

«Согласовано»

постановление Бюро ОБН РАН

от _____ 202 г. № _____

Академик-секретарь

Отделения биологических наук РАН

академик РАН М.П. Кирпичников

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки**

**ИНСТИТУТ БЕЛКА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК
ОТЧЕТ**

2020 год

**Утвержден на заседании
Ученого совета Института белка РАН
протокол №7 от 23 декабря 2020г.**

директор Института белка РАН

В.А.Колб

<p>Номер и наименование направления фундаментальных исследований (по Программе)</p>	<p>Полученные результаты (в привязке к ожидаемым результатам)</p>
<p>57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ»</p> <p>Структурные и функциональные исследования белков и их комплексов (№0115-2019-0001)</p>	<p>Структурно и биохимически показано наличие в архейных Lsm белках SmAP только одного РНК-связывающего сайта, имеющего наибольшее сродство к олиго(У) последовательностям РНК и расположенного на проксимальной поверхности гептамеров SmAP. Это отвергает возможность SmAP белков выполнять роль посредника взаимодействия малых регуляторных мРНК с мРНК по механизму бактериальных белков Hfq, но не отвергает принципиальную возможность быть регулятором трансляции за счет своей способности влиять на структуру РНК.</p> <p>По совокупности имеющихся данных можно предположить, что этот РНК-связывающий сайт является универсальным и консервативным для всех Lsm белков из бактерий, архей и эукариот. Он обеспечивает наиболее универсальную функцию Lsm белков, а именно – узнавание нескольких последовательно расположенных уридинов в молекулах РНК. Дополнительно нами было показано, что длина петли L4 не влияет на РНК-связывающие свойства архейных белков SmAP и, в любом случае, они не способны связывать олиго(А) РНК на дистальной поверхности гептамеров.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Получена новая линейка мутантных форм фактора реинициации трансляции/рециклинга рибосом TMA22 (дрожжевой гомолог человеческого DENR), направленных на выявление роли “basic loop” в реинициации трансляции и рециклинга рибосом. Разработана система для измерения эффекта мутаций в белке TMA22 <i>in vivo</i> в дрожжах метод ПЦР-опосредованной делеции или модификации</p>

хромосомных генов. Для целенаправленной модификации хромосомных генов генерировали фрагменты ДНК, содержащие ген с мутацией и в качестве селективного маркера HIS3. Штаммы сравнивали в системе, содержащей гены двух люциферазных репортеров Nluc и Fluc, используя стандартный набор Dual-Luciferase Reporter Assay System от Promega E1910. Теперь в наших руках появилась возможность тестировать афункциональные свойства мутантных форм TMA22 не только *in vitro*, но и *in vivo*.

(ИБ РАН)

Продолжено исследование эукариотического фактора инициации трансляции eIF2. Получен экспрессионный штамм для наработки бета субъединицы eIF2 человека. Разработана схема ее наработки и выделения. Субъединица выделена в препаративных количествах с чистотой, пригодной для кристаллизации. Проверена ее способность взаимодействовать как с эукариотической, так и с архейной гамма субъединицей фактора, а так же измерены константы их взаимодействия.

(ИБ РАН)

Проведен анализ влияние нокаута гена YB-3 и совместного нокаута генов YB-1 и YB-3 на транскриптом (методом RNA-Seq) и протеом (по данным транслатома Ribo-Seq) клеток HEK293T. Оказалось, что при нокауте YB-3 на уровне транскрипции достоверно изменилась экспрессия около 3000 генов, а занятость рибосомами (число рибосомный футпринтов) изменилась для 4000 генов. В клетках с двойным нокаутом Y-бокс-связывающих белков число дифференциально экспрессируемых генов как по данным RNA-Seq, так и по Ribo-Seq примерно в 1.5 раза выше. Данные Ribo-Seq хорошо коррелируют с изменениями в RNA-Seq (коэф.корреляции Пирсона 0.73-0.78). что говорит о том, что в основном изменяется количество мРНК, а не их транслируемость.

(ИБ РАН)

Изменения при нокауте YB-3 и при нокауте обоих YB-белков имеют хороший коэффициент корреляции (0.63-0.67), что может

свидетельствовать о том, что YB-1 не может полностью компенсировать YB-3 в ряде клеточных процессов. Белки, чья экспрессия увеличилась при нокауте гена YB-3, участвуют в регуляции клеточного деления и метаболизма РНК. Белки, чья экспрессия снизилась при нокауте гена YB-3, участвуют в трансляции, организации митохондрий, сплайсинге РНК и клеточном делении. Стоит отметить, что для представителей некоторых функциональных групп, например, клеточного деления и метаболизма РНК, YB-3, по всей видимости, оказывает разное влияние: повышает экспрессию одних генов и снижает экспрессию других.

(ИБ РАН)

Найдены условия стабилизации закрытой конформации, в которую Q β -репликаза переходит при формировании инициаторного комплекса на законной матрице, способной к экспоненциальному размножению. С этой целью в реакционную смесь добавляют три из четырех рибонуклеозидтрифосфатов (NTP); отсутствие четвертого NTP приводит к остановке процесса элонгации растущей цепи напротив соответствующего нуклеотида матрицы. Показано, что такой комплекс можно выделить с помощью хроматографии в количествах, достаточных для экспериментов по кристаллизации с целью выяснения структуры закрытой конформации Q β -репликазы. Найден способ регенерации комплекса в условиях кристаллизации.

(ИБ РАН)

Сконструирована и синтезирована М-РНК, содержащая сердцевинный участок М-сайта Q β -РНК. Показано, что М-РНК является функциональным аналогом М-сайта: она специфически ингибирует инициацию на (+)-цепи Q β -РНК. Обнаружена тесная корреляция между способностью фрагментов белка S1 и его фрагмента OB(1-3) формировать тройственный комплекс с М-РНК и кором Q β -репликазы, их способностью стимулировать инициацию копирования (+)-цепи Q β -РНК в высокосолевого буфера и устойчивостью тройственного комплекса к повышенной

	<p>концентрации соли. Во всех случаях необходим третий ОВ-домен и N-концевой 20-аминокислотный пептид белка S1. Полученные данные свидетельствуют о том, что N-концевой пептид играет важную роль во взаимодействии с кором репликазы, а третий ОВ-домен и кор репликазы кооперативно взаимодействуют с М-сайтом.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Определена структура белка T5-DUT (фагоспецифическая dUTPаза, необходимая для эффективной сборки капсид бактериофага T5) с разрешением 2.2 Å. Сравнение с известной структурой гомотримерного фермента клетки-хозяина (<i>E.coli</i>-DUT) показало их большое сходство: единственным отличием оказалось наличие в структуре T5-DUT дополнительной аминокислотной последовательности (30-GTNPAA-35), формирующей петлю (выступ) на поверхности гомотримера. Получена генетическая конструкция, кодирующая белок T5-DUTm, у которого указанная выше аминокислотная последовательность отсутствует. Как и предполагалось, этот белок сохранял dUTPазную ферментативную активность, но потерял способность участвовать в процессе сборки капсид. Полное сходство пространственной структуры T5-DUTm с таковой <i>E.coli</i>-DUT подтверждено экспериментально.</p> <p>(ИБ РАН)</p>
--	---

<p>57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ»</p> <p>Теоретические и экспериментальные исследования пространственной структуры белков и других макромолекул" (№ 0095-2019-0009)</p>	<p>С целью преодоления ингибирования инициации трансляции, обусловленного фосфорилированием фактора инициации 2 (eIF2α), начаты работы по созданию клеточной линии HEK293FT с мутацией S51A в eIF2α, исключающей фосфорилирование киназами стрессового ответа. Для внесения точечной мутации была использована модификация «prime editing» метода CRISPR/Cas9-опосредованного редактирования генома. Были созданы необходимые генетические конструкции (модификация метода PE3) и проведена трансфекция клеток HEK293FT. В настоящее время ведётся отбор клонов, успешно прошедших геномное редактирование. Вероятно, что использованный подход позволит решить проблему ингибирования инициации в лизатах животных клеток наиболее полно.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Проведено моделирование точечных замен аминокислотных остатков глицил-тРНК синтетазы человека с целью увеличения стабильности нативного состояния белка при его наработке в гетерологичной системе. Рассчитанные замены внесены в ген GARS, разработана схема наработки и выделения мутантной формы глицил-тРНК синтетазы человека. Полученная нами мутантная форма глицил-тРНК синтетазы человека приобрела новое свойство – устойчивость к воздействию повышенных температур (до 55°C). Проверена способность мутантной формой глицил-тРНК синтетазы образовывать РНК-белковые комплексы с фрагментами IRES I и показано, что внесенные мутации не повлияли на способность связывать РНК. Начат поиск условий кристаллизации данных РНК-белковых комплексов и получены первые кристаллы.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>При исследовании синдрома МЕНМО (Mental retardation, Epileptic seizures, Hypogenitalism, Microcephaly, Obesity), сцепленного с X-хромосомой, был обнаружен гомозиготный вариант миссенс-мутации в гене EIF2S3, кодирующем γ субъединицу</p>
---	---

фактора инициации трансляции 2 человека (hIF2 γ). У людей с таким заболеванием в высоко консервативном участке GTP-связывающего домена hIF2 γ происходит замена изолейцина в 222 положении на треонин. Показано, что такая замена приводит к ослаблению связывания β и γ субъединиц hIF2, нарушая, таким образом, полноценное образование гетеротримерного комплекса. Нами была внесена аналогичная мутация (I181T) в SsoIF2 γ , но его структура не изменилась. Мы предположили, что для того, чтобы увидеть эффект замены I181T, необходимо воссоздать еще и ее окружение (у эукариот эта область более закрыта от растворителя, чем у архей). Были произведены расчеты, в результате которых определен аминокислотный остаток, который необходимо заменить (G197Y) для воссоздания более закрытого $\beta\gamma$ интерфейса, способного придать архейной γ -субъединице с заменой I181T свойства эукариотического гомолога. Данная мутантная форма SsoIF2 γ была получена в препаративном количестве. Были определены константы связывания обеих мутантных форм SsoIF2 γ с архейной и эукариотическими (дрожжевой и человеческой) бета субъединицами. Замена изолейцина на треонин в 181 положении у SsoIF2 γ незначительно ослабляет взаимодействие с бета субъединицей.

(ИБ РАН)

<p>58.</p> <p>«Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия»</p> <p>Изучение процесса биосинтеза белка и механизма его регуляции</p> <p>(№ 0115-2019-0003)</p>	<p>Для изучения механизмов неканонической эукариотической инициации трансляции была создана матричная РНК с лидером бета-глобина кролика, все аденины в которой были метилированы в 6-м положении (N⁶-метиладенозин, m⁶A). Образование рибосомных 48S инициаторных комплексов на стартовом кодоне такой модифицированной мРНК исследовали с помощью метода ингибирования удлинения праймера (тупринтинг). Оказалось, что в отличие от мРНК с немодифицированной лидерной последовательностью, формирование инициаторных комплексов на мРНК с метилированными аденинами происходит в отсутствие кэпа. Более того, инициация на модифицированной мРНК (как кэпированной, так и некэпированной) может происходить и в отсутствие АТФ. Последнее указывает на иной, неизученный механизм, по которому осуществляется сканирование таких метилированных лидерных последовательностей.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Циклическая реинициация трансляции, происходящая вследствие пространственного сближения 5'- и 3'-концов эукариотических мРНК, ускоряет синтез белка в процессе многократного прочтения мРНК рибосомами. Механизм такой циклической реинициации неизвестен. Не ясно, в частности, имеются ли у него стадии узнавания кэп-структуры и сканирования. Для проверки этого использовали фактор инициации eIF4A с мутацией R362Q, который эффективно ингибирует инициацию трансляции на этапе сканирования. Мутант eIF4A(R362Q) добавляли в систему трансляции из клеток млекопитающих, синтезирующую светлячковую люциферазу на кэпированной и полиаденилированной матрице с 5'-НТО мРНК β-глобина. Обнаружено сосуществование двух существенно отличающихся механизмов инициации. Первый, чувствительный к ингибированию eIF4A(R362Q), – каноническая кэп-зависимая инициация, включающая в себя рекрутирование рибосом de novo посредством узнавания кэпа и сканирования. Второй, неканонический механизм инициации, слабо чувствителен к</p>
---	---

eIF4A(R362Q) и проявляется только после загрузки цепи мРНК транслирующими рибосомами. Вероятно, именно этот механизм обеспечивает циклическую реинициацию рибосом на той же молекуле матрицы. Таким образом, впервые получено экспериментальное указание на то, что циклическая реинициация трансляции происходит неканонически, без сканирования.

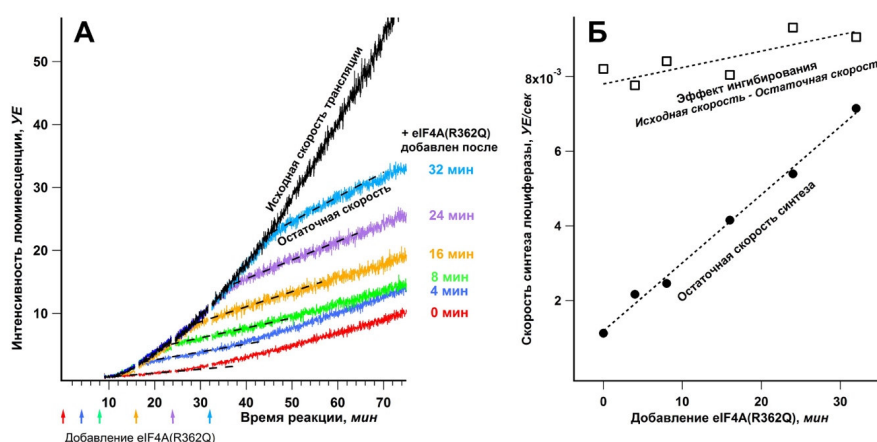


Рисунок 1. Зависимость скорости синтеза от времени добавления eIF4A(R362Q) в бесклеточную систему трансляции. eIF4A(R362Q) добавляли до конечной концентрации 40 мкг/мл в моменты времени, указанные стрелками, в систему из лизата клеток Krebs-2, транслирующую мРНК β gloFlucA50. Пунктирными линиями обозначена остаточная скорость синтеза как линейная интерполяция данных, полученных в течении 5 минут после появления ингибирования. Зависимость остаточной скорости синтеза (●) и абсолютного значения степени ингибирования (□) от времени добавления eIF4A(R362Q).

(ИБ РАН)

60 "Клеточная биология. Теоретические основы клеточных технологий «Изучение организации и функций

Цитоскелетный белок зиксин регулирует актиновый цитоскелет и экспрессию некоторых генов. Нами обнаружено, что снижение уровня зиксина в эмбрионах *Xenopus laevis* приводит к подавлению экспрессии ряда генов, регулирующих клеточную дифференцировку, и, наоборот, к усилению экспрессии некоторых генов, ответственных за поддержание статуса стволовых клеток. Оказалось, что эффект зиксина опосредован его взаимодействием с белком Ybx1. Этот белок стабилизирует мРНК, а его связывание с зиксином высвобождает мРНК, что

белковых
фибрилл в
клетках»

№ 0115-2019-
0002

приводит к ее деградации. В человеческих клетках HEK293 снижение экспрессии зиксина также повышает уровень мРНК генов KLF4, NANOG и POU5F1/OCT4, отвечающих за стволовой статус клеток.

(ИБ РАН)

Образованные белком десмином промежуточные филаменты - элемент цитоскелета мышечных клеток, который играет в них важную структурную роль. Одной из функций десминовых филаментов является обеспечение правильного распределения митохондрий относительно мышечных фибрилл. Однако взаимодействие митохондрий с десминовыми филаментами изучено недостаточно. Используя биоинформатические инструменты для анализа структуры молекулы десмина, мы обнаружили, что в N-концевой части она содержит последовательность, которая обладает свойствами сигнала митохондриальной локализации. Данные наших экспериментов показали, что в системе *in vitro* рекомбинантный десмин человека, очищенный из бактерий может напрямую связываться с митохондриями из печени крысы, и это связывание зависит от N-концевой части его молекулы.

(ИБ РАН)

Центросомы в клетках занимают строго определенные пространственные точки, что, в свою очередь, структурирует сами клетки благодаря транспорту органелл по отходящим от центросом микротрубочкам. Механизмы позиционирования центросом остаются не вполне понятными. Мы провели анализ собственных данных и результатов других авторов, полученных на культивируемых клетках и клетках эмбриональных тканей и предложили новую концепцию, по которой перемещения центросом в планарном и в вертикальном направлении в клетках могут происходить за счет различных механизмов. Важную роль играют белковые комплексы, акцептированные на плазмалемме и улавливающие концы микротрубочек, а также актомиозиновый

комплекс.

(ИБ РАН)

Транспортные носители (TCs) формируются в ERES посредством COPII-зависимого механизма и перемещаются к аппарату Гольджи по трекам микротрубочек (MT). Субпопуляция ERES расположена в центре клетки, проксимальнее аппарата Гольджи. Значение этой субпопуляции в транспорте ER-to-Golgi остается неясным. Ранее было показано, что ERES распределены вдоль MT и совершают хаотические ближние перемещения и спорадические быстрые дальние перемещения. Движение ERES на большие расстояния нарушается либо деполимеризацией MT, либо ингибированием динеина, что позволяет предположить, что центральная концентрация ERES опосредуется активностью динеина. Используя индуцированную Sar1a [H79G] кластеризацию ERES в перинуклеарной области, мы идентифицировали BicaudalD2 (BicD2) и Rab6 как компоненты адапторного комплекса динеина, который управляет перинуклеарной концентрацией ERES в центре клетки. BicD2 частично колокализуется с ERES и TC. На локализацию пери-Гольджи ERES значительно влияло ингибирование функции BicD2 его N-концевым фрагментом или ингибирование функции Rab6 его доминантно-отрицательным мутантом. Накопление секреторного белка по Гольджи задерживалось ингибированием Rab6 и BicD2. Таким образом, мы заключаем, что адаптер динеина BicD2 / Rab6 необходим для поддержания Golgi-ассоциированных ERES. Мы предполагаем, что связанные с Гольджи ERES могут повышать эффективность транспорта ER-to-Golgi.

(ИБ РАН)

Исследована роль археллинов ArlB1 и ArlB2 в формировании жгутиков галофильных архей *Halorubrum lacusprofundi*. В составе жгутиков эти археллины представлены в сопоставимых количествах. Археллины ArlB1 и ArlB2 сильно дивергированы (идентичность около 30%), а их гены организованы в оперон с

	<p>общим промотором. Мы показали, что функциональные спиральные археллы могут формироваться из каждого археллина по-отдельности, однако двухкомпонентные филаменты ArlB1/ArlB2 обладают повышенной термостабильностью и устойчивостью к пониженной солености, по сравнению с однокомпонентными филаментами. Таким образом, двухкомпонентный состав может обеспечивать дополнительную стабилизацию структуры архелл, способствуя их адаптации к более широкому диапазону внешних условий. Сравнительный геномный анализ показал, что описанная комбинация сильно дивергированных археллинов не ограничивается <i>Hrr. lacusprofundi</i>, но встречается также в организмах из других родов галоархей</p> <p>(ИБ РАН)</p>
<p>61 "Биофизика. Радиобиология. Математические модели в биологии. Биоинформатика". Биоинформатические и протеомные исследования белков и их комплексов (№0115-2019-0004)</p>	<p>Определение специфических белков в тканях пациентов с диагнозом системный амилоидоз</p> <p>Системные амилоидозы представляют собой группу заболеваний, обусловленных отложением в органах и тканях патологических агрегатов, состоящих из белковых молекул. Такие агрегаты получили название амилоиды. Данный процесс отложения патологических агрегатов ведет к нарушению метаболизма в поврежденных органах и тканях, что в последствие приводит к нарушению функции пораженного органа, и полиорганной недостаточности.</p> <p>Был подобран метод пробоподготовки для выделения общего белка из различных гистологических препаратов: тканей, извлеченных из парафиновых блоков, образцов замороженной ткани (подкожно-жировой клетчатки, тканей почки и сердца) а также соскобов со стеклопрепаратов. С помощью масс-спектрометрического анализа были установлены типы амилоидоза и специфические белки, входящие в состав амилоидных депозитов у больных с диагнозом «системный амилоидоз» неустановленного типа. Были определены</p>

следующие типы: AL_{lys}, AL амилоидоз с преобладанием лямбда-цепей, AL амилоидоз с преобладанием каппа-цепей. Также были получены белковые профили тканей здоровых доноров, у которых гистологически было подтверждено отсутствие амилоидных агрегатов. У пациента с диагнозом системный амилоидоз, обусловленный отложением лизоцима, была обнаружена предполагаемая аминокислотная замена в последовательности данного белка (T88N).

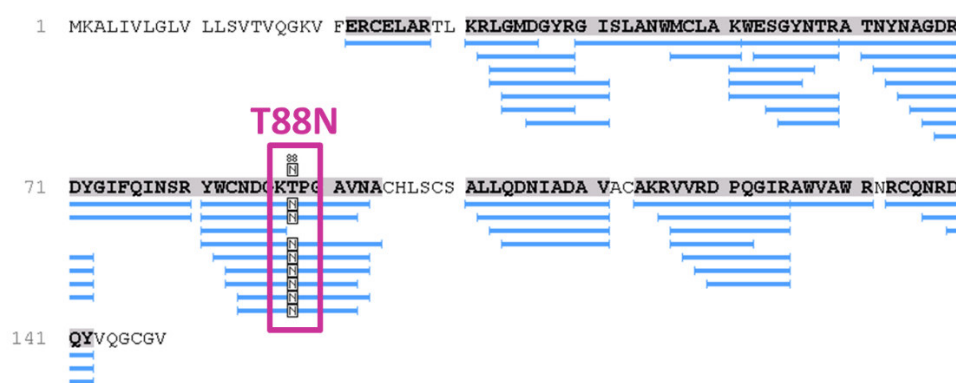


Рисунок 2. Масс-спектрометрическое определение аминокислотной замены в последовательности лизоцима.

(ИБ РАН)

Структурные и функциональные особенности α -кристаллина

α -кристаллин - основной белок хрусталика глаза, принадлежит семейству малых белков теплового шока. Его концентрация в хрусталике человеческого глаза чрезвычайно высока (около 450 мг/мл). Трехмерная структура нативного α -кристаллина неизвестна из-за высокогетерогенной природы α -кристаллина, что затрудняет его получение в кристаллической форме. Моделирование на основе ЭМ-анализа препаратов α -кристаллина показывает, что основная популяция полидисперсного комплекса α -кристаллина представлена олигомерными частицами округлой, слегка эллипсоидальной формы диаметром около 13,5 нм. Эти комплексы имеют молекулярную массу около 700 кДа. На наш взгляд, неоднородность комплекса α -кристаллина не позволяет

получить надежную 3D-модель. В литературе есть данные об усилении шаперонной функции α -кристаллина при его диссоциации на более мелкие компоненты. Это может косвенно указывать на то, что образование гетерогенных комплексов, вероятно, необходимо для сохранения α -кристаллина в неактивном состоянии перед стрессовыми условиями. Тогда не только гетерогенность комплекса α -кристаллина является эволюционной адаптацией, которая защищает α -кристаллин от кристаллизации, но и усиление функции α -кристаллина во время его диссоциации также является эволюционным приобретением. Анализ литературы по изучению α -кристаллина *in vitro* привел нас к предположению, что из двух изоформ α -кристаллина (α A- и α B-) именно α A-кристаллин играет роль специального шаперона для α B-кристаллина. Кроме того, наши данные по рентгеноструктурному анализу α -кристаллина при концентрации пробы около 170-190 мг/мл позволили нам предположить, что при высокой концентрации α -кристаллин хрусталика глаза может находиться в гелеобразном состоянии. И, наконец, можно сделать вывод, что, поскольку все накопленные данные по структурно-функциональным исследованиям α -кристаллина проводились в условиях, далеких от нативных, они не могут адекватно отражать особенности функционирования α -кристаллина *in vivo*.

(ИБ РАН)

Определение тотального белка в биологических жидкостях методами ограниченного протеолиза и ВЭЖХ-МС

Подобран оптимальный протокол выделения тотального белка из мочи условно здоровых добровольцев. Методом масс-спектрометрии высокого разрешения проведено протеомное профилирование восьми образцов мочи. С помощью данного анализа в среднем в образце были идентифицированы 1850 белков. Разработан предварительный алгоритм полуколичественной оценки протеома мочи на основе данных масс-спектрометрического анализа. На основании данных полуколичественной оценки протеома мочи начата работа над

формированием списка коровых белков протеома мочи здоровых лиц. Для участия в исследовании добровольцев были подготовлены образцы анкет и информированного согласия в соответствии с общепринятыми этическими документами.

(ИБ РАН)

Проведение молекулярно-динамического моделирования процесса проникновения амилоидогенных пептидов через модельный липидный би-слой для объяснения возможного механизма этого процесса.

Для построения модельного липидного би-слоя написан молекулярный конструктор и отобрано 8 пептидов для моделирования. Каждый пептид проходил через мембранный би-слой за счет силы, приложенной к концевому атому, а также к центру масс. Во всех вычислительных экспериментах основная система – фосфолипидный би-слой – оставалась на месте за счет силы, удерживающей ее за центр масс. Исследование пептидов различных последовательностей, моделирование прохождения каждого пептида через мембрану проводилось с различными постоянными скоростями: 0,1 Å/пс, 0,05 Å/пс, 0,01 Å/пс. С каждой скоростью проводилось по 8 реализаций вычислительного эксперимента для сбора значимой статистики. В результате модельных экспериментов нами была выявлена одна последовательность (EMEVVVLNID из пятого домена S1 белка *T. thermophilus*), силовая реакция протягивания которой через мембрану оказалась больше, чем у остальных.

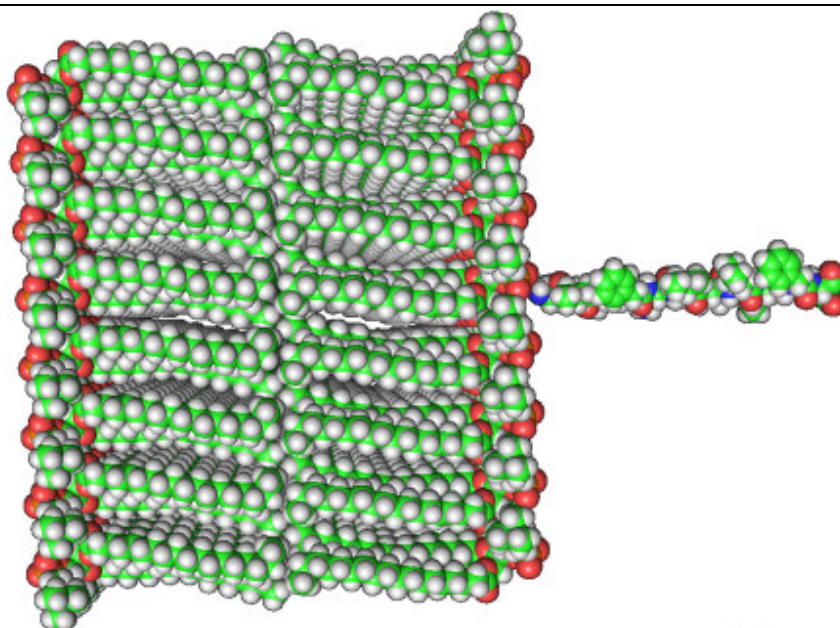


Рисунок 3. Фосфолипидный бислой $8 \times 8 \times 2 = 128$ молекул и пептид.

(ИБ РАН)

Создание базы данных неупорядоченных остатков и шаблонов в банке белковых структур

Создана новая библиотека неупорядоченных шаблонов и неупорядоченных остатков в банке белковых структур (PDB). Чтобы получить такие наборы данных, проведена кластеризация структур и получили группы белков с разными идентичностями и отмеченными неупорядоченными остатками. Разработана новая процедура поиска неупорядоченных шаблонов и создана новая версия библиотеки. Эта библиотека включает три набора шаблонов: уникальные шаблоны, шаблоны, состоящие из двух типов аминокислот и гомо-повторы. Используя эту базу данных, пользователь может: 1) находить гомологи в банке белковых структур; 2) провести статистический анализ неупорядоченных остатков в белковых структурах; 3) осуществить поиск неупорядоченных шаблонов и гомо-повторов; 4) осуществить поиск неупорядоченных участков в разных цепях одного и того же белка. Новая библиотека неупорядоченных шаблонов поможет повысить точность в предсказании того, будут ли аминокислотные остатки в данной области структурированы или неструктурированы. База данных доступна по адресу

http://bioproteom.protres.ru/cluster_pdb/ (рис.4).

DisResClusteredDB

HOME Patterns Searching results Selected Group Disordered residues 3D Statistics Downloads Help Contacts

What you can do in the DisResClusteredDB

- Find homologues in the whole Protein Data Bank.
- Make statistical analysis of unstructured amino acid residues in protein structures.
- Search for disordered patterns and homo-repeats.
- Search for disordered regions in different chains of the same protein.
- Download the clusters from our database.
- Observe 3D structure interactively using MView.

FIND HOMOLOGUES IN WHOLE PROTEIN DATA BANK

5%
25%
50%
75%
100%

...XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX... --- degree of similarity 5%
...-UUUUUUUUUUUUUUUU... --- degree of similarity 25%
...XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX... --- degree of similarity 50%
...-----UUUUUUUUUU... --- degree of similarity 75%
...XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX... --- your sequence
...-----UUUUUUUUUUUU... --- unstructured region

View 3D-structure interactively with MView

Search

PDB code: Search

Search the residue sequence by FASTA-template. Use '%' for any symbol.

text: Search FASTA sequence: Search

Рисунок 4. Общий вид базы данных.

(ИБ РАН)

Определение наиболее стабильной укладки пептидов из рибосомального белка S1, белка Vgl2p и A β пептида в β -слоях с помощью метода молекулярной динамики.

Теоретически, а затем и экспериментально показано, что пептиды VDSWNVLVAG (VESWNVLVAG) из белка глюкантрансферазы Vgl2p клеточной стенки дрожжей *S. cerevisiae*, IVRGVVVAID из белка S1 из *E. coli*, KLVFFAEDVG и IGLMVGGVV из A β -пептида способны образовывать амилоиды. Целью данной работы было определить наиболее стабильную упаковку этих пептидов в β -слоях. Для этого построены четыре типа β -слоёв, состоящие из восьми коротких пептидов и отличающихся ориентацией пептидов в слоях и слоёв относительно друг друга. Для определения наиболее устойчивой упаковки β -слоёв проведено их молекулярно-динамическое моделирование с использованием явной модели растворителя. Для каждого из четырёх типов β -слоёв рассмотрены два зарядовых состояния (pH3 и pH5). Мерой стабильности β -слоев выбрана доля вторичной структуры. β -слои,

в которых β -участки антипараллельны друг другу, оказались наиболее стабильными для пептидов VDSWNVLVAG(VESWNVLVAG) и IVRGVVVAID при pH 3 и pH 5. Используя эту упаковку, были сконструированы структуры кольцевых олигомеров, состоящих из пептидов VDSWNVLVAG, KLVFFAEDVG и IGLMVGGVV. Стабильность полученных олигомеров была также проверена методом молекулярной динамики. Обнаружено, что для кольцевого олигомера с аминокислотной последовательностью VDSWNVLVAG доля β -структуры после 3 нс моделирования незначительно уменьшилась (с 70,6% до 67,7%). Более того, в двух из четырех случаев наблюдалась некоторая деформация исходной кольцевой структуры. Для кольцевых олигомеров с аминокислотными последовательностями KLVFFAEDVG и IGLMVGGVV доля β -структуры после 6 нс моделирования остается неизменной, и значительной деформации исходной структуры не наблюдается (рис.4).

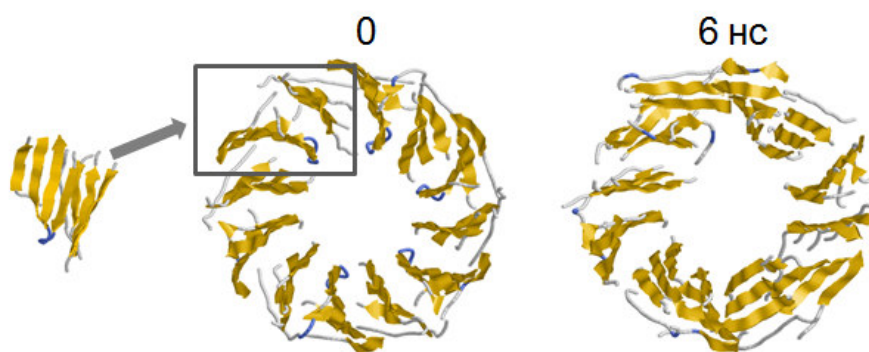


Рисунок 5. Структура кольцевого олигомера с аминокислотной последовательностью KLVFFAEDVG из A β -пептида до и после 6 нс моделирования.

(ИБ РАН)

VI.
Биологические
науки

61. Биофизика,

Теоретически показано, что при 0°C и температурах примерно до -30°C, зарождение льда в толще воды требует огромного времени и потому не может происходить ни в озерах, ни в организмах, а для зарождения льда необходима либо связывающая лед поверхность и температура примерно -5°C, либо испаряющая, и

<p>радиобиология, математические модели в биологии, биоинформатик а</p> <p>Тема: "Теоретические и эксперименталь ные исследования пространствен ной структуры белков и других макромолекул" (№ 0115-2019- 0005)</p>	<p>потому охлаждающаяся до $\approx -5^{\circ}\text{C}$ открытая поверхность, либо - даже при 0°C - поверхность, связывающая лед, и притом имеющая рифленую форму. Эти результаты позволяют совсем по-новому взглянуть на процесс образования льда, столь важный и для живой, и для неживой природы.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Белки-антифризы спасают многие организмы от гибели при минусовых температурах. Обычно это объясняется их способностью связывать лед и на несколько градусов снижать температуру замерзания воды. Однако наши теоретические и экспериментальные исследования показали, что спонтанное замерзание как чистой воды, так и воды с белком-антифризом происходит при значительно более низких, чем 0°C, температурах. Значит, замерзание организмов говорит о том, что в них есть некие поверхности, инициирующие образование льда, и именно действие этих поверхностей блокируется белками-антифризами, которые связываются с ними, предотвращая вызванное этими поверхностями замерзание. Эта гипотеза разительно отличается от существующих в литературе, но она подтверждается нашими экспериментами, в том числе <i>in vivo</i>, и объясняет совокупность фактов, сообщенных другими авторами.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Исследованы некоторые детали самоорганизации гибридных олигомерных белков. Показано, что при их ступенчатом сворачивании (сначала белок-носитель, потом пришитый целевой белок) взаимодействие происходит преимущественно внутри одного олигомера, а не между ними. Таким образом, показана возможность использования этих конструкций как инструмента для исследования самоорганизации олигомерных белков и амилоидогенных пептидов.</p> <p>(ИБ РАН)</p> <p>Исследование механизма функционирования молекулярных шаперонов является важным направлением молекулярной</p>
---	---

биологии и биомедицины вследствие их участия во многих клеточных процессах (таких как сворачивание, агрегация и внутриклеточный транспорт белков). Впервые показано, что диссоциация субстратного белка с поверхности шаперона GroEL при взаимодействии их комплекса с АТФ и ко-шапероном GroES происходит значительно быстрее ($t_{1/2} = 0.03$ сек) АТФ-азного цикла шаперона ($t_{1/2} \approx 10$ сек) и реакции расщепления АТФ ($t_{1/2} = 1$ сек). Полученные данные свидетельствуют о том, что диссоциация субстратного белка с поверхности GroEL происходит не в результате его АТФ-азной активности, а в результате связывания АТФ и GroES и последующих быстрых аллостерических перестроек его структуры в области субстрат-связывающих центров апикальных доменов, понижающих сродство GroEL к субстратному белку.

(ИБ РАН).

Большинство клеточных белков существуют в олигомерных формах и поэтому исследование механизма их сборки и стабилизации является одним из важных направлений молекулярной биологии и биофизики. Исследованы кинетические и равновесные процессы денатурации и ренатурации гексамерного Hfq из *Pseudomonas aeruginosa*. Для исследования этих процессов в широком интервале концентраций белка тирозин в 55-ом положении, находящийся в межсубъединичной области, был заменен на триптофан. Показано, что как равновесные, так и кинетические процессы разворачивания и сворачивания *in vitro* гексамерного белка Hfq(Y55W) носят стадийный характер и зависят от концентрации белка, что указывает на накопление как мономерных так и олигомерных (димеров и тримеров) промежуточных состояний.

(ИБ РАН).

Мягкое расщепление гиалуроновой кислоты имеет большое значение в косметологии и медицине, поскольку в ряде случаев ее использование приводит к нежелательным побочным эффектам.

Методом атомно-силовой микроскопии показано, что большие агрегаты (<600 нм) гиалуроновой кислоты из различных источников расщепляются гиалуронидазой из камчатского краба с образованием сетчатых филаментов, состоящих из мелких (<8 нм) агрегатов. Таким образом, установлено, что гомогенат гепатопанкреазы камчатского краба может быть использован как новый гиалуронидазный продукт при косметических осложнениях.

(ИБ РАН).

Завершены исследования влияния высокого давления (до 2000 атм) на стабильность структуры РНКазы А. Исследования выполнены на уникальном сканирующем микрокалориметре высокого давления. Показано, что давление не оказывает заметного влияния на кооперативность денатурационного перехода, но дестабилизирует структуру РНКазы и существенно снижает энтальпию её денатурации. Полученные результаты позволили оценить изменение парциального объёма, а также изменения коэффициентов изотермической сжимаемости и теплового расширения, сопровождающие денатурацию. Показано, что для адекватного описания поведения стабильности РНКазы А с ростом давления требуется учёт вторых производных скачка объёма по температуре и давлению. Предполагается, что гидратация дополнительной поверхности молекулы белка при денатурации вносит заметный вклад в инкременты объёма.

(ИБ РАН)

Проведен стереохимический анализ α -шпилек с новыми стандартными структурами в перетяжках и определены необходимые условия их образования. В шпильках α -спирали могут быть упакованы при различных торсионных углах Ω между их осями. Обнаружено, что углы Ω между осями упакованных α -спиралей, зависят от длины спиралей. Если две соседние по цепи α -спирали имеют приблизительно одинаковую и относительно большую длину, то чаще всего они образуют шпильку с углом $\Omega = 20^\circ$. Большинство спиральных пар, в которых одна спираль

длинная, а другая – короткая, образуют ортогональные ($\Omega = (-70^\circ) - (-90^\circ)$) или скошенные ($\Omega \sim -50^\circ$) упаковки. Показано, что каждый новый тип α -шпилек имеет определенное и свойственное только ему расположение вдоль полипептидной цепи ключевых гидрофобных, гидрофильных, пролиновых и глициновых остатков.

(ИБ РАН)

Предложен подход, позволяющий стабилизировать любой глобулярный белок. Суть подхода заключается в поиске “ослабленных” участков полипептидной цепи белка и их стабилизации введением дисульфидной связи. Поиск ослабленных участков осуществляется с помощью программ, предсказывающих нативно-развернутые участки в белках. Используя этот подход, мы смогли получить стабильные мутантные формы нескольких глобулярных белков, таких как Gao, GFP, рибосомный белок L1 и циркулярный пермутант апикального домена GroEL.

(ИБ РАН)

Сведения о выполнении количественных показателей индикаторов эффективности фундаментальных научных исследований, реализуемых Программой в 2020 году

Индикатор	Единица измерения	Фактическое исполнение
1	2	4
Количество публикаций в ведущих российских и международных журналах по результатам исследований, полученным в процессе реализации Программы*	штук	64
Количество публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (WEB of Science) и Scopus	штук	57
Доля исследователей в возрасте до 39 лет в общей численности исследователей	%	44
Число охраняемых объектов интеллектуальной собственности:		
зарегистрированных патентов в России	штук	1
зарегистрированных патентов за рубежом	штук	0
Количественные показатели научной продукции по результатам научных исследований и разработок		
Научные монографии	штук	1
Коллективные труды	штук	0
Научно-аналитические доклады	штук	0

Информация об издательской деятельности

	опубликовано в 2020 году						
	монографий	глав в монографиях	сборников	научно-методич. пособий	статей	тезисов	др.
на русском языке				1	7	27	
на иностранном языке		1			57	4	

Справочные сведения:

Общее число научных работников – 76 человек.

В 2020 году защищены 2 диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук:

Михайлина Алиса Олеговна «Регуляторные свойства бактериальных и архейных рибосомных белков L1 и L4» 03.01.03 - молекулярная биология ИТЭБ РАН

Нагибина Галина Сергеевна «Метод стабилизации структуры белков, основанный на определении и закреплении их ослабленных участков.» 03.01.03 Биофизика 21.10.20 ИТЭБ РАН

Научная работа сотрудников Института поддержана 4 грантами Российского научного фонда (4 научные группы), 16 грантами РФФИ.

В Институте была проведена Ежегодная научная конференция Института белка РАН 26 сентября 2020 г., Пушкино, Институт белка РАН

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

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

Совместная работа с НИИ Физико-химической биологии им. Н.А.Белозерского, МГУ.

Совместная работа с кафедрой вирусологии МГУ им. М.В.Ломоносова

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

Подписан договор №1/2019 о научно-техническом сотрудничестве с Государственным бюджетным учреждением «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента Здравоохранения г. Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ»)

А.В. Финкельштейн читает курс «Физика белка» на Биологическом факультете МГУ, на факультете биоинженерии и биоинформатики МГУ, и на Биотехнологическом факультете МГУ.

Сотрудничество со Сколковским институтом науки и технологий (Сколтех, Москва) по кинетике сворачивания белков.

Сотрудничество с Противочумным институтом «Микроб» (Саратов) по разработке вакцины против холеры.

Сотрудничество с Федеральным исследовательским центром биологических исследований РАН (Пущино) по медико-биологическим проблемам.

Сотрудничество с Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пущино) по медико-биологическим проблемам.

Сотрудничество с Институтом биоорганической химии РАН (Москва) по молекулярным шаперонам.

Информация о международном научном сотрудничестве:

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).

Сотрудничество с Фотонной фабрикой г. Цукуба (Япония) по исследованию структуры молекулярных шаперонов и их комплексов в растворе методом малоуглового рассеяния рентгеновских лучей.

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

Информация о пропаганде и популяризации научных знаний.

Пропагандировали и популяризировали: приняли участие в съемке программы "Наукоград". См. <https://youtu.be/q7wDFThB99w>

Патенты:

Получен патент на полезную модель и поданы две заявки: на изобретение и полезную модель.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ИНСТИТУТА БЕЛКА РАН ЗА 2020 Г.

1. O.M. Alekhina, I.M. Terenin, S.E. Dmitriev, K.S. Vassilenko (2020). Functional cyclization of eukaryotic mRNAs. *International journal of molecular sciences*, 21, 1677.
2. Anisimova AS, Meerson MB, Gerashchenko MV, Kulakovskiy IV, Dmitriev SE, Gladyshev VN. Multifaceted deregulation of gene expression and protein synthesis with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jul 7;117(27):15581-15590. doi: 10.1073/pnas.2001788117. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576685; PMCID: PMC7354943.
3. Artyukh RI, Kachalova GS, Yunusova AK, Fatkhullin BF, Atanasov BP, Perevyazova TA, Popov AN, Gabdulkhakov AG, Zheleznaya LA. The key role of E418 carboxyl group in the formation of Nt.BspD6I nickase active site: Structural and functional properties of Nt.BspD6I E418A mutant. *J Struct Biol*. 2020 Jun 1;210(3):107508. doi: 10.1016/j.jsb.2020.107508. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298813.
4. Ambrosini G, Vorontsov I, Penzar D, Groux R, Fornes O, Nikolaeva DD, Ballester B, Grau J, Grosse I, Makeev V, Kulakovskiy I, Bucher P. Insights gained from a comprehensive all-against-all transcription factor binding motif benchmarking study. *Genome Biol*. 2020 May 11;21(1):114. doi: 10.1186/s13059-020-01996-3.
5. Balobanov V., Lekontseva N., Mikhaylina A., Nikulin A. - Use of fluorescent nucleotides to map rna-binding sites on protein surface. - *Methods Mol Biol.*, 2020, 2113:251-262. doi: 10.1007/978-1-0716-0278-2_17.
6. Balobanov V., Chertkova R., Egorova A., Dolgikh D., Bychkova V., Kirpichnikov M. - The kinetics of amyloid fibril formation by de novo protein Albebetin and its mutant variants. - *Biomolecules*, 2020, 10(2):241. doi: 10.3390/biom10020241.
7. Bobylev AG, Yakupova EI, Bobyleva LG, Galzitskaya OV, Nikulin AD, Shumeyko SA, Yurshenas DA, Vikhlyantsev IM. Changes in Titin Structure during Its Aggregation. *Mol Biol (Mosk)*. 2020 54(4):643-652. doi: 10.31857/S0026898420040047.
8. Budkina KS, Zlobin NE, Kononova SV, Ovchinnikov LP, Babakov AV. Cold Shock Domain Proteins: Structure and Interaction with Nucleic Acids. *Biochemistry (Mosc)*. 2020 Jan;85(Suppl 1):S1-S19. doi: 10.1134/S0006297920140011. PMID: 32087051.
9. Burakov AV, Nadezhdina ES. Centering and Shifting of Centrosomes in Cells. *Cells*. 2020 9(6):1351. doi: 10.3390/cells9061351. PMID: 32485978; PMCID: PMC7348834.

10. Gabdulkhakov A, Mitroshin I, Garber M. Structure of the ribosomal P stalk base in archaean *Methanococcus jannaschii*. *J Struct Biol*. 2020 Sep 1;211(3):107559. doi: 10.1016/j.jsb.2020.107559. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653645.
11. Galzitskaya OV. Oligomers Are Promising Targets for Drug Development in the Treatment of Proteinopathies. *Front Mol Neurosci*. 2020, 12:319. doi: 10.3389/fnmol.2019.00319. PMID: 32076398. ISSN: 1662-5099. WOS:000515677100001.
12. Chirgadze YN, Ivanov VV. Zn-CysHis Protein Factor Families: Role of Electrostatic Interaction of Zn-Domains in Factor Functions *Mol Biol (Mosk)*. 2020 Mar-Apr;54(2):179-186. doi: 10.31857/S0026898420020032.PMID: 32392187
13. Chirgadze YN, Ivanov VV. J Binding of Cys2His2 transcription factors with operator DNA: functional role of linkers between Zn-fingers *Biomol Struct Dyn*. 2020 Aug;38(12):3736-3742. doi: 10.1080/07391102.2019.1659857
14. Dayal AA, Medvedeva NV, Nekrasova TM, Duhalin SD, Surin AK, Minin AA. Desmin Interacts Directly with Mitochondria. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 30;21(21):8122. doi: 10.3390/ijms21218122. PMID: 33143195; PMCID: PMC7663591.
15. Efimov AV. J Handedness of structural units depends on their mutual arrangement in protein structure *Biomol Struct Dyn*. 2020 Feb;38(2):604-608. doi: 10.1080/07391102.2019.1580220. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30776980
16. Esteban L.A., Lonishin L.R., Bobrovskiy D.M., Leleytner G., Bogatyreva N.S., Kondrashov F.A., Ivankov D.N. - HypercubeME: two hundred million combinatorially complete datasets from a single experiment. - *Bioinformatics*, 2020, 36(6), 1960–1962, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz841>.
17. Fakhranurova L., Balobanov V., Ryabova N., Glukhov A., Ilyina N., Markelova N., Marchenkov V., Katina N. - The presence of cross- β -structure as a key determinant of carbonic anhydrase amyloid fibrils cytotoxicity. - *Biochem Biophys Res Commun.*, 2020, 524(2):453-458. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.01.113
18. Finkelstein A.V. - Some peculiarities of water freezing at small sub-zero temperatures. *ArXiv*, 2020, arXiv:2008.13682. <http://arxiv.org/abs/2008.13682>
19. Ksenia A. Glukhova, Vladislav G. Klyashtorny, Vladimir N. Uversky and Bogdan S. Melnik. Natural container for drug storage and delivery: chimeric GFP with embedded

- xenogenic peptide. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2020
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1771423>. Q4, IF 3.31
20. Glyakina A.V., Surin A.K, Grishin S.Yu., Selivanova O.M., Suvorina M.Yu., Bobyleva L.G., Vikhlyantsev I.M., Galzitskaya O.V. New Model for Stacking Monomers in Filamentous Actin from Skeletal Muscles of *Oryctolagus cuniculus*. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(21): 8319. doi: 10.3390/ijms21218319. PMCID: PMC7664232. ISSN: 1422-0067. WOS:000588996300001.
 21. Glyakina A.V., Galzitskaya O.V. Bioinformatics Analysis of Actin Molecules: Why Quantity Does Not Translate Into Quality? *Front. Genet.*, 2020, 11: 617763 doi: 10.3389/fgene.2020.617763.
 22. Glyakina A.V., Galzitskaya O.V. How Quickly Do Proteins Fold and Unfold, and What Structural Parameters Correlate with These Values? *Biomolecules*. 2020, 10(2): 197. doi: 10.3390/biom10020197. PMCID: PMC7072309. ISSN: 2218-273X. WOS:000522138500174.
 23. Golubev A, Fatkhullin B, Khusainov I, Jenner L, Gabdulkhakov A, Validov S, Yusupova G, Yusupov M, Usachev K. Cryo-EM structure of the ribosome functional complex of the human pathogen *Staphylococcus aureus* at 3.2 Å resolution. *FEBS Lett*. 2020 Nov;594(21):3551-3567. doi: 10.1002/1873-3468.13915. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32852796.
 24. Grishin S.Y., Dzhus U.F., Selivanova O.M., Balobanov V.A., Surin A.K., Galzitskaya O.V. - Comparative analysis of aggregation of *Thermus thermophilus* ribosomal protein bS1 and its stable fragment. - *Biochemistry (Mosc)*, 2020. 85(3):344-354. doi: 10.1134/S0006297920030104
 25. Grishin SY, Deryusheva EI, Machulin AV, Selivanova OM, Glyakina AV, Gorbunova EY, Mustaeva LG, Azev VN, Rekstina VV, Kalebina TS, Surin AK, Galzitskaya OV. Amyloidogenic Propensities of Ribosomal S1 Proteins: Bioinformatics Screening and Ex-perimental Checking. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(15):5199. doi: 10.3390/ijms21155199. PMID: 32707977. ISSN: 1422-0067. WOS:000559050300001.
 26. Ivankov D.N., Finkelstein A.V. - Solution of the Levinthal's paradox and a physical theory of protein folding times. – *Biomolecules*, 2020, 10(2), E250. doi: 10.3390/biom10020250.

27. Kanapina A.S., Marchenkov V.V., Surin A.K., Ivashina T.V. - Mass spectrometric analysis of acidic exo-oligosaccharides of root nodule bacterium *Rhizobium leguminosarum* bv. *viciae* VF39, *Microbiol. (Russian Fed)*. 89 (2020) 520–531. <https://doi.org/10.1134/S0026261720050112>.
28. Kargatov AM, Efimov AV. *J Biomol Struct Dyn*. Left-handed $\beta\alpha\beta$ -units: frequency of occurrence and arrangement in protein structure 2020 Mar;38(4):1230-1233. doi: 10.1080/07391102.2019.1591306. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30938660
29. Khusainov I, Fatkhullin B, Pellegrino S, Bikhmullin A, Liu WT, Gabdulkhakov A, Shebel AA, Golubev A, Zeyer D, Trachtmann N, Sprenger GA, Validov S, Usachev K, Yusupova G, Yusupov M. Mechanism of ribosome shutdown by RsfS in *Staphylococcus aureus* revealed by integrative structural biology approach. *Nat Commun*. 2020 Apr 3;11(1):1656. doi: 10.1038/s41467-020-15517-0. PMID: 32245971; PMCID: PMC7125091.
30. Kretov DA, Mordovkina DA, Eliseeva IA, Lyabin DN, Polyakov DN, Joshi V, Desforges B, Hamon L, Lavrik OI, Pastré D, Curmi PA, Ovchinnikov LP. Inhibition of Transcription Induces Phosphorylation of YB-1 at Ser102 and Its Accumulation in the Nucleus. *Cells*. 2020 Dec 31;9(1):104. doi: 10.3390/cells9010104. PMID: 31906126; PMCID: PMC7016903.
31. Kurpe SR, Grishin SY, Surin AK, Selivanova OM, Fadeev RS, Dzhus UF, Gorbunova EY, Mustaeva LG, Azev VN, Galzitskaya OV. Antimicrobial and Amyloidogenic Activity of Peptides Synthesized on the Basis of the Ribosomal S1 Protein from *Thermus thermophilus*. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(17):6382. doi: 10.3390/ijms21176382. PMID: 32887478. ISSN: 1422-0067. WOS:000570429200001.
32. Kurpe S.R., Grishin S.Yu., Surin A.K., Panfilov A.V., Slizen M.V., Chowdhury S.D., Galzitskaya O.V. Antimicrobial and Amyloidogenic Activity of Peptides. Can Antimicrobial Peptides Be Used Against SARS-CoV-2? *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 21, 9552. <https://doi.org/10.3390/ijms21249552> (2020 г.)
33. Lekontseva N., Mikhailina A., Fando M., Kravchenko O., Balobanov V., Tishchenko S., Nikulin A. - Crystal structures and RNA-binding properties of Lsm proteins from archaea *Sulfolobus acidocaldarius* and *Methanococcus vanniellii*: Similarity and difference of the U-binding mode. - *Biochimie*, 2020, 175:1-12. doi: 10.1016/j.biochi.2020.05.001

34. Lobanov MY, Likhachev IV, Galzitskaya OV. Disordered Residues and Patterns in the Protein Data Bank. *Molecules*. 2020, 25(7):1522. doi: 10.3390/molecules25071522. PMID: 32230759. ISSN: 1420-3049. WOS:000531833400047.
35. Lyabin DN, Eliseeva IA, Smolin EA, Doronin AN, Budkina KS, Kulakovskiy IV, Ovchinnikov LP. YB-3 substitutes YB-1 in global mRNA binding. *RNA Biol*. 2020 Apr;17(4):487-499. doi: 10.1080/15476286.2019.1710050
36. Lyabin DN, Smolin EA, Budkina KS, Eliseeva IA, Ovchinnikov LP. Towards the mechanism(s) of YB-3 synthesis regulation by YB-1. *RNA Biol*. 2020 Dec 6. doi: 10.1080/15476286.2020.1859243. Epub ahead of print.
37. Majorina M.A., Balobanov V.A., Uversky V.N., Melnik B.S. - Loops linking secondary structure elements affect the stability of the molten globule intermediate state of apomyoglobin. - *FEBS Lett.*, 2020 , 594(20):3293-3304. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13905>.
38. Marchenkov V., Gorokhovatsky A., Marchenko N., Ivashina T., Semisotnov G. - Back to GroEL-assisted protein folding: GroES binding-induced displacement of denatured proteins from groel to bulk solution. - *Biomolecules*. 10 (2020) 162. <https://doi.org/10.3390/biom10010162>
39. Martins PM, Navarro S, Silva A, Pinto MF, Sárkány Z, Figueiredo F, Pereira PJB, Pinheiro F, Bednarikova Z, Burdukiewicz M, Galzitskaya OV, Gazova Z, Gomes CM, Pastore A, Serpell LC, Skrabana R, Smirnovas V, Ziaunys M, Otzen DE, Ventura S, Macedo-Ribeiro S. MIRRAGGE - Minimum Information Required for Reproducible AGGregation Experiments. *Front Mol Neurosci* 2020 13: 582488. DOI: 10.3389/fnmol.2020.582488
40. Mordovkina D, Lyabin DN, Smolin EA, Sogorina EM, Ovchinnikov LP, Eliseeva I. Y-Box Binding Proteins in mRNP Assembly, Translation, and Stability Control. *Biomolecules*. 2020 Apr 11;10(4):591. doi: 10.3390/biom10040591
41. Galina S. Nagibina, Ksenia A. Glukhova, Vladimir N. Uversky, Tatiana N. Melnik, and Bogdan S. Melnik. Intrinsic Disorder-Based Design of Stable Globular Proteins. *Biomolecules* 2020, 10(1), 64; <https://doi.org/10.3390/biom10010064>. Q1, IF 4.694
42. Nagibina G.S., Marchenkov V.V., Glukhova K.A., Melnik T.N., Melnik B.S. Verification of the approach to the creation of stable forms of proteins based on the prediction of the

- intrinsic disorder regions, on the example of ribosomal proteins L1. *Biochemistry (Moscow)*, 2020, 85(1), 90-98
43. Nass K, Redecke L, Perbandt M, Yefanov O, Klinge M, Koopmann R, Stellato F, Gabdulkhakov A, Schönherr R, Rehders D, Lahey-Rudolph JM, Aquila A, Barty A, Basu S, Doak RB, Duden R, Frank M, Fromme R, Kassemeyer S, Katona G, Kirian R, Liu H, Majoul I, Martin-Garcia JM, Messerschmidt M, Shoeman RL, Weierstall U, Westenhoff S, White TA, Williams GJ, Yoon CH, Zatsepin N, Fromme P, Duszhenko M, Chapman HN, Betzel C. In cellulo crystallization of *Trypanosoma brucei* IMP dehydrogenase enables the identification of genuine co-factors. *Nat Commun.* 2020 Jan 30;11(1):620. doi: 10.1038/s41467-020-14484-w. PMID: 32001697; PMCID: PMC6992785.
44. Parshina, E.A., Eroshkin, F.M., Orlov, E.E., Gyoeva, F.K., Shokhina, A.G., Staroverov, D.V., Belousov, V.V., Zhigalova, N.A., Prokhortchouk, E.B., Zaraisky, A.G., and Martynova, N.Y. (2020) Cytoskeletal Protein Zyxin Inhibits the Activity of Genes Responsible for Embryonic Stem Cell Status. *Cell Reports*, v. 33, issue 7, 108396 DOI: [10.1016/j.celrep.2020.108396](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108396)
45. Ponomareva T., Sliadovskii D., Timchenko M., Molchanov M., Timchenko A., Sogorin E. - The effect of hepatopancreas homogenate of the Red king crab on HA-based filler. - *PeerJ*. 2020 (2020) e8579. <https://doi.org/10.7717/peerj.8579>
46. Pyatibratov MG, Syutkin AS, Quax TEF, Melnik TN, Papke RT, Gogarten JP, Kireev II, Surin AK, Beznosov SN, Galeva AV, Fedorov OV. Interaction of two strongly divergent archaeellins stabilizes the structure of the *Halorubrum archaeellum*. *Microbiologyopen*. 2020 Jul;9(7):e1047. doi: 10.1002/mbo3.1047
47. Ramilowski JA, Yip CW, Agrawal S, Chang JC, Ciani Y, Kulakovskiy IV, Mendez M, Ooi JLC, Ouyang JF, Parkinson N, Petri A, Roos L, Severin J, Yasuzawa K, Abugessaisa I, Akalin A, Antonov IV, Arner E, Bonetti A, Bono H, Borsari B, Brombacher F, Cameron CJ, Cannistraci CV, Cardenas R, Cardon M, Chang H, Dostie J, Ducoi L, Favorov A, Fort A, Garrido D, Gil N, Gimenez J, Guler R, Handoko L, Harshbarger J, Hasegawa A, Hasegawa Y, Hashimoto K, Hayatsu N, Heutink P, Hirose T, Imada EL, Itoh M, Kaczkowski B, Kanhere A, Kawabata E, Kawaji H, Kawashima T, Kelly ST, Kojima M, Kondo N, Koseki H, Kouno T, Kratz A, Kurowska-Stolarska M, Kwon ATJ, Leek J, Lennartsson A, Lizio M, López-Redondo F, Luginbühl J, Maeda S, Makeev VJ, Marchionni L, Medvedeva YA, Minoda A, Müller F, Muñoz-Aguirre M, Murata M, Nishiyori H, Nitta KR, Noguchi S, Noro Y, Nurtdinov R, Okazaki Y, Orlando V,

- Paquette D, Parr CJC, Rackham OJL, Rizzu P, Sánchez Martínez DF, Sandelin A, Sanjana P, Semple CAM, Shibayama Y, Sivaraman DM, Suzuki T, Szumowski SC, Tagami M, Taylor MS, Terao C, Thodberg M, Thongjuea S, Tripathi V, Ulitsky I, Verardo R, Vorontsov IE, Yamamoto C, Young RS, Baillie JK, Forrest ARR, Guigó R, Hoffman MM, Hon CC, Kasukawa T, Kauppinen S, Kere J, Lenhard B, Schneider C, Suzuki H, Yagi K, de Hoon MJL, Shin JW, Carninci P. Functional annotation of human long noncoding RNAs via molecular phenotyping. *Genome Res.* 2020 Jul;30(7):1060-1072. doi: 10.1101/gr.254219.119. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32718982; PMCID: PMC7397864.
48. Revtovich S, Morozova E, Kulikova V, Koval V, Anufrieva N, Nikulin A, Demidkina T. Sulfoxides of sulfur-containing amino acids are suicide substrates of *Citrobacter freundii* methionine γ -lyase. Structural bases of the enzyme inactivation. *Biochimie.* 2020 Jan;168:190-197. doi: 10.1016/j.biochi.2019.11.004. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31711941.
49. Selivanova OM, Galzitskaya OV. Structural and Functional Peculiarities of α -Crystallin. *Biology (Basel)* 2020, 9(4): 85. doi: 10.3390/biology9040085. PMCID: PMC7235859. ISSN: 2079-7737. WOS:000533889200021.
50. Sethi S, Vorontsov IE, Kulakovskiy IV, Greenaway S, Williams J, Makeev VJ, Brown SDM, Simon MM, Mallon AM. A holistic view of mouse enhancer architectures reveals analogous pleiotropic effects and correlation with human disease. *BMC Genomics.* 2020 Nov 2;21(1):754. doi: 10.1186/s12864-020-07109-5. PMID: 33138777; PMCID: PMC7607678.
51. Shomron O, Hirschberg K, Burakov A, Kamentseva R, Kornilova E, Nadezhdina E, Brodsky I. Positioning of ER exit sites around the Golgi depends on BicaudalD2 and Rab6 activity. *Traffic.* 2020 Dec 12. doi: 10.1111/tra.12774. Epub ahead of print. PMID: 33314495
52. Skorynina A.V., Pilgrimova E.G., Kazantseva O.A., Kulyabin V.A., Baicher S.D. Ryabova N.A., Shadrin A.M. - Bacillus-infecting bacteriophage Izhevsk harbors thermostable endolysin with broad range specificity. - *PLoS One.* 15 (2020) e0242657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242657>
53. Slizen MV, Galzitskaya OV. Comparative Analysis of Proteomes of a Number of Nosocomial Pathogens by KEGG Modules and KEGG Pathways. *Int J Mol Sci.* 2020,

- 21(21):7839. doi: 10.3390/ijms21217839. PMID: 33105850. ISSN: 1422-0067. WOS:000588906000001.
54. Sobolev E, Zolotarev S, Giewekemeyer K, Bielecki J, Okamoto K, Reddy HKN., Andreasson J, Ayyer K, Barak I, Bari S, Barty A, Bean R, Bobkov S, Chapman HN, Chojnowski G, Daurer BJ, Dorner K, Ekeberg T, Fluckiger L, Galzitskaya O, Gelisio L, Hauf S, Hogue BG, Horke DA, Hosseinizadeh A, Ilyin V, Jung C, Kim C, Kim Y, Kirian RA, Kirkwood H, Kulyk O, Kupper J, Letrun R, Loh ND, Lorenzen K, Messerschmidt M, Muhlig K, Ourmazd A, Raab N, Rode AV, Rose M, Round A, Sato T, Schubert R, Schwander P, Sellberg JA, Sikorski M, Silenzi A, Song CY, Spence JCH, Stern S, Sztuk-Dambietz J, Teslyuk A, Timneanu N, Trebbin M, Utrecht C, Weinhausen B, Williams GJ, Xavier PL, Xu C, Vartanyants IA, Lamzin VS, Mancuso A, Maia FRNC. Megahertz single-particle imaging at the European XFEL. *Communications physics*. 2020, 3(1):97. DOI: 10.1038/s42005-020-0362-y. ISSN: 2399-3650. WOS:000553489000001.
55. Surin AK, Grishin SYu, Galzitskaya OV. Determination of amyloid core regions of insulin analogues fibrils. *Prion*. 2020, 14(1): 149–162. doi: 10.1080/19336896.2020.1776062. PMID: PMC7518739. ISSN: 1933-6896. WOS:000544413000001.
56. Tikhonov DA, Kulikova LI, Efimov AV. Relationship between the Interhelical Packing Angles and the Length of α -Helices in Proteins *Mol Biol (Mosk)*. 2020 Mar-Apr;54(2):333-340. doi: 10.31857/S0026898420020159. PMID: 32392204
57. Usachev K.S., Fatkhullin B.F., Klochkova E.A., Miftakhov A.K., Golubev A.A., Bikmullin A.G., Nurullina L.I., Garaeva N.S., Islamov D.R., Gabdulkhakov A.G., Lekontseva N.V., Tishchenko S.V., Balobanov V.A., Khusainov I.S., Yusupov M.M., Validov S.Z. - Dimerization of long hibernation promoting factor from *Staphylococcus aureus*: Structural analysis and biochemical characterization. - *J. Struct. Biol.*, 2020, 209(1):107408. doi: 10.1016/j.jsb.2019.107408
58. А. Г. Бобылёв, Э. И. Якупова, Л. Г. Бобылёва, О. В. Галзитская, А. Д. Никулин, С. А. Шумейко, Д. А. Юршенас, И. М. Вихлянцев Изменения структуры титина при его агрегации. *Молекулярная биология*. 2020 54(4):643-652.
59. Гришин С.Ю., Джус У.Ф., Селиванова О.М., Балобанов В.А., Сурин А.К., Галзитская О.В. Сравнительный анализ агрегации рибосомного белка bS1 и его стабильного фрагмента из *thermus thermophilus*. *Биохимия* 85, 3, 399-411 Перевод: doi: 10.1134/S0006297920030104. PMID: 32564739. ISSN: 0006-2979. WOS:000520960600010

60. Дерюшева ЕИ, Мачулин АВ, Селиванова ОМ, Гришин СЮ, Глякина АВ, Сурин АК, Галзитская ОВ. Изучение фибриллообразования амилоидогенных участков рибосомных белков S1. Доклады Международной конференции "Математическая биология и биоинформатика". Под ред. В.Д. Лахно. Пущино: ИМПБ РАН. 2020, том 8, статья № е13. doi: 10.17537/icmbb20.19. ISSN: 2618-9305.
61. Курпе СР, Гришин СЮ, Селиванова ОМ, Сурин АК, Галзитская ОВ. Антибактериальные эффекты пептидов, синтезированных на основе последовательности рибосомного белка S1 из *Thermus Thermophilus*. Актуальная биотехнология. 2020, 3(34):372-376. ISSN 2304-4691
62. Канапина А.Ш., Марченков В.В., Сурин А.К., Ивашина Т.В. - Масс-спектрометрический анализ кислых экзолигосахаридов клубеньковых бактерий *Rhizobium leguminosarum* bv. *viciae* VF39. - Микробиология. 89 (2020) 522–534. <https://doi.org/10.31857/S0026365620050110>
63. П.А. Сахаров, Е.А. Согорин, С.Ч. Агаларов, В.А. Колб (2020). Модификация 5'-конца лидерной последовательности мРНК приводит к изменению набора факторов, требуемых для инициации трансляции. *Молекулярная биология*, 54, 480-486, doi 10.31857/S0026898420030143
64. Финкельштейн А.В. - "Физика белка". - Озвученный электронный курс лекций. 2020. <https://yadi.sk/d/hBOaPER4bNX4mw>

Главы в сборниках и монографиях. Книги.

1. Galina S. Nagibina, Tatiana N. Melnik, Ksenia A. Glukhova, Vladimir N. Uversky, and Bogdan S. Melnik. Intrinsic Disorder-Based Design of Stable Globular Proteins // Book, Series: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2020, V.174 Dancing Protein Clouds: Intrinsically Disordered Proteins in Health and Disease, Part B, Chapter IV, 157-186. Academic Press, 19 august 2020, 402p. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.05.005>.

Методическое пособие:

Финкельштейн А.В. - "Физика белка". - Озвученный электронный курс лекций. 2020. <https://yadi.sk/d/hBOaPER4bNX4mw>.