ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

«Согласовано»

постановление Бюро ОБН РАН

от___ _____201 г. №_____

Академик-секретарь

Отделения биологических наук РАН

_____

академик РАН М.П. Кирпичников

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

ИНСТИТУТ БЕЛКА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ОТЧЕТ

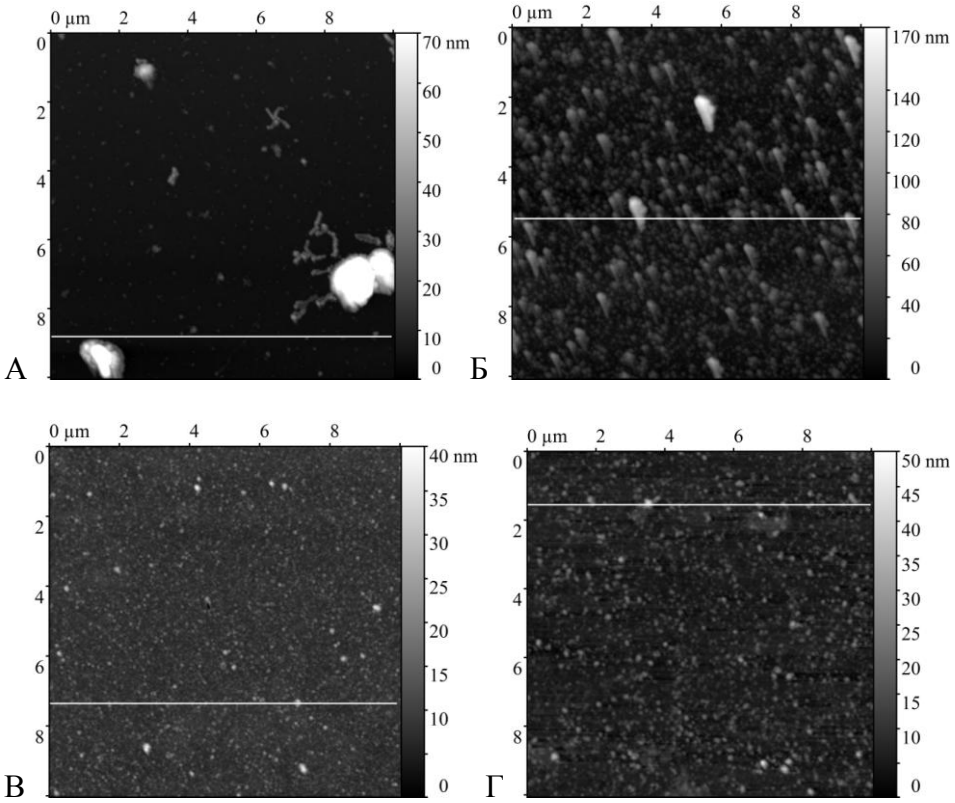
2018 год

Утвержден на заседании
Ученого совета Института белка РАН
протокол № 10 от 18 декабря 2018г.

директор Института белка РАН

_____
В.А.Колб

Номер и наименование направления фундаменталь-ных исследований (по Программе)	Полученные результаты (в привязке к ожидаемым результатам)
57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ» (№ 0115-2018-0001)	Белок MCT-1, ген которого может стимулировать образование опухолей, и его партнер – белок DENR, связанный с аутизмом (мутации в DENR приводят к недоразвитию нейронов и вызывают нейродегенеративное заболевание) задействованы в прочтении особого класса мРНК. У этих мРНК, помимо основной кодирующей части, в которой зашифрован главный белок, есть еще предшествующие ей короткие дополнительные рамки считывания (uORF), которые мешают рибосоме попасть на главную кодирующую часть. Однако роль MCT-1 и DENR в трансляции таких мРНК была до сих пор непонятна. Совместно с коллегами из МГУ им. М.В. Ломоносова и Национального института здоровья (США) нам впервые удалось определить функцию белков MCT-1 и DENR в трансляции. Методом рибосомного профайлинга было показано, что дрожжевые гомологи белков MCT-1 и DENR, соответственно TMA20 и TMA22, являются факторами рециклинга рибосом, и необходимы для своевременного отсоединения рибосомы от мРНК по окончании ее прочтения, тем самым предотвращает реинициацию трансляции нижележащих рамок считывания мРНК. Мы показали, что отсутствие факторов Tma20 и Tma22 ведет к реинициации трансляции основной кодирующей части мРНК, а значит к увеличению производства главного белка. По-видимому, онкогенные свойства MCT-1, а также нарушение процесса созревания нейронов при мутациях в гене DENR связаны именно с ролью этих факторов в трансляции uORF-содержащих мРНК, многие из которых кодируют важные

	регуляторы клеточных процессов. Лаборатория структурных исследований аппарата трансляции, группа структурных исследований рибосомных белков. (ИБ РАН).
57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ» "Изучение молекулярных механизмов амилоидогенеза белков Бенс-Джонса при миеломе." (№ 0115-2017-0002)	**Методом атомно-силовой микроскопии исследована ранняя (до 7 дней) стадия формирования амилоидных (фибриллярных) структур белком Бенс-Джонса с наследственной мутацией Asn177Ser.** Показано, что эта ранняя стадия характеризуется формированием «аморфных» агрегатов (Рис. 1 А, Б), из которых на более поздних стадиях «вырастают» фибриллярные структуры. В присутствии как низкомолекулярного химического шаперона (сахара маннозы), так и высокомолекулярного белкового шаперона GroEL эти «аморфные агрегаты» не формируются (Рис. 1 В, Г), обеспечивая рост фибриллярных структур на более поздних стадиях.  **Рисунок 1.** Визуализация «аморфных» агрегатов на ранней стадии

	фибриллизации белка Бенс-Джонса атомно-силовой микроскопией через 1 день (А, В) и через 7 дней (Б, Г) в отсутствие шаперонов (А, Б) и в присутствии 0.5 М маннозы или эквимолярного количества GroEL (В, Г). Лаборатория физики белка: А.А. Тимченко, Г.В. Семисотнов. (ИБ РАН).
57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ» "Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов архей, их применение в нанотехнологии " (№ 0115-2018-0013)	Продолжались исследования структурной организации нитей жгутиков Haloarcula hispanica, у которой в геноме присутствует три гена флагеллинов (археллинов) и сравнительные исследования жгутиков галофильной археи Halorubrum lacusprofundi, синтезированных разными способами. Также продолжаются исследования структуры Тат-нитей – нового типа нитевидных структур обнаруженных нами у галофильных архей. Мы предполагаем, что эти нити участвуют в адгезии и формировании биопленок, с помощью их клетки способны прикрепляться к разным поверхностям. Как известно из литературных источников, на формирование биопленок существенное влияние оказывают различные стрессовые факторы среды. Группа надмолекулярных белковых структур. (ИБ РАН).
58. «Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия») "Новые	Ранее нами было показано, что добавление новой порции мРНК в работающую бесклеточную систему трансляции со сформированными полирибосомами приводит не только к образованию новых полисом на добавленной мРНК, но и к частичной разборке старых, сформированных до добавления мРНК полисом. Однако это наблюдение справедливо только для полирибосом среднего размера, образовавшихся за 20-25 мин трансляции. Разборку тяжёлых спиральных полисом, образованных в системе за 45-50 мин инкубации, обнаружить не удалось. Такие полисомы, как показано ранее, практически не активны в синтезе

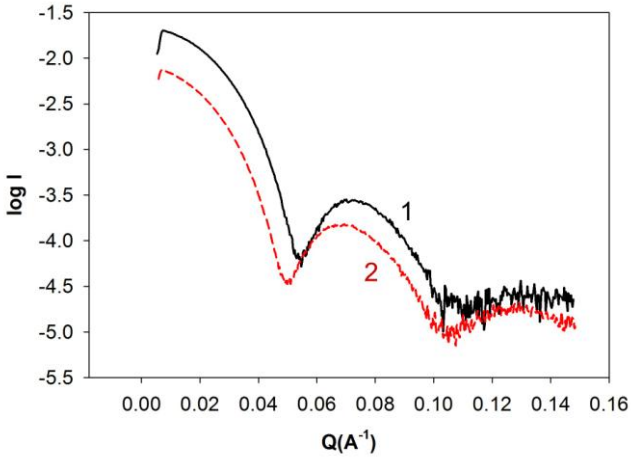
механизмы регуляции экспрессии генов на стадии трансляции у эукариот: сопряжение процессов терминации и рециклинга в полирибосомах с инициацией трансляции." (№ 0115-2018-0004)	белка. Высказано предположение, что образование спиральных тяжелых полирибосом является финальной стадией их онтогенеза и, возможно, отражает некий регуляторный механизм в клетке. В то же время, в отличие от клетки, 50 мин работы бесклеточной системы могли привести к истощению каких-либо компонентов, необходимых для разборки тяжелых полисом. Чтобы проверить такую возможность, в настоящей работе в бесклеточную систему с образовавшимися тяжелыми полисомами были вновь добавлены все необходимые компоненты для трансляции, включая мРНК. Тем не менее, добавление свежих компонентов никак не изменило седиментационный профиль тяжелых полирибосом. Весьма вероятно, что тяжёлые спиральные полисомы необратимо утрачивают свою функциональную активность и в дальнейшем подвергаются разборке не путём возобновления трансляции, а с помощью разрушения мРНК и, возможно, деградации рибосом. Для изучения функциональной циклизации модельных бицистронных РНК были созданы конструкции, в которых реинициация рибосом на первом цистроне могла усиливаться терминацией, происходящей на втором цистроне. Кэп-зависимую инициацию на первом цистроне, кодирующем светлячковую люциферазу, обеспечивал природный клеточный лидер, в то время как трансляцию второго цистрона инициировала высокоэффективная IRES-структура вируса энцефаломиокардита человека (EMCV). Предполагалось, что, в случае функциональной циклизации мРНК в ходе трансляции, к рибосомам, инициирующим кэп-зависимым способом на первом цистроне, присоединятся рибосомы, терминирующие на втором, 3'-концевом цистроне – это должно было увеличить транслируемость первого. Трансляцию полученных РНК проводили в системах из клеток млекопитающих. Тесты, проведенные по разработанной нами ранее методике, показали, что в данном случае терминация после трансляции второго цистрона не приводит к стимуляции инициации трансляции первого. Возможно, третичная структура созданных мРНК (в частности, массивная IRES-структура в середине

	последовательности), воспрепятствовала сближению концов мРНК, необходимому для функциональной циклизации. Лаборатория механизмов биосинтеза белка. (ИБ РАН).
58. «Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия») "Синтез полипептидов из непротеиногенных и из природных аминокислот на рибосомах, содержащих макролидный антибиотик в рибосомном туннеле. " (№ 0115-2018-0005)	Задачей настоящего исследования служит установление причин устойчивости синтеза некоторых полипептидов и белков на рибосомах в присутствии макролидных антибиотиков (например, синтез полифенилаланина на рибосомах, содержащих эритромицин). Для решения этой задачи была разработана система мисацилирования тРНК, позволяющая присоединять разные аминокислотные остатки (по выбору исследователя) к тРНК разной специфичности (не соответствующей присоединённому остатку). Система основана на рибозимах, названных флексизимами, и специфически активированных производных аминокислот. В текущем году были получены а) флексизим **eFx,** способный аминоацилировать любую тРНК аминокислотой с фенильной группой, б) флексизим **dFx,** аминоацилирующий любую тРНК любой аминокислотой, в) модельная тРНК – т.н. Microhelix RNA, используемая для определения эффективности мисацилирования. Выяснено, что мисацилирование Microhelix RNA составляет около 50% в разных сочетаниях активированной аминокислоты и флексизима. Таким образом, система получения мисацилированных тРНК налажена и на следующем этапе работы будет выяснено, ингибируется ли синтез полиаланиновых пептидов макролидами, если декодирование происходит с помощью фенилаланиновой тРНК, ацилированной аланином. Лаборатория механизмов биосинтеза белка. (ИБ РАН).
58. «Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации,	YB-1 рассматривают, как маркер агрессивности злокачественных новообразований. Мы изучали, как меняется набор РНК, связанных с белком YB-1 в нормальных клетках молочной железы (MCF10A) и клетках рака молочной железы (MCF7, MDA-MB-231 и MDA-MB-453). Оказалось, что в раковых клетках наблюдаются глобальные изменения в связывании YB-1 с РНК. Те РНК, с которыми YB-1 сильно взаимодействовал в норме, снижают свое сродство к YB-1

биоинженерия» "Исследование механизмов регуляции биосинтеза и функционирования белка YB-1." (№ 0115-2018-0006)	при раке и наоборот. Более того, те мРНК, чья трансляция возрастает в раковых клетках, в основном теряют свое сродство к YB-1 при раке, т.е. для этих мРНК YB-1 может выступать негативным регулятором трансляции в норме. Отдельно стоит сказать, что в раковых клетках более чем в 10 раз увеличивается связывание YB-1 с длинными некодирующими РНК MALAT1(NEAT2) и NEAT1, а также их взаимодействие с рибосомами, что может указывать на новую роль YB-1 в канцерогенезе. Y-бокс-связывающие белки YB-1 и YB-3 выполняют в организме разнообразные жизненно важные функции. Среди них регуляция пролиферации и дифференцировки клеток, а также ответ на стрессовые воздействия. Ранее мы выяснили, что в клетках с подавленной экспрессией гена YB-1, количество гомолога YB-1 - белка YB-3, заметно возрастает. Это наводит на мысль о том, что YB-3 в увеличенных количествах может компенсировать в клетке отсутствие YB-1. Нами впервые установлено, что наборы мРНК, взаимодействующих с YB-1 и YB-3, определенные нами методом RIP-Seq (иммунопреципитация РНК антителами против YB-1 с последующим секвенированием), практически идентичны. В отсутствие YB-1 связывание этих мРНК с YB-3 увеличивется, поскольку увеличивается и количество самого YB-3. Данный результат свидетельствует в пользу гипотезы о функциональной взаимозаменяемости YB-1 и YB-3. Белки с доменом холодового шока (CSD-белки) обнаружены как у прокариот, так и у эукариот. Эти белки выполняют регуляторные, адаптационные и многие другие функции. CSDE1 является одним из таких белков и имеет в своем составе вместо одного 5 доменов холодового шока, что делает его интересным объектом для изучения. Мы разработали двухстадийную методику выделения белка CSDE1, синтезированного с плазмиды в *E.coli,* на основе традиционной методики выделения белков с доменом холодового шока. Мы заменили катион-обменную хроматографию на гидрофобную, ввиду её более высокой селективности. Конечный препарат был дочищен гель-фильтрацией. Полученный препарат

	предполагается использовать в опытах по микрокалориметрии, спектроскопии кругового дихроизма и в экспериментах по трансляции в бесклеточной системе белкового синтеза. Недавно было высказано предположение, что степень метилирования мРНК и последующее влияние mTOR-киназы на трансляцию может зависеть от эффективности транскрипции мРНК. Мы решили это проверить для гена YB-1. Для этого была получена генетическая конструкция на основе плазмиды pNL2.2, кодирующей короткоживущую люциферазу NlucP, под контролем промоторной области и 5'нетранслируемой области гена YB-1 человека. На базе этой конструкции было создано 6 вариантов конструкций с мутациями в сайтах связывания транскрипционных факторов E2F1 и YY1, потенциально вовлеченных в mTOR-опосредованную регуляцию трансляции. Оказалось, что наибольшее снижение экспрессии (транскрипция + трансляция) NlucP наблюдается для двойного мутатнта (E2F1_2 + YY1 mut) и тройного мутанта (E2F1_1 + E2F2_2 + YY1 mut). Мы предполагаем, что именно для них следует ожидать изменения трансляционного ответа на mTOR. Белок YB-1 подвергается различным пострансляционным ковалентным модификациям, например, фосфорилированию, которое может влиять на его внутриклеточную локализацию и функции. Ранее мы установили, что в стандартных условиях YB-1 не переходит в ядро в модельной транспортной системе и подобрали условия (стимуляция клеток голоданием по сыворотке), в которых YB-1 переходит в ядро. Было предположено, что этот переход обусловлен фосфорилированием белка по T80 и S102. Оказалось, что замена S102 на имитирующую фосфорилирование аспарагиновую кислоту (S102D) приводит к переходу YB-1 в ядро и в стандартных условиях, в то время как замена S102 на аланин (S102A) , имитирующая нефосфорилируемое состояние ни при каких условиях не активирует переход YB-1 в ядро. Таким образом, именно имитация фосфорилирования S102 стимулирует транспорт YB-1 в ядро Интересно, что обе мутации по сайту T80 (как имитирующая фофорилирование T80D, так и нефосфорилированное

	состояние и T80A) приводят к ядерной локализации белка, однако, сделать однозначный вывод о влиянии фосфорилирования сайта T80 на переход белка в ядро нельзя. Группа регуляции биосинтеза белка. (ИБ РАН).
60 "Клеточная биология. Теоретические основы клеточных технологий "Взаимодействие микротрубочек с элементами раннего секреторного пути в животных клетках" (№ 0115-2018-0010)	Проведено изучение роли микротрубочек и динактинового белкового комплекса в отделении транспортных везикул с секретируемыми белками от эндоплазматического ретикулума (ЭР) в животных клетках. Выдвинута гипотеза, получившая экспериментальное подтверждение в нашей работе, что динактиновый комплекс, ассоциированный с COPII-окаймлением сайта выхода из ЭР, статично связывает этот сайт с микротрубочкой, в то время как с транспортной везикулой ассоциируется динеин-динактиновый комплекс, активированный белком BicD. Движение активированного комплекса по микротрубочке приводит к отделению транспортной везикулы от ЭР. В работе впервые экспериментально показана ассоциация BicD с транспортными везикулами и влияние его ингибирующих мутантных форм на отделение транспортных везикул от ЭР. Группа физиологии цитоскелета. (ИБ РАН).
60 "Клеточная биология. Теоретические основы клеточных технологий "Виментиновые промежуточные филаменты – регулятор	1.Показано, что для связывания с митохондриями необходима N-концевая часть молекулы виментина. При взаимодействии виментина с митохондриями происходит протеолиз его N-конца под действием Ca^{+2}-зависимой митохондриальной протеазы, атипического кальпаина 10. 2.Взаимодействие с митохондриями виментиновых промежуточных филаментов играет роль в повышенной устойчивости клеток к действию противораковых препаратов. 3.Независимо от взаимодействия с митохондриями виментиновые

функций митохондрий" (№ 0115-2018-0011)	промежуточные филаменты стимулируют миграцию клеток. Анализ подвижности клеток показал, что виментин не влияет на скорость миграции, но значительно увеличивает направленность их движения. Группа клеточной подвижности. (ИБ РАН).
61 "Биофизика. Радиобиология. Математические модели в биологии. Био-информатика". "Экспериментальные и теоретические исследования образования структур белковых молекул и их комплексов" (№ 0115-2018-0002)	**Методом малоуглового диффузного рассеяния рентгеновских лучей проведено сравнение упаковки субъединиц в GroEL клеток *E. coli* и его аналога из фага EL (φEL)** Схожесть кривых малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (Рис. 2) указывает на схожесть четвертичных структур этих белков. Однако, в отличие от GroEL, φEL не формирует четвертичную структуру *in vitro* (при ренатурации из развернутого мочевиной состояния) в присутствии лигандов (АТФ или АДФ) вследствие агрегации субъединиц при промежуточных концентрациях мочевины. лаборатория физики белка: В.В. Марченков, А.А. Тимченко, Г.В. Семисотнов;  **Рисунок 2.** Кривые малоуглового диффузного рассеяния рентгеновских лучей: 1 – GroEL клеток *E. coli*; 2 – GroEL-подобный шаперон фага EL. **Было исследовано влияния аминокислотных замен в апомиоглобине на скорость амилоидной агрегации в денатурирующих условиях.** Согласно экспериментальным результатам, полученным нами

ранее, участки апомиоглобина, формирующие межмолекулярные взаимодействия в амилоидах, соответствуют A-, E- и G-спиралям нативной структуры белка. В данной работе исследована амилоидная агрегация мутантных форм апомиоглобина, содержащих аминокислотные замены в данных участках: V10A (A-спираль) и L115F (G-спираль). Амилоидообразование регистрировалось при pH 3, при котором в агрегацию вступает состояние белка, денатурированное кислым pH. Показано, что увеличение гидрофобности аминокислотного остатка вследствие замены L115F не оказывает влияния на кинетику агрегации по сравнению с белком дикого типа, но уменьшение гидрофобности остатка в результате замены V10A приводит к замедлению амилоидообразования (Рис. 3).

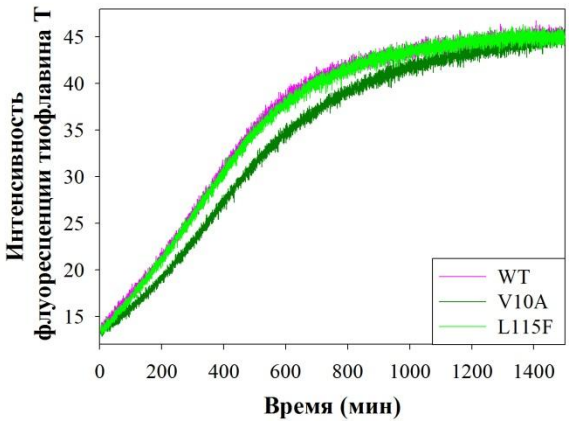


Рисунок 3. Кинетика амилоидообразования апомиоглобина дикого типа и его мутантных форм V10A и L115F при pH3.

Лаборатория физики белка: В.Е. Бычкова, Н.С. Катина, В.А. Балобанов.

Было исследовано амилоидообразование гибридными белками, состоящими из тиоредоксина (Trx) и мутантными вариантами К3 пептида.

Согласно полученным ранее данными при образовании амилоидных фибрилл гибридным белком Trx-ABB (тиоредоксин-альбебетин), Trx сохраняет свою нативную структуру. В 2018 году мы провели аналогичные исследования для гибридных белков с мутантными вариантами состоящего из 22 аминокислотных остатков

К3 пептида (из бета-2-микроглобулина, связанного с диализ-ассоциированным амилоидозом), в которых кислые остатки аспарагиновой и глютаминовой кислот заменены на гистидин и аспарагин. Показано, что присоединение тиоредоксина к таким пептидам (с полученем гибоидного «белка» Trx-K3 D15H/E17N/D19H) снижает их агрегационную способность. Агрегационную способность снижает и заряд пептида: при pH 5.5, где введённые нами остатки гистидина заряжены положительно, гибридные белки не образуют агрегатов; при pH 7.5, где гистидины нейтральны, наблюдается образование нефибрилярных агрегатов (Рис. 4). При этом Trx также как и в случае с ABB сохраняет свою нативную структуру. Полученный результат подтверждает возможность использования присоединения агрегирующих пептидов для иммобилизации функционально активных доменов.

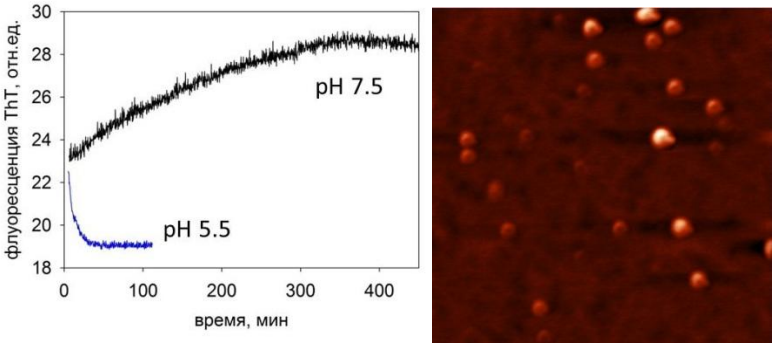


Рисунок 4. Слева: кинетика агрегации Trx-K3 D15H/E17N/D19H, наблюдаемая по возрастанию флуоресценции тиофлавина Т, при различных значениях pH. Справа: агрегаты, получаемые при pH 7.5.

Лаборатория физики белка: В.Е. Бычкова, В.А. Балобанов

Изучена статистика локализации участков цепи, входящих в остов амилоидных структур, образованных апомиоглобином кашалота и его мутантами.

Показано, что остов образуемых апомиоглобином кашалота и его мутантами амилоидов не всегда образован одними и теми же участками полипептидной цепи. Для мутантных форм апомиоглобина показана возможность включения некоторых участков его цепи в состав амилоидных структур лишь в виде «дополнительных» участков (рис. 5), вклад которых не превышает 5-15% от вклада «основных».

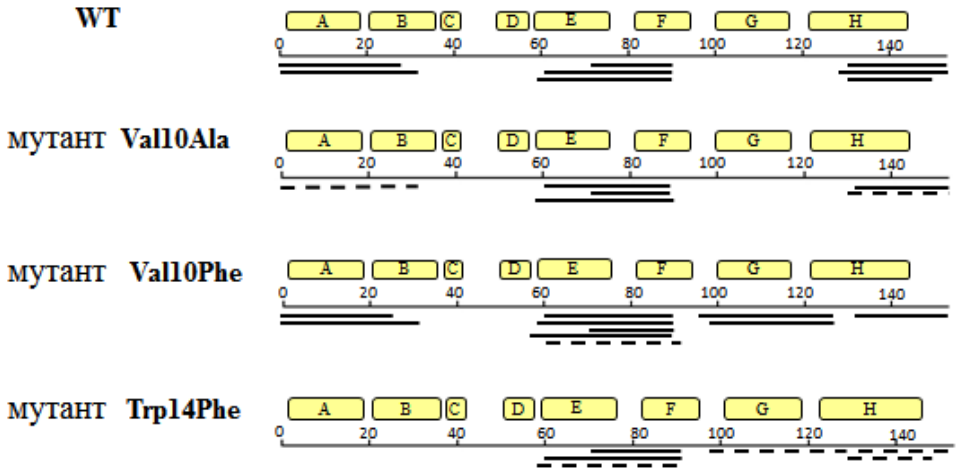


Рисунок5. Расположение «основных» (——) и «дополнительных» (- - -) участков полипептидной цепи апомиоглобина дикого типа (WT) и трех его мутантов. Желтыми прямоугольниками показано расположение спиралей в цепи апомиоглобина.

Лаборатория физики белка совместно с группой биоинформатики.

Начата работа по определению участков цепи белка карбоксиангидразы и ее мутантных форм, формирующих остов амилоидных фибрилл.

В настоящий момент сконструированы плазмиды и выделены белки карбоксиангидразы дикого типа и 4 мутантные формы. Получены чистые препараты карбоксиангидразы и ее 4 мутантных форм для изучения процесса амилоидообразования. Методом масс-спектрометрии проверены их последовательности и чистота препаратов. Подобраны и оптимизированы условия проведения экспериментов по амилоидообразованию данными формами белков.

Лаборатория физики белка (А.К. Сурин, М.Ю. Суворина, Н.С. Катина, Н.А. Рябова).

Начата работа по отработке метода количественного анализа тотального белка в клетке, основанная на использовании изотопа O^{18}.

Данный метод позволит проводить сравнительный количественный анализ тотального белка в клетках, в частности,

	после некоторого внешнего на них воздействия. Начата работа по оптимизации условий подготовки проб тотального клеточного белка для максимального количества идентифицированных белков в клеточном лизате дрожжей, термофильных бактерий и человеческих клеток. Одновременно начата работа по отработке методики гидролиза в воде с O^{18} и поставлена методика набивки капиллярных колонок для ЖХ-МС. Лаборатория физики белка (А.К. Сурин, М.Ю. Суворина). Вслед за разработкой метода быстрой оценки энтропии связывания молекул – разработан новый метод оценки констант диссоциации и ассоциации белковых молекул с лигандами. Метод включает как наш новый подход к оценке энтропии связывания на основе типичной подвижности молекул в связанном в кристаллах состоянии – и расчёт энтальпии связывания с помощью различных силовых полей. Метод протестирован на оценке констант диссоциации и ассоциации малых белковых молекул с небольшими лигандами. Полученные оценки находятся в приличном согласии с экспериментальными данными. Так, для связи белка FKBP-12 (107 аминокислотных остатков, PDB код 1D7I) с лигандом FAMSO (формула: $C_3H_8OS_2$, масса 124 Дальтон) расчет константы диссоциации дал $5*10^{-4}$ М при экспериментальной оценке в $2.5*10^{-4}$ М. Лаборатория физики белка: Гарбузинский С.А., Финкельштейн А.В. **Проанализирована работа рибосомы, в особенности межсубъединичная подвижность в ней, с точки зрения изменение свободной энергии в ходе всего этого процесса.** Результат этого анализа, основанного на большом литературном обзоре, иллюстрируется рисунком 6. Лаборатория физики белка: А.В. Финкельштейн; совместно с лабораторией механизмов биосинтеза белка ИБ РАН (А.С. Спирин).

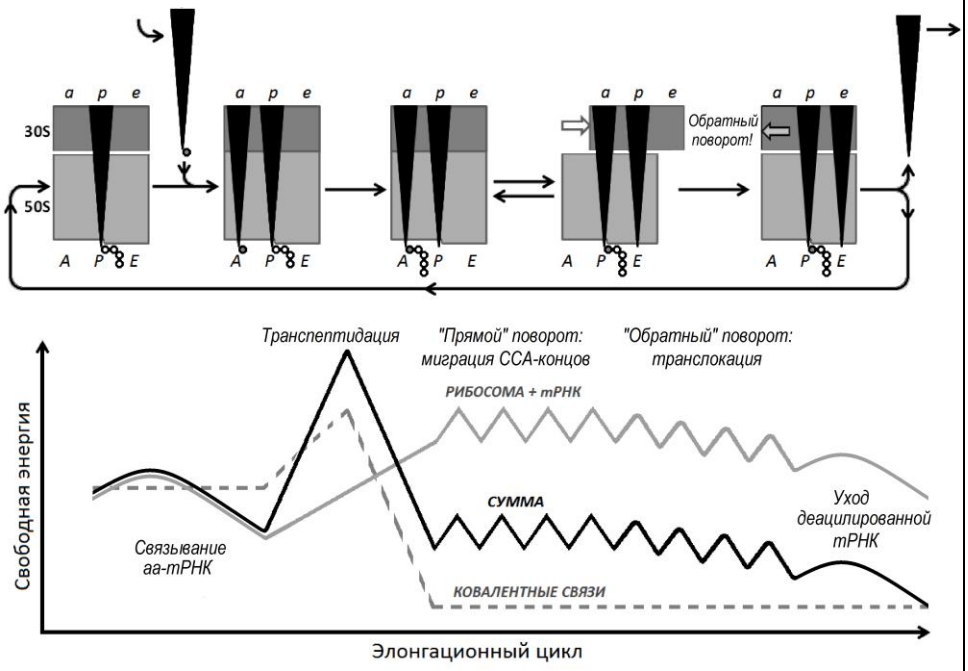
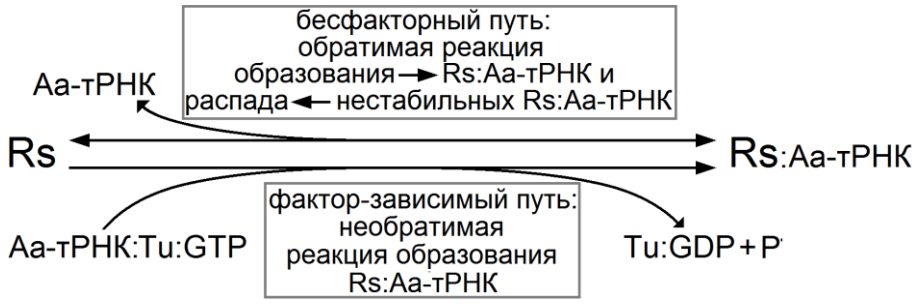


Рисунок 6. Элонгационный цикл транслирующей рибосомы для “бесфакторного” процесса. Все показанные события, кроме транспептидации, требуют значительных перемещений частей рибосомы и/или тРНК. На графиках – схема изменения свободной энергии в ходе одного “бесфакторного” элонгационного цикла при комплементарности антикодона аминоацил-тРНК кодону мРНК: для перестройки ковалентных связей (пунктир), для взаимодействий внутри рибосомы и рибосомы с тРНК (и конформационных изменений этого комплекса: серая линия), а также для всей системы в целом (черная линия).

Выявлена тесная связь между «контролем безошибочности» аминокислотной последовательности, синтезируемой рибосомой при «нормальном», фактор-зависимом биосинтезе, и существованием бесфакторного процесса синтеза полипептида рибосомой.

Показано, что «контроль безошибочности» осуществляет процесс, обратный бесфакторному присоединению аминоацил-тРНК к рибосоме – т.е. удаление по тому же пути (но при движении по нему «в обратную сторону»!) той аминоацил-тРНК, что не

	комплементарна экспонируемому рибосомой кодону мРНК (рис. 7). Лаборатория физики белка совместно с группой физиологии цитоскелета.  **Рисунок 7.** В нижней части рисунка показана вызванная гидролизом GTP *не*обратимость – по показанному пути – факторного (здесь показан только фактор Tu) присоединения Aa-тРНК к рибосоме для последующего биосинтеза полипептида. В верхней части рисунка показана обратимость бесфакторного пути, не связанного с гидролизом GTP. При движении по этому пути «справа налево» он может служить для удаления аминоацил-тРНК (Aa-тРНК) – в особенности той Aa-тРНК, что *не* комплементарна экспонируемому рибосомой кодону мРНК; а при движении по тому же пути «слева направо» он же может служить для «бесфакторной» элонгации синтезируемого рибосомой Rs полипептида. (ИБ РАН)
61 "Биофизика. Радиобиология. Математические модели в биологии. Био-информатика". " Изучение молекулярных механизмов механических и	**Проведено исследование влияния молекулярных шаперонов на фибриллогенез Aβ(1-42) пептида. Было показано, что GroEL оказывает незначительное влияние на фибриллогенез Aβ(1-42) пептида, α-кристаллин препятствует удлинению фибрилл Aβ(1-42) пептида. Определены константы связывания для коммерческих антител к Aβ пептиду методом поверхностного плазмонного резонанса.** В процессе совместной инкубации Aβ(1-42) пептида с GroEL образуются более короткие фибриллы, чем в отсутствие GroEL.

агрегационных свойств белков" (№ 0115-2018-0003)	Однако, несмотря на то, что при добавлении GroEL формируется больше коротких фибрилл Aβ(1-42) пептида, чем в его отсутствие, также успевали вырасти и более длинные фибриллы в присутствии GroEL. То есть GroEL оказывает незначительное влияние на формирование фибрилл Aβ(1-42) пептида. Шаперон α-кристаллин мешает фибриллогенезу Aβ(1-42) пептида, в результате образуется большое количество коротких фибрилл. Эффект α-кристаллина зависит от времени добавления его к Aβ(1-42) пептиду. К тому же, в процессе связывания с растущими фибриллами Aβ(1-42) пептида агрегатов α-кристаллина размеры последних уменьшаются. Поскольку в литературе отмечено, что функция α-кристаллина как шаперона усиливается при его диссоциации, то наши результаты не противоречат литературным данным. Нами были определены константы связывания для 4-х коммерческих антител. Для антитела к участку Aβ(1-20) пептида константа связывания составляет $2\cdot10^{-9}$ М, к участку Aβ(1-28) пептида – $1\cdot10^{-9}$ М, для антитела к участку Aβ(1-12) пептида – $3\cdot10^{-8}$ М, для антитела к участку Aβ(13-28) пептида – $3\cdot10^{-9}$ М. Константы связывания для 2-х других антител определить не удалось, из-за неизвестной концентрации антитела к фибриллам и отсутствия связывания антитела к олигомерам с Aβ пептидами. Были подобраны пары антител, подходящие для обнаружения Aβ(1-42) и Aβ(1-40) пептидов в растворе с помощью иммуноанализа на микрочипах с магнитными метками. **Для инсулина определены амилоидогенные участки, образующие остов фибриллы.** Для выяснения конформационных изменений, приводящих к образованию фибрилл инсулина, требуется определение амилоидогенных участков в структуре мономеров белка. Ранее были предложены различные модели фибриллогенеза инсулина, однако конкретные участки, отвечающие за формирование амилоидных фибрилл, не были определены. В настоящей работе мы с помощью биоинформатических программ предсказания амилоидогенных участков выявили несколько общих амилоидогенных последовательностей в структуре мономеров

	инсулина. Методами ограниченного протеолиза и масс-спектрометрического определения фрагментов белковой цепи, устойчивых к действию протеаз, мы обнаружили аминокислотные последовательности в структуре инсулина, предположительно входящие в остов фибрилл. Полученные результаты не противоречат ранее предложенной модели формирования фибрилл из кольцевых олигомеров и могут быть использованы для разработки аналогов инсулина, устойчивых к амилоидогенезу. **Анализ литературных и своих данных позволил нам прийти к выводу, что невозможно получить трёхмерную реконструкцию на основе электронно-микроскопических снимков для такого гетерогенного препарата как α-кристаллин из хрусталика глаза.** α-Кристаллин является основным белком хрусталика глаза позвоночных. Под α-кристаллином понимается смесь гомологичных αA- и αB- кристаллинов, которые формируют большие гетерогенные комплексы и отвечают за прозрачность хрусталика глаза. Установлено, что α-кристаллин принадлежит к семейству малых белков теплового шока (sHsp) и выполняет шапероно-подобную функцию, предотвращая денатурацию и агрегацию белков. 3D структура нативного α-кристаллина не установлена. В данной работе мы исследовали с помощью метода электронной микроскопии (ЭМ) структуру α-кристаллина из хрусталика глаза быка. Наши экспериментальные данные привели к выводу, что получить достоверную структуру α-кристаллинового комплекса невозможно. Анализ литературы по изучению α-кристаллина привел нас с заключению, что в нативных *in vivo* условиях структура и функционирование α-кристаллина может отличаться от его поведения в условиях *in vitro*. В связи с этим высказывается ряд предположений относительно функционирования α-кристаллина в виде небольших его агрегатов (например, димеров) и роли αA-кристаллина в качестве специализированного шаперона хрусталика глаза (шаперона для αB-кристаллина). **Проведён биоинформатический поиск потенциально значимых аминокислотных мотивов, отвечающих за олигомеризацию**

	мономеров Hsp60 и Hsp10 и ассоциацию/диссоциацию гетеродимера Hsp60 и Hsp10. Шаперонная система Hsp60/Hsp10 -- одна из наиболее изученных систем экстренного ответа клетки на стресс, связанный с изменением условий окружающей среды. Проведен биоинформатический анализ 164 аминокислотных последовательностей Hsp60 и 125 Hsp10 для представителей пяти классов хордовых. Это позволило определить характер зависимости между идентичностью аминокислотного состава Hsp60/Hsp10 и эволюционным расстоянием между классами хордовых. В ходе изучения кристаллической структуры шаперонина выявлены потенциально значимые аминокислотные мотивы, отвечающие за олигомеризацию мономеров Hsp60 и Hsp10 и ассоциацию/диссоциацию гетеродимера Hsp60 и Hsp10. Кроме того, мы определили, что в силу структурных особенностей Hsp60 и Hsp10 способны формировать амилоидные фибриллы за счет альтернативного использования сайтов олигомеризации мономеров и сайтов ассоциации/диссоциации. **Разработана методика кластеризации белковых структур с заданным уровнем идентичности аминокислотных последовательностей. На основе этого была проведена кластеризация банка белковых структур и построен сервер.** База создана на основе банка белковых структур (PDB) от 22.02.2018. Рассматривались только белки, решённые методом рентгеноструктурного анализа с разрешением лучше 3Å. Были отобраны все белковые цепи длиной ≥ 40 остатков. Всего было рассмотрено 260 463 цепей, в которых было 68 982 961 остатков. Полностью совпадающие цепи были объединены в кластеры сгруппированных цепей (C100). Всего 70 208 сгруппированных цепей, в которых 18 754 516 остатков. Сгруппированные цепи (C100) были объединены в кластеры (C75) с *Id*≥75%. Между любой парой цепей в кластере *Id*≥75%. Для выравнивания использовали программу BLAST. *Id* рассчитывалась по формуле: $Id = \frac{I}{L_1 + L_2 - I} \times 100\%$. Здесь: I — Число идентичных

остатков. L_1, L_2 — Длины цепей. Процедура кластеризации состояла в том, что сначала объединялась пара цепей с максимальным *Id*, потом другая пара цепей или цепь с кластером опять же с максимальным *Id* и т.д. Если рассматривалось объединение цепи с кластером или объединение кластеров, то рассматривалось среднее *Id* объединения. Если *Id* хотя бы пары цепей из разных кластеров было меньше 75%, то кластеры не объединялись. Операция повторялась, пока оставались кластеры, которые можно объединить. Аналогичным образом были получены кластеры C50, C25 и C05. Построена обновлённая библиотека неструктурированных шаблонов на основе кластеризованного нами банка белковых структур.

Цитохром P450scc (CYP11A1) представляет собой митохондриальный фермент млекопитающих, который катализирует расщепление боковой цепи холестерина с образованием прегненолона. β-ситостерин также является субстратом для этого фермента. При этом, каталитическая активность β-ситостерина довольно низкая. Таким образом, определение аминокислотных остатков, замена которых может изменить конформацию активного сайта, обеспечивая возможную более высокую активность фермента в отношении β-ситостерина является важной и актуальной задачей. В данной работе, экспериментально и теоретически, было показано, что аминокислотные остатки Ile351, Leu355 и Ile461 важны для каталитической активности цитохрома P450scc.

Сначала, из базы данных UnipProt, было выбрано 27 структурных гомологов цитохрома P450scc (CYP11A1), которые могут взаимодействовать с холестерином. Из них у 14 гомологов есть разрешённые трёхмерные структуры. Сравнение этих структур с цитохромом P450scc (pdb 3mzs) показало, что они сильно отличаются по аминокислотной последовательности (идентичность составляет около 25%), но при этом трехмерные структуры этих белков очень похожи (RMSD составляет около 2 Å), особенно в области каталитического центра. Далее, было выбрано несколько мутаций в белке 3mzs, приводящих к увеличению размера полости,

	чтобы туда могла поместиться молекула β-ситостерина. Аминокислоты, каким-то образом участвующие в каталитической реакции, в рассмотрение не принимались. После расчёта сродства β-ситостерина к различным мутантным белкам были выбраны структуры со следующими мутациями: одиночные - I351A и L355A, двойные – I351A/L355A и тройные – I351A/L355A/I461A. Моделирование молекулярной динамики показало, что введенные мутации не разрушают вторичную структуру белка, и белок остается стабильным во время моделирования как с холестерином, так и с β-ситостерином. RMSD между начальными структурами и структурами после моделирования составляет около 3 Å. Эти мутации также не приводят к резкому изменению размера связующего кармана. Однако экспериментальные данные доказали, что введенные одиночные мутации: I351A, L355A и I461A резко снижают каталитическую активность P450scc с обоими субстратами: холестерином и β-ситостерином. И никакой каталитической активности не наблюдается для двойных и тройных мутантов. Таким образом, мы можем заключить, что на каталитическую активность фермента влияет замена аминокислотных остатков, не взаимодействующих непосредственно с субстратом. Группа биоинформатики (ИБ РАН).
61 "Биофизика. Радиобиология. Математические модели в биологии. Био-информатика". "Экспериментальное изучение принципов поддержания нативной структуры	Изучено влияние некоторых органических растворителей (ОР) (метанол, этанол, пропанол, ацетонитрил, диметилсульфоксид и др.) на стабильность и термодинамические параметры денатурации гдобулярного белка лизоцима. Показано, что добавление ОР в некоторых случаях способно приводить к увеличению термодинамической стабильности (увеличение свободной энергии стабилизации) структуры белка, но никогда не приводит к увеличению стабильности по отношению к температуре. Термодинамическая стабилизация может быть достигнута только при низких концентрациях ОР. Показано, что ОР способны оказывать влияние на количество аномально титрующихся групп. Независимо от температуры, количество

макромолекул. Роль растворителя." (№ 0115-2017-0001)	аномально титрующихся групп, как правило, слабо растет с ростом концентрации ОР. Показано, что компактная нативоподобная структура белка способна в некоторых случаях сохраняться до значительных концентраций ОР. В частности, в глицерине белок способен сохранять свою структуру вплоть до концентрации 99%. Полученные данные могут быть полезны для понимания принципов поддержания нативной структуры, в том числе в неводных средах и в дальнейшем будут опубликованы. Кроме того, результаты могут быть использованы при разработке технологий безводного или низководного ферментативного катализа. Группа термодинамики белка (ИБ РАН).
61 "Биофизика. Радиобиология. Математические модели в биологии. Био-информатика". "Теория пространственной структуры белков: изучение механизмов сворачивания белков. " (№ 0115-2018-0008)	Проведен детальный стереохимический анализ структуры бета-бочонков в SH3-подобных белках. Обнаружен новый структурный модуль, названный L-модулем. Определены необходимые условия его образования, которые должны быть выполнены в аминокислотной последовательности. Проведен анализ накопленных к настоящему времени данных о псевдо-хиральности белковых структур, сделано их обобщение, рассмотрена роль псевдо-хиральности в сворачивании и моделировании белков. Особое внимание уделено структурным мотивам, которые существуют преимущественно в одной – правой или левой – форме. Группа моделирования белковых структур (ИБ РАН)

61 "Биофизика. Радиобиология. Математические модели в биологии. Био-информатика". "Исследование многостадийно сворачивающихся белков." (№ 0115-2018-0009)	Исследованы белки карбоксиангидраза, апомиолобин, рибосомальный белок L1. Белки исследованы в равновесных условиях методами время-разрешенной спектроскопии, кругового дихроизма. Кинетические данные о белках получены, дифференциальной микрокалориметрией в неравновесных условиях и исследованием кинетик сворачивания/разворачивания в присутствии разных концентраций мочевины. В результате: разработан метод на основе время-разрешенной спектроскопии позволяющий анализировать влияние мутаций на путь сворачивания белка. Исследовано влияние мутаций на энергетический ландшафт апомиоглобина и зеленого флуоресцентного белка. Измерены кинетики сворачивания и разворачивания мутантных форм белков с заменами аминокислот, находящихся на поверхности белка, и аминокислот расположенных в петлях соединяющих элементы вторичной структуры а также с введенными цистеиновыми мостиками. На основании полученных результатов можно сделать выводы о возможности повлиять мутациями на переходное состояние белков не затрагивая стабильность нативного состояния белка. Группа спектроскопии белка (ИБ РАН).
62«Биотехнология» "Разработка комплексного метода получения и генетического анализа гибридных клеточных линий, основанного на	С применением ранее разработанных планарных биочипов получены стабильные эукариотические клеточные линии клональной чистоты, несущие чужеродный ген зеленого флуоресцентного белка (GFP) в хромосомной ДНК / Разработана стратегия определения точного местоположения случайных вставок чужеродной ДНК гена GFP в хромосомах полученных клеточных линий . Лаборатория вирусных РНК (ИБ РАН).

2D-формате технологий слитых гелей и молекулярных колоний." (№ 0115-2018-0012)	
Молекулярная и клеточная биология. "Исследование сворачивания глобулярных и мембранных белков"." (№ 0115-2015-0041)	**Мы первыми разработали новый подход к изучению влияния гомо-повторов, присутствующих в белках, на агрегирующие свойства самих белков, и провели соответствующий анализ, рассматривая большое количество протеомов (122) и белков (1449683).** Мы изучили влияние гомо-повторов с длиной более четырех аминокислотных остатков на агрегирующие свойства 1449683 белков из 122 эукариотических и бактериальных протеомов. Только 15% белков (215481) включают гомо-повторы такой длины. Мы продемонстрировали, что РНК-связывающие белки с прионо-подобным доменом обогащены гомо-повторами по сравнению с другими белковыми последовательностями. Мы провели биоинформатический анализ этих белков и обнаружили, что белки с гомо-повторами в среднем в два раза длиннее, чем по всей базе данных. Более того, мы показали, что, как правило, гомо-повторы появляются в белках не отдельно, а парами: гидрофобные и ароматические гомо-повторы встречаются в паре с аналогичными аминокислотами, тогда как гомо-повторы с небольшими полярными и заряженными аминокислотами встречаются вместе с такими же. Мы разработали новый подход, чтобы продемонстрировать влияние гомо-повторов на агрегирующие свойства белков. Мы показали, что добавление искусственных гомо-повторов к природным и случайным белкам приводит к усилению агрегирующих свойств белков. Максимальный эффект наблюдается при введении искусственного гомо-повтора длиной 5-6 остатков, что согласуется с минимальной длиной амилоидогенного участка. Мы также

	продемонстрировали, что способность белков с гомо-повторами к агрегированию не может быть объяснена только наличием в них длинных гомо-повторов. Должны быть и другие характеристики белков, усиливающие свойство агрегации, в том числе появление гомо-повторов парами в одном и том же белке. **Актин является самым распространённым белком в организме эукариот. Он участвует во множестве белок-белковых взаимодействий, что позволяет ему играть не последнюю роль в подвижности клеток и поддержании ими своей формы. Поэтому, то, как мономерные актины организованны в фибрилле, является важной и актуальной задачей. Таким образом, в настоящей работе на основании экспериментальных данных по ограниченному протеолизу предлагается новая модель укладки мономеров актина в фибрилле.** Сначала был проведён анализ 135 структур актина кролика (Oryctolagus cuniculus), полученных методами рентгеноструктурного анализа и электронной микроскопии на протяжении последних тридцати лет. Из попарного выравнивания и расчёта среднеквадратичного отклонения для этих структур следует, что они очень похожи между собой. RMSD, рассчитанный по Cα-атомам для этих пар не превышает 3 Å. Методом ограниченного протеолиза и масс-спектрометрического анализа были определены защищённые от воздействия протеазы участки в структуре фибриллярного актина. Таким образом, экспериментальные данные по обработке F-актина протеиназой К позволили определить аминокислотные остатки, составляющие остов актиновой фибриллы. Расчёт площади доступной растворителю поверхности областей, составляющих остов актиновой фибриллы, в имеющихся на настоящий момент фибриллярных структурах актина показал, что эти области (кроме одной 162-193) одинаково доступны растворителю, как и в молекуле мономерного актина. Тогда, были сделаны две модели укладки актина в фибрилле, таким образом, чтобы участки, которые входят в остов фибриллы, были как можно меньше доступны растворителю. Эти модели были обозначены как «круг» и «спираль». Для полученных моделей также бы-

	ла рассчитана площадь доступной растворителю поверхности для этих участков. Из приведённых выше расчётов следует, что модель типа «круг» больше соответствует экспериментальным данным по обработке F-актина протеиназой К, чем модель типа «спираль». При этом модель типа «круг» противоречит экспериментальным данным по электронной микроскопии, а модель типа «спираль» согласуется с этими данными. **Существуют белки, не имеющие уникальной третичной структуры, хотя обладающие чёткими функциями при физиологических условиях. Доля неструктурированных аминокислотных остатков в этих белках может изменяться от нескольких штук до сотен и тысяч. Таким образом, неструктурированные участки являются важными для функционирования белка, поэтому их предсказание является актуальной задачей. В данной работе, с помощью программы FoldUnfold для 23 G-белков, имеющих разрешённые пространственные структуры, были предсказаны петли со средней точностью 60-80%.** Как правило, G-домены состоят из пяти α-спиралей и шести β-участков, пять из которых расположены параллельно друг другу, а один – антипараллельно. β-участки образуют ядро G-белков, которое, в большинстве случаев, одинаково по размеру для всех G-белков, отличия наблюдаются для α-спиралей. Пять G-мотивов (G1-G5), которые важны для функциональной активности G-белков и образуют нуклеотидсвязывающий сайт гуанина, приведены на Рисунке 1. Все G-мотивы являются частью различных петель. В данной работе, для предсказания петель в G-белках, были использованы такие программы как RONN, DisEMBL, Glob-Plot2, IUPred, PONDR, FoldIndex, MobiDB и FoldUnfold. В качестве объектов исследования были выбраны 23 G-белка с разрешённой пространственной структурой. Программа FoldUnfold предсказывает петли со средней точностью 60-80%. Таким образом, программа FoldUnfold позволяет лучше предсказывать петли, чем другие, перечисленные выше, программы.

	Группа биоинформатики (ИБ РАН)
Молекулярная и клеточная биология. "Структурно-функциональные перестройки эукариотических полирибосом в процессе формирования – новый механизм регуляции биосинтеза белка"." (№ 0115-2017-0003)	Было показано, что транслируемые одновременно (в одной пробирке) две разных матрицы в определенном диапазоне концентраций не только не конкурируют, но взаимно усиливают трансляцию друг друга в бесклеточной системе из зародышей пшеницы. Использование двух некэпированных мРНК, кодирующих белки люциферазу и GFP (зеленый флуоресцентный белок), показало, что синтез люциферазы происходит существенно эффективнее в присутствии мРНК, кодирующей GFP, чем при трансляции только мРНК люциферазы в той же концентрации. И, таким же образом, эффективность синтеза GFP возрастает в присутствии матрицы, кодирующей люциферазу. В итоге, суммарный выход белка при трансляции двух мРНК, находящихся в смеси, превосходит их сумму при трансляции каждой мРНК по отдельности. В работе также исследовали влияние одновременной трансляции различных мРНК в бесклеточной системе на физические параметры образуемых полирибосом. Результаты согласуются со сделанным выводом. Применение флуоресцентно-меченной мРНК позволяет в инкубационной смеси, содержащей меченую и немеченую матрицу, селективно отслеживать полирибосомы, образовавшиеся только на меченой мРНК. На рисунке представлены результаты сравнительного седиментационного анализа трансляционной системы, содержащей только флуоресцентно-меченную Luc мРНК, и смесь меченой Luc мРНК и немеченой GFP мРНК. Из графика отчетливо видно, что количество полирибосом, образовавшихся на Luc мРНК, транслировавшейся в смеси с немеченой GFP мРНК, значительно больше, чем в случае трансляции индивидуальной Luc мРНК в той же концентрации. Проведены подробные исследования инициации трансляции субгеномной РНК (сгРНК) вируса деформирующей мозаики гороха (PEMV) – единственного известного вируса, геномная и субгеномная РНК которого содержат целых три 3'-концевых усилителя кэп-независимой трансляции (3'CITE). Изучали инициацию на близко

	расположенных AUG кодонах, приводящую к трансляции перекрывающихся рамок считывания, кодирующих важные вирусные белки. Было показано, что в данном случае инициация на последовательных инициаторных кодонах не укладывается в рамки общепринятой модели «подтекающего» сканирования (leaky scanning). Получены экспериментальные свидетельства того, что именно 3'CITE-зависимый механизм инициации трансляции обеспечивает синтез вирусных белков в необходимой пропорции. Кроме того, удалось показать, что, как и в случае с геномной РНК PEMV, при трансляции сгРНК имеет место 3'CITE-зависимое регулирование плотности (загруженности) полирибосом. Предложена оригинальная модель, сводящая воедино все полученные экспериментальные данные и объясняющая особенности трансляции некоторых вирусных РНК с перекрывающимися рамками считывания. Лаборатория механизмов биосинтеза белка (ИБ РАН)
Молекулярная и клеточная биология. "Высокопроизводительное исследование наномолекул и клеток в 2D-формате"." (№ 0115-2015-0043)	**Найден способ существенного уменьшения выхода ложно-химерных кДНК, образующихся в результате смены матриц обратной транскриптазой. Применение этого способа позволит практически избежать обнаружения ложных химер при анализе транскриптомов и при изучении рекомбинаций между молекулами РНК.** Впервые систематически исследовано влияние концентрации обратной транскриптазы и РНК, а также времени реакции на образование **ложно**-химерных кДНК при обратной транскрипции. Оказалось, что при понижении концентрации обратной транскриптазы в реакционной смеси с 1 до 0,1 ед/мкл удается несколько понизить относительное содержание ложных химер в продуктах обратной транскрипции, однако при этом падает и выход истинных кДНК. Понижение концентрации РНК в реакционной смеси приводит к пропорциональному уменьшению относительного содержания ложных химер в продуктах реакции. Наиболее интересный результат получен при исследовании влияния времени реакции: оказалось, что, тогда как синтез истинной кДНК быстро выходит на плато (в пределах 3 мин для РНК длиной ~200

	нуклеотидов), образование ложных химер продолжается линейно в течение, по крайней мере, 3 часов (рис. 1Б). Отсюда следует, что обычно используемые и рекомендованные фирмами продолжительные инкубации при проведении обратной транскрипции не являются оправданными: они не приводят к увеличению выхода истинных кДНК, но существенно увеличивают содержание ложных химер в продуктах реакции. Снижение времени инкубации до нескольких минут позволяет на 1-2 порядка снизить выход ложных химер без заметного ухудшения выхода истинных кДНК. Если при этом концентрация РНК не превышает 10^8 молекул на 1 мкл реакционной смеси, то можно практически избежать образования ложных химер при обратной транскрипции. **Найдены условия формирования элонгационного комплекса Qβ-репликазы, остановленного на определенном шаге. Полученный результат открывает реальную перспективу установления кристаллической структуры закрытой конформации Qβ-репликазы.** Ранее не удавалось зафиксировать закрытую конформацию Qβ-репликазы на определенном шаге элонгационного цикла с тем, чтобы все молекулы образца имели одинаковую структуру, что является непременным условием для образования кристаллов. Считалось, что в закрытую конформацию Qβ-репликаза может переходить только в результате инициации синтеза РНК с участием GTP. Если репликазе, связанной с законной матрицей (RQ-РНК), давали только GTP или неполный набор нуклеотидов, она останавливалась на шаге, требующем включения недостающего нуклеотида. Однако при инкубации в условиях, благоприятных для кристаллизации белка, такой комплекс распадался и не мог быть восстановлен. В данной работе эта проблема была преодолена путем использования олигонуклеотидных праймеров, комплементарных 3'-концевой последовательности матричной РНК (рис. 2А). Было установлено, что Qβ-репликаза способна удлинять такой праймер до полноразмерного продукта в присутствии ауринтрикарбоновой кислоты – сильного ингибитора РНК-белковых взаимодействий; это указывает на то, что Qβ-репликаза способна переходить в закрытую

	конформацию и без GTP. Более того, оказалось, что наличие трифосфатной группы на 5'-конце праймера не является обязательным, и что полученный с помощью олигонуклеотидных праймеров продукт является более гомогенным, чем с помощью GTP. Наконец, было установлено, что лучшим праймером является тетрануклеотид (рис. 2Б). Так как праймер-индуцируемый переход в закрытую конформацию не требует синтеза РНК, элонгационный комплекс может быть получен в равновесных условиях. Это позволяет надеяться на получение гомогенного комплекса в условиях кристаллизации, при высокой концентрации всех компонентов. Лаборатория вирусных РНК (ИБ РАН).
Молекулярная и клеточная биология. "Структурно-функциональные исследования факторов трансляции эукариот." (№0115-2017-0014	Нами был проведен сайт-направленный мутагенез функционально важных аминокислотных остатков в дрожжевом гомологе DENR и протестированы мутантные форы белка на активность в бесклеточной системе трансляции. Оказалось, что точечная замена Cys37Tyr (в TMA22 это Cys11Tyr), которая нарушает созревание нейронов и приводит к врожденным нейрологическим расстройствам, разрушает комплексообразование DENR с MCT-1, что тем самым полностью выключает функцию MCT-1•DENR в трансляции. Cys37 является одним из четырех высококонсервативных цистеинов, формирующих цинк-связывающий сайт DENR. По-видимому, “выключение” всего одного цистеина из четырех влечет за собой понижение сродства DENR к ионам цинка и как следствие к нарушению димеризации DENR с MCT-1. Возможно, что на изменении аффинности к Zn^{2+} основана регуляция работы MCT-1•DENR в трансляции. Такой способ регуляции может срабатывать в условиях дефицита цинка в клетке. 2). Фактор инициации трансляции 2, eIF2 – ключевой белок в инициации трансляциив в клетках эукариот. Получение рекомбинантной эукариотической коровой субъединицы eIF2

	(гамма-субъединицы) с целью определения пространственной структуры этого гетеротримерного белка – является нетривиальной задачей, над которой трудятся несколько групп ученых по всему миру. В настоящее время нам удалось существенно увеличить продукцию гамма-субъединицы eIF2 в бактериальной системе экспрессии рекомбинантных генов с помощью сайт-направленного мутагенеза, не затрагивая функционально важные участки белка. Такой белок пока выделен только в денатурированном состоянии. На данный момент мы подбираем условия перевода его в нативную форму. Кроме этого, параллельно мы начали работу над созданием штамма-продуцента для совместной продукции гамма-субъединицы eIF2 с фактором пролиферации Cdc123, который промотирует сборку eIF2 у дрожжей с целью увеличить наши шансы на успех в получении гамма-субъединицы в растворимой форме. Группа структурно-функциональных исследований факторов трансляции эукариот. (ИБ РАН).
Молекулярная и клеточная биология. "Структурные исследования окислительно-восстановительных процессов в биомолекулах. " (№0115-2017-0015)	Изучен механизм встраивания ионов меди в Т2/Т3-центры рекомбинантной медьсодержащей оксидазы – двухдоменной лакказы Streptomyces griseoflavus Ac-993. Показано, что насыщение медью Т3-центра увеличивается как при повышении содержания меди в культуральной среде, так и при диализе препарата белка против буфера с сульфатом меди. Т2-центр заполняется только при повышении количества меди в среде при выращивании клеток штамма-суперпродуцента. Мы предположили, что двухдоменные лакказы содержат канал, по которому медь может встраиваться в Т3-центр как в процессе формирования пространственной конформации лакказ, так и при диализе препарата белка. К Т2-центру двухдоменных лакказ ведет более узкий канал, чем у трехдоменных, что снижает его доступность для атомов меди. Встраивание ионов меди в Т2-центр двухдоменных лакказ происходит, по всей видимости, в процессе биосинтеза лакказ или при образовании функционального тримера.

	Для исследования влияния мутаций на процессы разделения зарядов и переноса электронов в результате фотосинтеза, необходимо получить пространственные структуры видоизмененных РЦ с высоким разрешением. Для повышения качества и разрешения дифракционных данных был освоен новый метод кристаллизации мембранных белков в Липидной Губчатой Фазе (ЛГФ). Что позволило существенно улучшить разрешение до 2,1 Å для мутантной формы РЦ I(L177)Y полученной ранее в кристаллизационных условия с детергентом с разрешением 2,6 Å. Группа структурных исследований окислительно-восстановительных процессов в биомолекулах (ИБ РАН)

Сведения о выполнении количественных показателей индикаторов эффективности фундаментальных научных исследований, реализуемых Программой в 2018 году

Индикатор	Единица измерения	2018 год	
		план	фактическое исполнение
1	**2**	**3**	**4**
Количество публикаций в ведущих российских и международных журналах по результатам исследований, полученным в процессе реализации Программы*	штук	37	77
Количество публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (WEB of Science) и Scopus	штук	0	51
Доля исследователей в возрасте до 39 лет в общей численности исследователей	%	32	37
Число охраняемых объектов интеллектуальной собственности: зарегистрированных патентов в России зарегистрированных патентов за рубежом	 штук штук	 0 0	 0
Количественные показатели научной продукции по результатам научных исследований и разработок	-	-	-
Научные монографии	штук	0	3
Коллективные труды	штук	-	-
Научно-аналитические доклады	штук	0	0

Информация об издательской деятельности

	опубликовано в 2018 году						
	монографий	глав в монографиях	сборников	научно-методич. пособий	статей	тезисов	др.
на русском языке	1				24	41	Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620965 Встречаемость гомоповторов и шаблонов в эукариотических и бактериальных протеомах. Галзитская О.В., Соколовский И.В., Лобанов М.Ю.
на иностранном языке		2			52	26	

Справочные сведения:

Общее число научных работников – 83 человек.

В 2018 году защищена 2 диссертация на соискание учёной степени кандидата наук:

Леконцева Н.В. «Структурно-функциональные исследования РНК-связывающих свойств белков семейства Lsm из архей.» Защита состоялась в совете МГУ.03.01 МГУ имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, по специальности 03.01.03 молекулярная биология.

Кутлубаева З.Ш. «Вклад рибосомного белка S1 в структуру и функцию Qβ-репликазы.» 22 марта 2018 года Защита состоялась в совете МГУ.03.01 на Биологическом факультете МГУ им. Ломоносова по специальности 03.01.03 молекулярная биология.

Сведения о присужденных в 2018 г. премиях, почетных званиях, наградах и т.п.:

Гордеев А.А. – стипендия центра Сколково и корпорации Philip Morris в области системной биологии (Systems Biology Fellowship Program; https://www.skoltech.ru/en/2018/08/the-winners-of-the-systems-biology-fellowship-program-3/).

Научная работа сотрудников Института поддержана 6 грантами Российского научного фонда (2 молодежных, 3 научные группы, 1 лаборатория), 5 грантами программ Президиума РАН, 16 грантами РФФИ.

В Институте была проведена ежегодная конференция.

Был переиздан учебник: Спирин А.С. (2018) «Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка». Учебник для высшей школы. Издательство «Лаборатория знаний», Москва.

Информация о взаимодействии академической науки с отраслевой и вузовской наукой, об интеграции РАН и высшего образования:

О.В. Галзитская читает курс "Физика белка: оптимизация структуры", кафедра биотехнологии, филиал МГУ Пущино.

И.В. Лихачев читает курсы лекций по дисциплинам «Информатика», «Архитектура вычислительных систем», ведет семинарские занятия по дисциплине «Безопасность информационных сетей». Тульский государственный университет. Институт Прикладной Информатики и Компьютерных Наук, кафедра информационной безопасности.

А.В. Финкельштейн читает курс «Физика белка» на биологическом факультете, факультете биоинженерии и биоинформатики и в Пущинском филиале МГУ.

А.К. Сурин и М.Ю. Суворина читают лекции и ведут лабораторные занятия по теме «Масс-спектрометрические методы анализа в молекулярной биологии» на летнем практикуме у биологического факультета МГУ.

Г. В. Семисотнов читает курс лекций «Физические методы в молекулярной биологии и биофизике» в ПущГЕНИ и Пущинском филиале МГУ.

Елисеева И.А читает курс лекций на факультете биотехнологии МГУ.

Совместная работа с НИЦ «Курчатовский институт» по договору о выполнении НИР «Исследование структурной организации эукариотических полирибосом методом криоэлектронной томографии».

Совместный грант РФФИ № 18-04-01303 «Исследования реинициации трансляции в эукариотических полирибосомах методом флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения» с НИИ Физико-химической биологии им. Н.А.Белозерского, МГУ.

Работа по договору по доклиническим испытаниям YB-1 в качестве лекарственного средства против болезни Альцгеймера с НИЦ "Курчатовский институт" – ГосНИИгенетика.

Работа с вычислительным центром МГУ, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Центральной клинической больницей №2 им. Н.А.Семашко ОАО «Российские железные дороги» и Воронежским государственным университетом по поиску новых антираковых препаратов и исследованию механизма их действия.

Информация о международном научном сотрудничестве:

Совместная работа с лабораторией А.Е. Саймон Департамента клеточной биологии и молекулярной генетики Университета Мэрилэнда, США (Department of Cell Biology and Molecular Genetics, University of Maryland, MD, USA).

Совместная работа с лабораторией М.М. Юсупова в Институте генетики и молекулярной и клеточной биологии в Страсбурге (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France).

Продолжается сотрудничество с Университетом Эври (Франция) - совместное руководство работой аспиранта Будкиной К.С.

Dutta Chowdhury, Saicat / Сайкат Дутта Чоудури из Университета Калькутты, Индия, работал в ИБ 120 дней, с 02 июня по 29 сентября 2018 г. Были проведены работы в рамках научно-исследовательского проекта, финансируемого Международным центром генной инженерии и биотехнологии (ICGEB SMART Fellowship).

Информация о пропаганде и популяризации научных знаний.

Научно-популярная лекция для школьников в рамках научной гостинной, проводимой при поддержки фонда Траектория.

Елисеева И., Мавлявиева Э. Научная гостиная «От биосинтеза белка к современной медицине». 8 февраля 2018 года.

Интервью Овчинникова Л.П. журналу «КоммерсантЪ. Наука» №45 от 30.10.18

Финкельштейн А.В. 50+ лет самоорганизации: два ракурса проблемы сворачивания белка. XIX Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии. Гатчина, Россия, 17–22 февраля 2018 г. приглашенный доклад.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ИНСТИТУТА БЕЛКА РАН ЗА 2018 г.

1. Afonina Z.A., Shirokov V.A. (2018) Three dimensional organization of polyribosomes – a modern approach. *Biochemistry (Moscow)*, **83**, Suppl. 1, pp. S48-S55.
2. Beznosov S.N., Pyatibratov M.G., Fedorov O.V. 2018. Archaeal flagella as biotemplates for nanomaterials with new properties. Biochemistry (Moscow), 83 (suppl.1): S56-S61. DOI: 10.1134/S0006297918140067. https://link.springer.com/content/pdf/10.1134%2FS0006297918140067.pdf
3. Bychkova V.E., Semisotnov G.V., Balobanov V.A., Finkelstein A.V. The molten globule concept: 45 years later. *Biochemistry (Moscow*), 2018, 83(1), S33-S47.
4. Chirgadze Y. N., E. A. Boshkova E. A., Yakovlev A. V., Ivanov V. V. (2018). Side projections of double-helical DNA: example of binding patterns of DNA in the complex with factor TFIIIA. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics", Vol. 36, Number 12***.** DOI:10.1080/07391102.2018.1555774.
5. Chirgadze YN, Boshkova EA, Polozov RV, Sivozhelezov VS, Dzyabchenko AV, Kuzminsky MB, Stepanenko VA, Ivanov VV. (2018). The electrostatic role of the Zn-Cys2His2 complex in binding of operator DNA with transcription factors: mouse EGR-1 from the Cys2His2 family. J Biomol Struct Dyn. Jan 7:1-14. doi: 10.1080/07391102.2017.1404937
6. Chirgadze YN, Boshkova EA, Battaile KP, Mendes VG, Lam R, Chan TSY, Romanov V, Pai EF, Chirgadze NY. (2018). Crystal structure of Staphylococcus aureus Zn-glyoxalase I: new subfamily of glyoxalase I family. J Biomol Struct Dyn. 36(2):376-386. doi: 10.1080/07391102.2016.1278038.
7. Chudinova E.M., Nadezhdina E.S. Interactions between the Translation Machinery and Microtubules. *Biochemistry (Moscow)*, v. 83, № S1, S176-S189
8. Deryusheva E, Machulin A, Nemashkalova E, Glyakina A, Galzitskaya O. Search for Functional Flexible Regions in the G-protein Family: New Reading of the FoldUnfold Program. Protein Pept Lett. 2018;25(6):589-598. doi: 10.2174/0929866525666180621143957. PubMed PMID: 29929460.
9. A.V.Efimov (2018). Chirality and Handedness of Protein Structures, Biochemistry (Moscow) 83, Supl. 1, pp S103-S110

10. Efimova D, Tyakht A, Popenko A, Vasilyev A, Altukhov I, Dovidchenko N, Odintsova V, Klimenko N, Loshkarev R, Pashkova M, Elizarova A, Voroshilova V, Slavskii S, Pekov Y, Filippova E, Shashkova T, Levin E, Alexeev D. Knomics-Biota - a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. BioData Min. 2018 Nov 6;11:25. doi: 10.1186/s13040-018-0187-3. eCollection 2018. PubMed PMID: 30450127; PubMed Central PMCID: PMC6220475.
11. Finkelstein A.V., Razin S.V., Spirin A.S. (2018) Intersubunit mobility of the ribosome. *Molecular Biology*, 52(6), 799-811.
12. Finkelstein A.V. The protein folding puzzle is solved by viewing of it from two sides. *Funct. Struct. Genomics Med*., 2017, 1: 101, 1/1-2/2.
13. Finkelstein A.V. 50+ Years of Protein Folding. *Biochemistry (Moscow*), 2018, 83(1), S3-S183.
14. Finkelstein AV, Dovidchenko NV, Galzitskaya OV. [Anomalous Kinetics of Amyloidogenesis Suggest a Competition between Oligomers and Fibrils]. Mol Biol (Mosk). 2018 Jan-Feb;52(1):73-81. doi: 10.7868/S002689841801010X.
15. Finkelstein AV, Dovidchenko NV, Galzitskaya OV. What is Responsible for Atypical Dependence of the Rate of Amyloid Formation on Protein Concentration: Fibril-Catalyzed Initiation of New Fibrils or Competition with Oligomers? J Phys Chem Lett. 2018 Mar 1;9(5):1002-1006. doi: 10.1021/acs.jpclett.7b03442. Epub 2018 Feb 12. PubMed PMID: 29412673.
16. Gabdulkhakov AG, Kostareva OS, Kolyadenko IA, Mikhaylina AO, Trubitsina LI, Tishchenko SV**.** Incorporation of Copper Ions into T2/T3 Centers of Two-Domain Laccases Mol.Biol. (Молекулярная биология) (2018) 52(1):29-35. (IF=0.8) doi: 10.7868/S0026898418010056.
17. Gao F., Alekhina O.M., Vassilenko K.S. and Simon A.E. (2018) Unusual dicistronic expression from closely spaced initiation codons in an umbravirus subgenomic RNA. *Nucleic Acids Res.*, doi: 10.1093/nar/gky871.
18. Galzitskaya OV, Galushko EI, Selivanova OM. Studies of the Process of Amyloid Formation by Aβ Peptide. Biochemistry (Mosc). 2018 Jan;83(Suppl 1):S62-S80. doi: 10.1134/S0006297918140079. Review. PubMed PMID: 29544432.
19. Galzitskaya OV, Lobanov MY. Proteome-scale understanding of relationship between homo-repeat enrichments and protein aggregation properties. PLoS One. 2018 Nov

6;13(11):e0206941. doi: 10.1371/journal.pone.0206941. eCollection 2018. PubMed PMID: 30399196

20. Galzitskaya OV, Surin AK, Glyakina AV, Rogachevsky VV, Selivanova OM. Should the Treatment of Amyloidosis Be Personified? Molecular Mechanism of Amyloid Formation by Aβ Peptide and Its Fragments. J Alzheimers Dis Rep. 2018 Oct 24;2(1):181-199. doi: 10.3233/ADR-180063. PubMed PMID: 30480261; PubMed Central PMCID: PMC6218156

21. Garbuzynskiy S., Finkelstein A. A new, fast method to estimate sublimation entropy and dissociation constants from molecular crystal data. *FEBS Open Bio*., 2018, 8 (Suppl. S1), 452-452.

22. Garbuzynskiy S.O., Finkelstein A.V. Correction to "Sublimation entropy and dissociation constants prediction by quantitative evaluation of molecular mobility in crystals". *J. Phys. Chem. Lett*., 2018, 8, 6883−6883.

23. Glyakina AV, Likhachev IV, Balabaev NK, Galzitskaya OV. Comparative mechanical unfolding studies of spectrin domains R15, R16 and R17. *J Struct Biol. 2018*, 201(2):162-170. doi: 10.1016/j.jsb.2017.12.003.

24. Grigoreva E., Polyakov D, Bobyliov A., Ovchinnikov L. (2018). Putative molecular mechanisms of anti-Alzheimer's action of the Y-box binding protein 1 (YB-1), FEBS Openbio 8 (Suppl. 1) p. 401. (Poster presentation, P.18-043-Mon) The 43rd FEBS Congress Biochemistry forever. Prague 201, July 7-12, 2018, Prague, Czech Republic.

25. Grinberg V.Y., Senin A.A., Grinberg N.V., Burova T.V., Dubovik A.S., Potekhin S.A. (2018) Energetics of poloxamer micellization at normal and high pressures. Polymer, 138, 288-294.

26. Gordeev, A.A., Chetverin, A.B. Methods for Screening Live Cells. *Biochemistry (Mosc.)*, V.83. Suppl. 1, S81-S102.

27. Kargatov AM, Boshkova EA, Chirgadze YN. (2018). Novel approach for structural identification of protein family: glyoxalase I. J Biomol Struct Dyn. 36(10):2699-2712. doi: 10.1080/07391102.2017.1367330

28. Katina NS, Grigorashvili EI, Suvorina MY, Ilyina NB, Ryabova NA, Selivanova OM, Surin AK. [Amyloid Core Wild-Type Apomyoglobin and Its Mutant Variants Is Formed by Different Regions of the Polypeptide Chain]. Mol Biol (Mosk). 2018 Jan-Feb;52(1):51-61. doi: 10.7868/S0026898418010081. Russian

29. Kostareva OS, Nevskaya NA, Tishchenko SV, Gabdulkhakov AG, Garber MB, Nikonov SV. Influence of Nonconserved Regions of L1 Protuberance of *Thermus thermophilus* Ribosome on the Affinity of L1 Protein to 23S rRNA. Mol.Biol (Молекулярная биология). (2018) 52(1):106-111. (IF=0.8) doi: 10.7868/S0026898418010147.

30. Kudryakova I., Gabdulkhakov A., Tishchenko S., Lysanskaya V., Suzina N., Tsfasman I., Afoshin A., Vasilyeva N. Structural and functional properties of antimicrobial protein L5 of Lysobacter sp. XL1. Applied Microbiology and Biotechnology (2018) 102:10043-10053. (IF=3,34). /doi.org/10.1007/s00253-018-9364-z.

31. Lekontceva, N; Bessonova, T; Fando, M; Tishchenko, S; Ozoline, O; Gelfand, M; Tutukina, M; Nikulin, A. (2018) Structural studies of the UxuR and ExuR proteins, regulators of hexuronate metabolism in gammaproteobacteria. *FEBS OPEN BIO* **8**, 434-434

32. Luong T.M., Ponamoreva O.N., Nechaeva I.A., Petrikov K.V., Delegan Y.A., Surin A.K., Linklater D., Filonov A.E. Characterization of biosurfactants produced by the oil-degrading bacterium Rhodococcus erythropolis S67 at low temperature. *World J. Microbiol. Biotechnol*., 2018, 34(2), 20.

33. Marchenkov V., Marchenko N., Ivashina T., Ryabova N., Timchenko A., Kashparov I., Ksenzenko V., Semisotnov. G. In vivo incorporation of photoproteins into GroEL tetradecameric quaternary structure. *FEBS Open Bio*., 2018; 8(Suppl.1): 400-401.

34. Mikhaylina AO, Kostareva OS, Nikonova EY, Garber MB, Tishchenko SV. Identification of Ribosomal Protein L1-Binding Sites in *Thermus thermophilus* and *Thermotoga maritima* mRNAs. Mol.Biol. (Молекулярная биология) (2018);52(1):98-105. (IF=0.8) doi: 10.7868/S0026898418010135.

35. Nikonov OS, Nemchinova MS, Klyashtornii VG, Nikonova EY, Garber MB. Model of the Complex of the Human Glycyl-tRNA Synthetase Anticodon-Binding Domain with IRES I Fragment. *Mol Biol (Mosk).* 2018 Jan-Feb;52(1):112-119. doi: 7868/S0026898418010159. Russian. PubMed PMID: 29512643.

36. Nikonova EY, Mihaylina AO, Nemchinova MS, Garber MB, Nikonov OS. Glycyl-tRNA Synthetase as a Potential Universal Regulator of Translation Initiation at IRES-I. *Mol Biol* (Mosk). 2018 Jan-Feb;52(1):10-18. doi: 10.7868/S0026898418010020. Russian. PubMed PMID: 29512630.

37. Nikulin AD (2018) Structural Aspects of Ribosomal RNA Recognition by Ribosomal Proteins. *Biochemistry (Moscow).* **83**, S111–S133.

38. S. A. Potekhin (2018) High_Pressure Scanning Microcalorimetry – A New Method for Studying Conformational and Phase Transitions. Biochemistry (Moscow), 83, 1, S134-S145

39. Raboni S, Revtovich S, Demitri N, Giabbai B, Storici P, Cocconcelli C, Faggiano S, Rosini E, Pollegioni L, Galati S, Buschini A, Morozova E, Kulikova V, Nikulin A, Gabellieri E, Cioni P, Demidkina T & Mozzarelli A (2018) Engineering methionine γ-lyase from Citrobacter freundii for anticancer activity. *Biochim. Biophys. Acta. Proteins proteomics* **1866**, 1260–1270

40. Revtovich, S; Morozova, E; Kulikova, V; Koval, V; Anufrieva, N; Nikulin, A; Demidkina, T. (2018) Structural bases of inactivation of methionine gamma-lyase by suicide substrates. *FEBS OPEN BIO* **8**, 432-432.

41. Sakharov P.A., Agalarov S.Ch. (2018) Mutant initiation factor eIF4A (R362Q) does not suppress the assembly of the 48S preinitiation complex on mRNA with the leader sequence of mRNA that encodes for obelin. *Molecular Biology*, **52**, 19-22.

42. G. K. Selikhanov, M. S. Fando, M. V. Dontsova, and A. G. Gabdulkhakov, Investigations of Photosensitive Proteins by Serial Crystallography, Biochemistry (Moscow), 2018, S163-S175. (DOI: 10.1134/S0006297918140134).

43. Selivanova OM, Grishin SY, Glyakina AV, Sadgyan AS, Ushakova NI, Galzitskaya OV. Analysis of Insulin Analogs and the Strategy of Their Further Development. Biochemistry (Mosc). 2018 Jan;83(Suppl 1):S146-S162. doi:10.1134/S0006297918140122. Review.

44. Selivanova OM, Surin AK, Ryzhykau YL, Glyakina AV, Suvorina MY, Kuklin AI, Rogachevsky VV, Galzitskaya OV. To Be Fibrils or To Be Nanofilms? Oligomers Are Building Blocks for Fibril and Nanofilm Formation of Fragments of Aβ Peptide. Langmuir. 2018 Feb 13;34(6):2332-2343. doi: 10.1021/acs.langmuir.7b03393. Epub 2018 Jan 30. PubMed PMID: 29338255.

45. Olga M. Selivanova, Oxana V. Galzitskaya Some questions remain unanswered for alpha-Crystallin. http://atlasofscience.org/some-questions-remain-unanswered-for-alpha-crystallin/#more-24585

46. Sogorin E.A., Agalarov S.Ch. (2018) Stimulation of the translation of reporter mRNA in the presence of another mRNA in a cell-free system based on wheat germ extract. *Molecular Biology*, **52**, 15-18.

47. Stolboushkina, E., Dzhus, U., Bukhtoyarova, M., Arkhipova, V., Anisimova, A., Dmitriev, S., Garber, M. (2018) Structural and functional study of translation initiation factor e/aIF2 *FEBS OPEN BIO* **8**, 439-439

48. Syutkin A.S., van Wolferen M., Surin A.K., Albers S.V., Pyatibratov M.G., Fedorov O.V., Quax T.E.F. Salt-dependent regulation of archaellins in Haloarcula marismortui. *Microbiology Open*, 2018, 1, e00718.

49. Vakhrusheva A., Zhuikov V., Endzhievskaya S., Minin A., Sokolova O. S. The ASM Study of Elastic Properties of Rat Fibroblasts, Lacking Vimentin. Microscopy and Microanalysis 2018 24(S1):1238-1239

50. Venkova L. S., Zerkalenkova E. A., and Minin A. A. Vimentin Protects cells against doxorubicin and vincristine. Membr Cell Biol. (Biochemistry (Moscow) Supplement Series A) 2018, Vol. 12, No. 3, pp. 255–260

51. Young DJ, Makeeva DS, Zhang F, Anisimova AS, Stolboushkina EA, Ghobakhlou F, Shatsky IN, Dmitriev SE, Hinnebusch AG & Guydosh NR (2018) Tma64/eIF2D, Tma20/MCT-1, and Tma22/DENR Recycle Post-termination 40S Subunits In Vivo. *Mol. Cell* **71**, 761–774.

52. A. Y. Yegorov, and S. A. Potekhin (2018) Lysozyme Stabilization under High Pressure: Differential Scanning Microcalorimetry. Molecular Biology, 52, 1, 30–35.

53. Глухова К.А., Кляшторный В.Г., Мельник Б.С. Модификация зеленого флуоресцентного белка для синтеза антимикробных пептидов. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2018, 3(1), 46-50.

54. Глякина А.В., Сурин А.К., Галзитская О.В. Модель укладки мономеров актина в фибрилле. Доклады Международной конференции "Математическая биология и биоинформатика". Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № e72. doi: 10.17537/icmbb18.76

55. Дутта Ч.С., Глякина А.В., Лахири А., Галзитская О.В. Растительные антибактериальные пептиды и их возможная олигомеризация. Доклады Международной конференции "Математическая биология и биоинформатика". Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № e22. doi: 10.17537/icmbb18.73

56. Егоров А.Е., Потехин С.А. (2018) Стабилизация лизоцима при высоком давлении. Дифференциальная сканирующая микрокалориметрия. Молекулярная биология 52, 1, 36–42.

57. А. М. Каргатов, А.В.Ефимов (2018). УНИКАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ βαβ-ЕДИНИЦ И П-ОБРАЗНЫХ МОДУЛЕЙ В БЕЛКАХ И ОСОБЕННОСТИ ИХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ. Молекулярная биология, 52, №1, 43-50.

58. А. М. Каргатов, Е. В. Бражников, А.В.Ефимов (2018). L-МОДУЛИ В SH3-ПОДОБНЫХ ФОЛДАХ: СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ. Молекулярная биология, 52, №6, 1074-1081

59. Колесник В.В., Леконцева Н.В., Михайлина А.О., Балобанов В.А. Поиск основ специфичности олигомеризации Sm-подобных белков из различных организмов. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2018, 2(3), 411-415.

60. Костарева ОС, Никонова ЕЮ, Гарбер МБ & Тищенко СВ (2018) Идентификация сайтов связывания рибосомного белка L1 на мРНК *Thermus thermophilus* и *Thermotoga maritima*. *Молекулярная биология* **52**, 98–105.

61. Леконцева Н.В., Фандо М.С., Михайлина А.О., Коробейникова А.В., Никулин А.Д. (2018) Исследование взаимодействия РНК-шаперона ProQ из Escherichia coli и его доменов с малой регуляторной РНК rdlD. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, **3**, 651-653.

62. Мажорина М.А., Глухова К.А., Марченков В.В., Мельник Б.С. Влияние аминокислотных замен на поверхности апомиоглобина на энергетический профиль белка. *Молекулярная биология*, 2018, 52(1), 62-72.

63. Мажорина М.А., Мельник Б.С. Исследование влияния гибкости основной цепи белка на энергетический профиль апомиоглобина. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2018, 3(1), 34-38.

64. Марченков В.В., Котова Н.В., Муранова Т.А., Семисотнов Г.В. Ограниченный трипсинолиз GroES: влияние на взаимодействие с GroEL и сборку in vitro. *Мол. Биол*., 2018; 52(1): 82-87.

65. Михайлина А.О., Костарева О.С., Мордовкина Д.А., Тищенко С.В. Локализация белка NUCB1 в клетках линий человека HEK293T и SK-N-SH. Актуальная биотехнология. 2018. №3 (26), стр. 55-58

66. Мельник Т.Н., Нагибина Г.С., Сурин А.К., Глухова К.А., Мельник Б.С. Искусственные цистеиновые мостики на поверхности зеленого флуоресцентного белка влияют на гидратацию его переходных состояний. *Молекулярная биология*, 2018, 52(1), 88-98.

67. Нагибина Г.С., Мельник Б.С. Исследование влияния дисульфидной связи на стабильность структуры белка L. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2018, 3(4), 863-869

68. Никонова ЕЮ, Михайлина АО, Немчинова МС, Гарбер МБ & Никонов ОС (2018) Глицил-тРНК-синтетаза - возможный универсальный регулятор инициации трансляции на IRES первого типа, *Молекулярная биология*, **52**, 10–18

69. Рябова Н.А., Селиванова О.М., Семисотнов Г.В. Лиганд-индуцируемая сборка шаперона GroEL/ES in vitro: визуализация электронной микроскопией. *Мол. Биол.*, 2018; 52(1): 120-124.

70. Селиванова О.М., Гришин С.Ю., Глякина А.В., Садгян А.С., Ушакова Н.И., Галзитская О.В. (2018) Анализ аналогов инсулина и стратегия их дальнейшей разработки, Успехи биологической химии, 58, 313-346.

71. Селиванова О.М., Глякина А.В., Суворина М.Ю., Никулин А.Д., Сурин А.К., Галзитская О.В. Структурно-функциональные особенности α-кристаллина. Научный журнал, Актуальные вопросы биологической физики и химии, т.3.№3, 2018, стр. 673-679.

72. Селиванова О.М.,, Рогачевский В.В., Сурин А.К., Галзитская О.В. (2018) Молекулярный механизм амилоидообразования Абета пептидом: обзор собственных работ. Биомедицинская химия, 64(1):94-109. doi: 10.18097/PBMC20186401094.

73. Сурин А.К., Гришин С.Ю., Галзитская О.В. (2019) Определение амилоидогенных участков, входящих в остов фибрилл инсулина. Биохимия, 84, 129-137.

74. Тихомирова Т.С., Иевлев Р.С., Суворина М.Ю., Бобылева Л.Г., Вихлянцев И.М., Сурин А.К., Галзитская О.В. (**2018**) Поиск функционально значимых мотивов и аминокислотных остатков в актине, *Молекулярная биология*. 52(1), 136-152.

75. Тихомирова Т.С., Галзитская О.В. (**2018**) Функционально значимые аминокислотные мотивы белков теплового шока: структурный и

биоинформатический анализ hsp60/hsp10 пяти классов хордовых. Молекулярная биология, том 52, 879-897.

76. Тищенко С.В., Костарева О.С., Михайлина А.М., Лисов А.А., Коляденко И.А., Габдулхаков А.Г. Исследование доступности T2/T3 центра двухдоменной лакказы из *Streptomyces griseoflavus* Ac-993.(2018). Актуальные вопросы биологической физики и химии, т.3, №1, с.163-167.

Главы в сборниках и монографиях. Книги.

1. Finkelstein A.V., Badretdin A.J., Galzitskaya O.V., Ivankov D.N., Bogatyreva N.S., Garbuzynskiy S.O. Two views on the protein folding puzzle. In: *Trends in Biomathematics: Modeling, Optimization and Computational Problems* (Mondiani R.P., Ed.), Springer Nature Switzerland AG, Bazel, 2018, pp.391-412.
2. Marchenkov V.V., Marchenko N.Y., Semisotnov G.V. GroEL Chaperonin: Interaction with polypeptides lacking a rigid tertiary structure. In: *Role of Molecular Chaperones in Structural Folding, Biological Functions, and Drug Interactions of Client Proteins* (Galigniana M.D., Ed). Bentham Science Publishers, UAE, 2018, pp. 174-189.
3. Спирин А.С. (2018) «Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка». Учебник для высшей школы. Издательство «Лаборатория знаний», Москва.