovm97@gmail.com

Ещенко Наталья Вячеславовна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
eschenko96@gmail.com

Жарков Тимофей Дмитриевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск
timazharkov74@gmail.com

Жданова Полина Викторовна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
p_chalova@niboch.nsc.ru

Жуков Сергей Артемович, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск
jsvbsasp@yandex.ru

Журавлев Евгений Сергеевич, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
evgenijur@gmail.com

Захарова Ольга Дмитриевна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
isar@niboch.nsc.ru

Зенкова Марина Аркадьевна, д.б.н., проф., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
marzen@niboch.nsc.ru

Зинченко Никита Дмитриевич, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
nikita.zinchenko.1994@mail.ru

Ильина Анна Андреевна, Новосибирский государственный университет, Институт
химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
humanity2206@mail.ru

Ильина Екатерина Сергеевна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
ilina@niboch.nsc.ru

Кабиллов Марсель Расимович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
kabilov@niboch.nsc.ru

Калашникова Дарья Андреевна, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН,
Новосибирск
tsun@mcb.nsc.ru

Капрельянц Арсений Сумбатович, Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ
«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва
arseny@inbi.ras.ru

Карасев Дмитрий Алексеевич, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия
w.dmitrykarasev@gmail.com

Карпенко Андрей Анатольевич, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск
andreikarpenko@rambler.ru

Карпова Галина Георгиевна, д.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
karpova@niboch.nsc.ru

Кнауэр Надежда Юрьевна, Научный исследовательский институт фундаментальной клинической иммунологии, Новосибирск, Россия
knauern@gmail.com

Коваль Владимир Васильевич, к.х.н., доцент, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
koval@niboch.nsc.ru

Коваль Ольга Александровна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
o.koval@niboch.nsc.ru

Козлова Юлия Николаевна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
ulona@ngs.ru

Колобова Алена Васильевна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
alyona_kolobova@rambler.ru

Комиссаров Андрей Борисович, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия; НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия
a.b.komissarov@gmail.com

Компанеев Иван Юрьевич, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
kompaneecivan@mail.ru

Кочеткова Алина Сергеевна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
kochetkovaalina96@gmail.com

Кулигина Елена Владимировна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
kuligina@niboch.nsc.ru

Купрюшкин Максим Сергеевич, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
kuprummax@gmail.com

Кургина Татьяна Андреевна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск, Россия
t.a.kurgina@gmail.com

Кутузов Михаил Михайлович, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия kutuzov.mm@mail.ru

Лаврик Инна Николаевна, Prof., Translational Inflammation Research, Medical Faculty, Otto
von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany
inna.lavrik@med.ovgu.de

Лаврик Ольга Ивановна, д.х.н., академик РАН, Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
lavrik@niboch.nsc.ru

Лагунин Алексей Александрович, д.б.н., Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
alexey.lagunin@ibmc.msk.ru

Лактионов Павел Петрович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск; Национальный медицинский исследовательский центр
имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Новосибирск
lakt@niboch.nsc.ru

Лактионов Петр Павлович, к.б.н., Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск
petelaktionov@gmail.com

Лемза Анна Евгеньевна, к.б.н. Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
lemza.ae@yandex.ru

Ломзов Александр Анатольевич, к.ф.-м.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск,
lomzov@niboch.nsc.ru

Малыгин Алексей Аркадьевич, д.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
malygin@niboch.nsc.ru

Марков Андрей Владимирович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
andmrkv@gmail.com

Марков Олег Владимирович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
markov_oleg@list.ru

Маслов Михаил Александрович, д.х.н., доцент, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва
mamaslov@mail.ru

Матвеев Андрей Леонидович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
guterus@gmail.com

Матвеева Анастасия Михайловна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
anastasiya.maatveeva@gmail.com

Махалова Ксения Игоревна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский государственный университет, Новосибирск.
ksenyamakhalova@gmail.com

Мещанинова Мария Ивановна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
mesch@niboch.nsc.ru

Митин Дмитрий Евгеньевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
d.mitin@g.nsu.ru

Михеев Алексей Александрович, Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр» Сигнал», Москва
aa-mixeev@mail.ru

Морозова Вера Витальевна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
morozova@niboch.nsc.ru

Морозова Екатерина Евгеньевна, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск
e.morozova1@g.nsu.ru

Мохамед Ислам Сабер Еад, Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет, Новосибирск, Россия
Sabermohamedm28@gmail.com

Назаркина Жанна Константиновна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
zha_naz@niboch.nsc.ru

Назаров Георгий Валерьевич, д.х.н. Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр» Сигнал», Москва
denis-1000@list.ru

Невинский Георгий Александрович, д.х.н., проф., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
nevinsky@niboch.nsc.ru

Никотина Анастасия Евгеньевна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
a.nikotina@mail.ru

Новопашина Дарья Сергеевна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
danov@niboch.nsc.ru

Нуштаева Анна Андреевна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
nushtaeva.anna@gmail.com

Одаренко Кирилл Владимирович, Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск
k.odarenko@yandex.ru

Осипов Яков Алексеевич, Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск
i.osipov7@g.nsu.ru

Очкасова Анастасия Сергеевна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
asgrosheva@gmail.com

Патутина Ольга Александровна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
patutina@niboch.nsc.ru

Пашкина Екатерина Александровна, к.б.н., Научный исследовательский институт
фундаментальной клинической иммунологии, Новосибирск, Россия
pashkina.e.a@yandex.ru

Перевощикова Ксения Андреевна, Институт тонких химических технологий им. М.В.
Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия,
ksu-121@yandex.ru

Петрусева Ирина Олеговна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
irapetru@niboch.nsc.ru

Попадюк Ирина Игоревна, к.х.н., Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
Новосибирск
poradyuk@nioch.nsc.ru

Попов Алексей Алексеевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск, Россия
depolice@mail.ru

Попова Виктория Константиновна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск.
fom.nin198@mail.ru

Попова Татьяна Витальевна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
popovaty@niboch.nsc.ru

Поройков Владимир Васильевич, д.б.н., Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru
Посух Ольга Витальевна, к.б.н., Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск
olga.posukh@gmail.com

Прасолов Владимир Сергеевич, д.б.н., проф., Московский физико-технический институт, Москва, Россия; Институт молекулярной биологии им.В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия
prassolov45@mail.ru

Проскура Ксения Викторовна, Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, Новосибирск, Россия
ksen-84@list.ru

Прохорова Дарья Вадимовна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
prohorova@gmail.com

Пучков Павел Анатольевич, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва
puchkov_pa@mail.ru

Пышный Дмитрий Владимирович, д.х.н., чл.-корр. РАН, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск
pyshnyi@niboch.nsc.ru

Расколупова Валерия Игоревна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский государственный университет, Новосибирск
v.raskolupova@mail.ru

Рихтер Владимир Александрович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
richter@niboch.nsc.ru

Романенко Светлана Анатольевна, д.б.н., Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия
rosa@mcb.nsc.ru

Рябчикова Елена Ивановна, д.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
lenryab@niboch.nsc.ru

Савин Иннокентий Андреевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
kesha_savin@mail.ru

Савиновская Юлия Ивановна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
yulya_savinovskaya@mail.ru

Савостьянова Татьяна Алексеевна, Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
t.savostyanova@g.nsu.ru

Саковина Любовь Викторовна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
kodi99@list.ru

Салахутдинов Нариман Фаридович, д.х.н., Институт органической химии им. Н.Н.
Ворожцова, Новосибирск
anvar@nioch.nsc.ru

Салина Евгения Геннадьевна, Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ «Фундаментальные
основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва
elenasalina@yandex.ru

Саломатина Оксана Владимировна, к.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
Новосибирск
ana@nioch.nsc.ru

Седых Сергей Евгеньевич, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
sedyh@niboch.nsc.ru

Семёнов Дмитрий Владимирович, к.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
semenov@niboch.nsc.ru

Семиколенова Ольга Андреевна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
o.semikolenova@alumni.nsu.ru

Сенькова Александра Васильевна, к.м.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
alsenko@mail.ru

Сергеева Мария Валерьевна, к.б.н., НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург,
Россия; Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск
mari.v.sergeeva@gmail.com

Сильников Владимир Николаевич, д.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
silnik@niboch.nsc.ru

Сипин Фёдор Александрович, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
sipin.fa@gmail.com

Соболев Борис Николаевич, к.б.н., Научно-исследовательский институт биомедицинской
химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия
boris.sobolev@ibmc.msk.ru

Соболева Светлана Евгеньевна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
soboleva@niboch.nsc.ru

Соколова Людмила Михайловна, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
lm_sokolova@mail.ru

Спирин Павел Владимирович, к.б.н., Московский физико-технический институт, Москва,
Россия; Институт молекулярной биологии им.В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия
discipline82@mail.ru

Староселец Ярослав Юрьевич, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
staroselec@ngs.ru

Степанов Алексей Вячеславович, к.б.н., Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Овчинникова РАН, Москва, Россия
stepanov.aleksei.v@gmail.com

Степанов Григорий Александрович, к.х.н., Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
stepanovga@niboch.nsc.ru

Степанова Алена Олеговна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины
СО РАН, Новосибирск
lebedeva@niboch.nsc.ru

Суворов Даниил Александрович, Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск
syvorov.daniil@gmail.com

Тамкович Светлана Николаевна, к.б.н., доцент, Институт химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
s.tamkovich@g.nsu.ru

Татарникова Ирина Сергеевна, к.м.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
ISTatarnikova@gmail.com

Тикунов Артём Юрьевич, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск
arttik@ngs.ru

Тикунова Нина Викторовна, д.б.н., доцент, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск.
tikunova@niboch.nsc.ru

Тимофеева Анна Михайловна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
anna.m.timofeeva@gmail.com

Тимошенко Валентина Викторовна, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
TimoshenkoValya@gmail.com

Толстова Полина Олеговна, Новосибирский государственный университет, Новосибирск
po.tolstova@gmail.com

Трифонов Владимир Александрович, д.б.н., Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия
vlad@mcb.nsc.ru

Тупикин Алексей Евгеньевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
alenare@niboch.nsc.ru

Тутанов Олег Сергеевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
ostutanov@gmail.com

Украинцев Александр Андреевич, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
alan.ukraintsev@gmail.com

Филимонов Дмитрий Алексеевич, к.б.н., Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия
dmitry.filimonov@ibmc.msk.ru

Ходырева Светлана Николаевна, д.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
svetakh@niboch.nsc.ru

Челобанов Борис Павлович, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск
boris.p.chelobanov@gmail.com

Черепанова Анна Витальевна, к.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск
a_cher@niboch.nsc.ru

Черноловская Елена Леонидовна, д.б.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск.
elena_ch@niboch.nsc.ru

Черноносков Александр Анатольевич, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
alexander.chernonosov@niboch.nsc.ru

Чесалов Юрий Александрович, к.х.н., Институт катализа имени Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск
chesalov@catalysis.ru

Чечушков Антон Владимирович, к.м.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск.
a.chechushkov@g.nsu.ru

Чиглинцева Дарья Александровна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
dashachiglintseva@gmail.com

Чубаров Алексей Сергеевич, к.х.н., Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия chubarovalesha@mail.ru

Шмендель Елена Васильевна, к.х.н., Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва
elena_shmendel@mail.ru

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
lashpagina@gmail.com

Юшкова Анастасия Дмитриевна, Новосибирский Национальный Исследовательский Государственный Университет, Новосибирск
nastya_y97@mail.ru

Biotop 2020: актуальные вопросы современной биологии

международная научная конференция
с элементами школы молодых ученых

материалы конференции