



Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

ЗИМНЯЯ МОЛОДЕЖНАЯ ШКОЛА ПИЯФ

ПО БИОФИЗИКЕ

И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

**Сборник тезисов
приглашенных
лекторов школы**

24-29 февраля
2020

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт»

XXI Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии

24 – 29 февраля 2020 г.

Научная программа

том 1

Репино – 2020

В данном выпуске представлены материалы XXI Зимней молодежной школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии. Том 1. Научная программа. Том 2 (электронный). Тезисы докладов Молодежной Конференции, состав участников Школы.

Организатор: НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ

Научный руководитель Школы: Ковальчук М.В.

Программный комитет:

Сопредседатели:

Саранцева С.В, д.б.н.

Конева А.Л., к.ф-м.н.

Василов Р.Г. д.б.н.

Демин В.А. к.ф.-м.н.

Еремин И.И. к.мед.н.

Кириллов С.В. д.б.н.

Конев А.Ю. к.б.н.

Лебедев Д.В. к.ф.-м.н.

Максимов В.И. к.тех.н

Патрушев М.В. к.б.н.

Полесскова Е.В. к.б.н.

Пчелина С.Н. д.б.н.

Санду Р.А. д.х.н.

Трашков А.П. к.мед.н.

Шабалин К.А. к.ф.-м.н.

Яненко А.С. д.б.н.

Организационный комитет:

Председатель Конева А.Л.

Заместитель председателя Полесскова Е.В.

Виноградова Д.С.

Доронин М.В.

Иванова Т.А.

Касацкий П.С.

Лапина И.М.

Никитина Н.В.

Орлова Е.А.

Потапова Т.А.

Рычков Г.Н.

Толичева О.А.

Швецова С.В.

Шуленина О.В.

Якимов А.П.

При поддержке:

Благотворительного фонда им. В.Н. Фомичева

SkyGen ООО «Компания Хеликон»

Компания MILLAB ООО «Снипттех»

Merck ООО «Диаэм»

АО «Ритверц»

Сборник подготовили: Конева А.Л., Лапина И.М., Полесскова Е.В.,

Толичева О.А., Шуленина О.В.

Обложка: Полесскова О.В.

Примечание: материалы напечатаны в авторской редакции.

© НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, 2020

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Рад приветствовать участников и гостей XXI Зимней молодежной Школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии в Репино - одном из красивейших мест на побережье Финского залива.

Своим нынешнем именем курорт (бывшая финно-русская деревня Куоккала) обязан выдающемуся русскому живописцу Илье Репину, прожившему здесь, в усадьбе «Пенаты», последние 30 лет своей жизни. Репино стало излюбленным местом работы и отдыха отечественной творческой и научной элиты. С именами Максима Горького, Владимира Маяковского, Сергея Есенина, Александра Куприна, Ивана Бунина, Корнея Чуковского, Федора Шаляпина, Владимира Бехтерева, Ивана Павлова неразрывно связана история этого уютного и живописного места.

Репино – пригород Санкт-Петербурга, поэтому вам открывается прекрасная возможность побывать в Северной столице, насладиться величием памятников архитектуры, посетить лучшие музеи, наконец, просто совершить увлекательную прогулку по городу на Неве.

Программа Школы включает в себя лекции ведущих ученых, круглые столы и молодежную конференцию, состоящую из докладов и стендовых сессий.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» как головная площадка, Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, ГосНИИгенетика и другие организации Курчатовского института обладают уникальным научным потенциалом в области биофизики и молекулярной биологии. Во многом, залогом развития этих научных направлений станет успешная реализация двух федеральных научно-технических программ, которым был дан старт Указами Президента Российской Федерации: развития генетических технологий и развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры. Курчатовский институт является головной научной организацией этих масштабных долгосрочных программ. Амбициозные задачи в области молекулярной биологии и генетики предстоит решить организованному в 2019 году Курчатовскому геномному центру, в котором ПИЯФ является ключевым участником консорциума.

Зимние школы ПИЯФ имеют многолетние традиции. Все эти годы отличительными особенностями Школы являлись высокий уровень приглашаемых лекторов, созидательная и творческая атмосфера, возможность неформального общения, поэтому уверен, что и в этот раз совместная работа участников будет способствовать получению новых знаний, расширению контактов и плодотворной деятельности на благо российской науки.

Приглашаю к сотрудничеству и желаю всем участникам, гостям Школы благополучия, новых свершений и реализации самых амбициозных проектов!

Научный руководитель Школы,
президент НИЦ «Курчатовский институт»
М.В. Ковальчук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ ШКОЛЫ

Ковальчук Михаил Валентинович



Михаил Валентинович Ковальчук родился 21 сентября 1946 года в Ленинграде.

Выпускник физического факультета Ленинградского государственного университета (1970), доктор физико-математических наук (1988), профессор (1998), член-корреспондент РАН (2000).

С 1998 по 2013 год – директор Института кристаллографии имени А.В. Шубникова РАН. В 2005 – 2010 гг. – директор Российского научного центра «Курчатовский институт». В 2010 – 2015 гг. – основатель и первый директор Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», с 2015 года – его президент.

Исследования М.В. Ковальчука заложили основу принципиально нового метода изучения структуры вещества, основанного на сочетании возможностей рентгеновской дифракции и спектроскопии – метода стоячих рентгеновских волн, имеющего важное практическое значение для исследования наносистем. М.В. Ковальчук – ведущий ученый в области рентгеновской физики, кристаллографии и нанодиагностики, один из идеологов и организаторов развития нанотехнологий в России.

В 1999 году М.В. Ковальчук назначен директором Курчатовского центра синхротронных исследований. Под его руководством введен в эксплуатацию первый и единственный в России специализированный Курчатовский источник синхротронного излучения и создано новое поколение прецизионного рентгеновского оборудования мирового класса. Работы М.В. Ковальчука с использованием синхротронного излучения послужили фундаментом для превращения рентгеновских методов в инструмент для изучения структуры поверхности, тонких слоев и определения положения отдельных атомов.

Междисциплинарные исследования, начатые М.В. Ковальчуком в Институте кристаллографии РАН и продолженные в Курчатовском институте, вышли на новый уровень с развитием принципиально нового научного направления – конвергенции нано-, био-, инфо-, когнитивных и социогуманитарных (НБИКС) наук и природоподобных технологий. М.В. Ковальчук сформировал стратегию развития в России этого нового прорывного направления и создал в 2009 году не имеющий мировых аналогов

Курчатовский НБИКС-центр, где под его научным руководством развиваются исследования, направленные на конвергенцию современных технологий с «конструкциями» живой природы.

По инициативе и при непосредственном участии М.В. Ковальчука в Курчатовском институте была сформирована научная программа, ориентированная, прежде всего, на проведение междисциплинарных научных исследований на крупных исследовательских комплексах (мегаустановках). Реализация этой программы позволила развернуть на качественно новом уровне работы практически по всем направлениям современной науки: от энергетики, конвергентных технологий и физики элементарных частиц до высокотехнологичной медицины, биологии и информационных технологий.

М.В. Ковальчук – член президиума Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию, член президиума Экспертного совета при Правительстве Российской Федерации, член Экспертного совета при Председателе Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации, научный руководитель Военного инновационного технополиса «ЭРА» Минобороны России.

Также Михаил Валентинович является научным руководителем Института нано-, био-, информационных и когнитивных технологий МФТИ, заведующим кафедрой оптики, спектроскопии и физики наносистем физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, деканом физического факультета и заведующим кафедрой нейтронной и синхротронной физики СПбГУ, председателем Наблюдательного совета СПбПУ, главным редактором научных журналов «Кристаллография» и «Российские нанотехнологии», председателем Национального комитета кристаллографов России.

Автор и ведущий научно-популярной телепрограммы «Картина мира с Михаилом Ковальчуком».

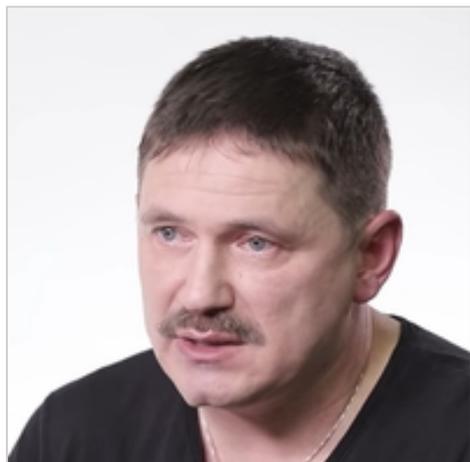
Государственные награды и премии:

- полный кавалер ордена "За заслуги перед Отечеством": IV степени (2006), III степени (2011), II степени (2016) и I степени (2018);
- лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники за 2006 год;
- лауреат премии имени Е.С. Федорова Президиума РАН за 2009 год;
- лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования (2012).

ЛЕКТОРЫ

Алиев

Рамиз Автандилович



Алиев Рамиз Автандилович – к.х.н., заведующий лабораторией Радионуклидов и радиофармпрепаратов КК НБИКС-пт НИЦ «Курчатовский институт». Круг научных интересов: производство медицинских радионуклидов, методы разделения радионуклидов, измерение радиоактивности, радиоактивность окружающей среды и

радиоэкология. Автор примерно 30 статей в научных журналах, а также патентов, учебников и научно-популярных публикаций.

Новые подходы к созданию радиофармпрепаратов направленного действия

Алиев Р.А.

КК НБИКС-пт НИЦ «Курчатовский институт»

Под ядерной медициной обычно понимают введение в организм препаратов, содержащих радионуклид. Первым успешно примененным препаратом для терапии рака стал ^{131}I в виде йодида (1949), но он же и остался одним из немногих, использующих радионуклид в простой химической форме. Современные радиофармпрепараты, как правило, представляют собой биомолекулу (пептид, фрагмент белка, антитело) или конъюгат (несколько биомолекул, объединенных общей платформой), содержащий в составе радионуклид. При этом за направленную доставку отвечает сама биомолекула, а радионуклид играет роль метки (диагностика) или поражающего фактора (терапия). Успешное применение препарата возможно лишь благодаря эффективной комбинации ядерных свойств радионуклида (период полураспада, тип и энергия излучения), химических свойств радиоактивного элемента и особенностей поведения биомолекулы в организме. Использование радионуклидов, испускающих частицы с коротким пробегом в сочетании с новыми типами векторов позволяет перевести ядерную медицину на субклеточный уровень. Для этого предполагается применять новые классы радионуклидов: альфа-излучатели и Оже-эмиттеры. Применение препаратов, сочетающих молекулярную визуализацию с терапией, дает возможность сделать ядерную медицину персонализированной. Применение новых подходов к синтезу РФП, таких как претаргетинг, снимает ограничения, связанные с периодом полураспада радионуклида.



Бурьяненко Иван Владимирович

Инженер – спектрометрист АО «РИТВЕРЦ», Санкт-Петербург

МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ИСТОЧНИКОВ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОБЛАСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бурьяненко И.В., Rogozev A.B., Titov Э.А., Тычинкин Ю.А., Беспокоев А.А.

info@ritverc.com

Качество измерений в Ядерной медицине - это не только здоровье пациентов, но и здоровье медицинского персонала и качество медицины в целом. Задача метрологии - обеспечить получение результатов измерений, пригодных для принятия управляющих решений, их сопоставимость на уровне требуемой точности и признание заинтересованными сторонами в соответствии с приказом Минздравсоцразвития № 81н от 21.02.2014 «Об утверждении Перечня измерений, относящихся к сфере государственного регулирования». Метрология в медицине – жизненно необходима в прямом смысле слова.

В ядерной медицине активно используется ионизирующее излучение для диагностики и лечения онкологических заболеваний. В настоящее время ядерная медицина шагнула довольно далеко и существует огромный перечень различного рода приборов, установок и приспособлений, связанных с использованием и измерением ионизирующего излучения. Задачи метрологического обеспечения ядерной медицины имеют несколько направлений (измерение активности радиофармпрепаратов, измерение мощности дозы, калибровка и юстировка оборудования и т. п.).

АО «РИТВЕРЦ» специализируется в разработке, аттестации калибровочных и контрольных источников, и повышения уровня метрологической значимости выпускаемой продукции, тесно сотрудничая с институтом метрологии им. Д.И. Менделеев (ФГУП ВНИИМ).

Для измерения радиофармпрепаратов используются дозкалибраторы, применяемые для отбора определенного количества препарата с радионуклидом для инъекции пациентам. Нами разработаны источники типа

ОИДК-Р для обеспечения процедур контроля и калибровки Дозкалибраторов (CURIEMENTOR, РИС). Источники ОИДК-Р выпускаются как контрольные (суммарная погрешность 5 – 7%), так и калибровочные с оформлением сертификата о калибровке с погрешностью измерения активности до 3%. Также, в перечень выпускаемой номенклатуры медицинских источников входят источники для калибровки ПЭТ/КТ, аналогичные поставляемым в комплекте. Актуальность данной продукции обусловлена сложностями, связанными с обязательной сертификацией импортных закрытых радионуклидных источников.

В докладе приводится спектр изделий, контрольных, калибровочных и эталонных источников и услуг, обеспечивающих высокое качество радиационно-физических измерений для ядерной медицины.



Васин Андрей Владимирович

Васин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, доцент, и.о. директора Института биомедицинских систем и биотехнологий Санкт-Петербургского Политехнического Университета Петра Великого, заведующий отделом молекулярной биологии вирусов ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева» Минздрава России. Васин А.В. имеет многолетний опыт научной и административной деятельности по руководству проектами по разработке противовирусных вакцин и препаратов, включая их доклинические и клинические исследования, выполняемых в рамках грантов, Федеральных целевых программ, субсидий и государственного задания Минздрава России. Васин А.В. является директором Национального Центра ВОЗ по гриппу и ОРВИ, членом рабочей группы ВОЗ по подготовке к пандемии гриппа и принятия ответных мер, директором центра Глобальной вирусной сети (Global Viral Network, GVN), председателем Санкт-Петербургского отделения Российского общества биохимиков и молекулярных биологов, сопредседателем Рабочей группы по разработке программы научных исследований Минздрава России по направлению «Микробиология, включая микробиоту и вакцины». Область научных интересов: молекулярная биология, молекулярная вирусология, иммунобиотехнологии, геномика, биоинженерия, биомедицина.

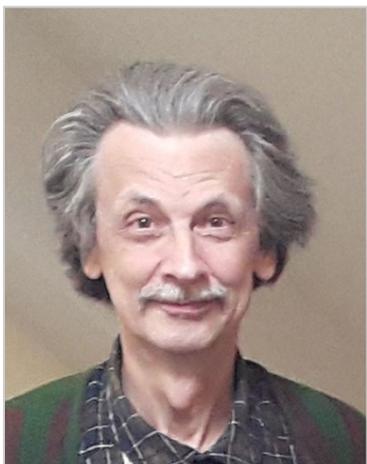
Коронавирус – старый новый патоген

Васин А.В.

*Институт биомедицинских систем и биотехнологий Санкт-Петербургского Политехнического Университета Петра Великого
ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева» Минздрава России*

Коронавирусы (CoV) – оболочечные РНК-содержащие вирусы, геном которых представлен несегментированной одноцепочечной (+)-РНК размером от 26 до 32 тысяч нуклеотидов. CoV, циркулирующие в популяции человека, обычно вызывают легкое респираторное заболевание. Однако появление в результате зоонозной передачи коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV), в 2003 году и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 году показало, что CoV могут быть причиной развития тяжелых форм респираторных инфекций,

в том числе летальных. В конце 2019 года зоонозный коронавирус в третий раз за последние два десятилетия пересек межвидовой барьер и получил распространение в человеческой популяции. Этот вирус, условно названный 2019-nCoV, был впервые обнаружен в Ухане (КНР). Быстрая реакция системы здравоохранения КНР (в том числе беспрецедентные противоэпидемические меры) и мирового медицинского и научного сообществ позволили обнаружить вызванное 2019-nCoV заболевание, идентифицировать сам вирус и получить данные, способствующие первоначальному пониманию эпидемиологии инфекции. Первые сообщения указывали на то, что передача вируса от человека к человеку была ограниченной или вообще отсутствовала, однако спустя некоторое время выяснилось, что такая передача все же имеет место, однако ее эффективность остается неизвестной. Подобно вспышкам, вызванным SARS-CoV и MERS-CoV, 2019-nCoV вызывает респираторное заболевание, которое может сопровождаться тяжелыми осложнениями, в том числе летальными. По состоянию на 10 февраля 2020 было подтверждено более 40000 случаев заболевания и более 900 смертельных исходов. Быстрая расшифровка генома 2019-nCoV позволила определить его родство с известными CoV, разработать тест-системы для быстрой идентификации патогена (на основе RT-qPCR) и изготовить реагенты для серологического анализа. Вместе с тем, для CoV-инфекций, в том числе SARS-CoV и MERS-CoV, в настоящее время не существует средств лечения и профилактики. В связи с этим очевидно, что создание противовирусных препаратов и вакцин против CoV-инфекций, а также соответствующих экспериментальных животных моделей этих инфекции, станет на ближайшие годы одной из наиболее актуальных задач молекулярной вирусологии и биотехнологии.



Волков Владимир Владимирович

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Института кристаллографии им. А.В. Шубникова (ИК РАН), ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

В 1975 году окончил химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. В 1990 году защитил кандидатскую диссертацию «Использование дополнительной информации при разложении спектров смесей на спектры компонентов». С 1993 года начал заниматься проблемами анализа данных малоуглового рентгеновского рассеяния от неупорядоченных систем в лаборатории малоуглового рассеяния института кристаллографии. Разработал ряд программ, которые входят в пакет программ анализа данных малоуглового рассеяния ATSAS. В 2014 года защитил докторскую диссертацию "Спектроскопия и малоугловое рассеяние в исследовании многокомпонентных систем". В настоящее время работает в лаборатории рефлектометрии и малоуглового рассеяния ИК РАН и продолжает активно сотрудничать с Д.И. Свергуном и членами его группы в Европейской лаборатории молекулярной биологии (EMBL c/o DESY, Гамбург) в области разработки программного обеспечения и исследований структуры неупорядоченных систем.

Области научных интересов:

- исследование структуры неупорядоченных систем различной природы, разработка методов интерпретации данных малоуглового рассеяния, анализ многокомпонентных систем и др.;
- численные методы: минимизация нелинейных функционалов, расчет специальных функций, новые подходы к фильтрации шумов в экспериментальных данных, статистические параметрические и непараметрические критерии качества решений, алгоритмы решения обратных задач и др.;
- развитие методов компьютерного анализа смесей по наборам аддитивных данных измерений (различные виды спектров, в том числе и данные малоуглового рассеяния);
- приборостроение, экспериментальная техника, проведение экспериментов.

volkicras@mail.ru

vvo@crys.ras.ru

Моделирование размеров и формы наночастиц по данным малоуглового рассеяния рентгеновских лучей и нейтронов

В. В. Волков¹, П. В. Конарев^{1,2}, М. В. Петухов¹

¹ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Рассмотрены практические аспекты определения формы биомолекул и наночастиц различной природы по данным малоуглового рентгеновского и нейтронного рассеяния от разбавленных растворов. Термин «разбавленный» означает, что в данных рассеяния практически отсутствует влияние межчастичной интерференции, или это влияние нивелировано методом приведения к нулевой концентрации. Рассмотрены алгоритмы, основанные на представлении формы частиц шариковыми моделями и разложением в ряд по сферическим гармоникам. Особое внимание уделено проблемам неоднозначности и численной неустойчивости решений обратной задачи. Поиск решений в этих условиях требует применения статистического анализа наборов моделей, полученных при варьировании как параметров алгоритмов поиска, так и исходных данных (например, углового диапазона измерений). Изменяемыми параметрами алгоритмов поиска могут быть пространственное разрешение, ограничения на характеристики самой модели, периодическое варьирование баланса между членами целевой функции, состоящей из квадратичного фактора невязки и набора штрафных членов, отражающих структурные особенности модели. Рассмотрены вспомогательные вопросы, такие, как выбор сетки угловых отсчетов для вычисления невязки, новые алгоритмы шумовой фильтрации, подходы к разработке эффективных критериев качества моделей. Рассмотрены особенности анализа данных рассеяния от полидисперсных смесей частиц, в частности, методы определения числа компонентов по экспериментальным данным.

Литература по тематике доклада

Д. И. Свергун, Л. А. Фейгин. Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. М.: Наука. 280 с. (1986).

А. Н. Бекренев, Л. И. Миркин. «Малоугловая рентгенография деформации и разрушения материалов». Москва: МГУ, 1991. 247с.

O. Glatter, O. Kratky. "Small-Angle X-ray Scattering". Academic Press Inc. (London) Ltd, 1982, 515p.

A. Guinier, G. Fournet. "Small-Angle Scattering of X_Rays". John Wiley & Sons, Inc. (New York), 1955, 268p

Гайнетдинов Рауль Радикович

Директор Института трансляционной биомедицины (ИТБМ) СПбГУ

Зав. Лабораторией нейробиологии и молекулярной фармакологии ИТБМ СПбГУ



В 1988 году окончил Российский Государственный Медицинский Университет им. Пирогова, медико-биологический факультет. После университета работал в Институте Фармакологии РАМН (Москва) где занимался проблемами психофармакологии дофаминовой системы, в 1992 году защитил кандидатскую диссертацию по фармакологии. С 1996 года проводил исследования в Duke University, NC, USA, где был постдоком, Assistant Research Professor и Associate Research Professor. С 2008 по 2016 год руководил лабораторией в Italian Institute of Technology, Genova, Italy. С 2013 по 2018 год был профессором Сколтеха, Москва. С 2013 года профессор Санкт-Петербургского Государственного Университета, с 2015 года Директор Института Трансляционной Биомедицины Санкт-Петербургского Государственного Университета. Рауль Гайнетдинов работает в области экспериментальной фармакологии заболеваний мозга используя генетически измененных животных в качестве моделей заболеваний человека, таких как шизофрения, депрессия, болезнь Паркинсона и синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей (СДВГ). Консультирует ряд международных фармацевтических компаний. Является автором более 240 научных статей (включая публикации в Science, Nature, Cell, PNAS) и 13 патентов. Его работы процитированы более 22 000 раз (индекс Хирша – 74). Является председателем номенклатурного комитета по дофаминовым рецепторам Всемирного Общества Фармакологов IUPHAR. В 2018 и 2019 годах признан Web of Science (WOS) Highly Cited Researcher (HCR) в области фармакологии и токсикологии (<https://recognition.webofsciencegroup.com/awards/highly-cited/2019/>).

ТРАНСГЕННЫЕ МОДЕЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Гайнетдинов Р.Р.

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт Трансляционной Биомедицины СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

*gainetdinov.raul@gmail.com

Одним из критических компонентов исследований в области трансляционной медицины является трансляция накопленных знаний по этиологии и патологии заболеваний полученными разнообразными методами, включающими в том числе генетический и протеомный анализ, в экспериментальные модели заболеваний человека на животных. В свою очередь, последующее изучение на этих моделях патологических процессов, идентификация потенциальных мишеней для терапевтического воздействия и поиск новых лекарственных средств должны транслироваться в клинику в виде новых методов терапии. Таким образом, проблема создания наиболее адекватных экспериментальных моделей заболеваний человека на животных рассматривается как приоритетная в медицинских исследованиях. В связи с тем, что мыши, крысы, и люди имеют около 99% общих генов, грызуны являются прекрасной моделью для изучения функций человеческих генов и патологий. Манипулирование с их генами позволяет моделировать многие заболевания, описанные у человека. В ближайшие годы, использование генетически модифицированных мышей в качестве моделей болезней человека (с учетом определенных ограничений ввиду межвидовых различий) будет оставаться передовой областью исследований в доклинической фармакологии. Недавно появившаяся возможность создавать генетически модифицированных крыс является дополнительным фактором, который значительно повышает научную новизну и значимость этого направления. Будут представлены результаты исследований на трансгенных экспериментальных моделях нейropsychиатрических заболеваний, созданных в последние годы на основе направленных генетических изменений в ключевых компонентах дофаминовой, серотониновой и глутаматной систем мозга. Кроме того, будет показано применение трансгенных животных для понимания функции и фармакологии рецепторов следовых аминов TAARs.



Глотов Олег Сергеевич

Родился 30 апреля 1979 года в городе Ленинграде. В школьные годы увлекался аквариумистикой и генетикой (с 1992 года по 1996 год посещал занятия во Дворце Творчества Юных, участвовал в городских олимпиадах по биологии, физике). В 1996 году поступил в Санкт-Петербургский государственный университет на биолого-почвенный факультет, который закончил в 2002 году (тема магистерской диссертации: «Анализ генетических маркеров инсулинзависимого сахарного диабета и диабетической нефропатии у родственников пациентов с диабетом»). Кандидатская диссертация защищена в 2007 году по специальности: «генетика» (тема кандидатской диссертации: «Анализ полиморфизма генов сердечно-сосудистой системы и системы детоксикации в различных возрастных группах Санкт-Петербурга»), научный сотрудник с 2002 года, старший научный сотрудник с 2008 года.

После окончания Санкт-Петербургского государственного университета в 2002 году поступил туда же в аспирантуру, которую закончил в 2005 году, с 1998 года учась в СПбГУ, одновременно работал в лаборатории пренатальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» - лаборантом-исследователем, научным сотрудником и старшим с 2002 по 2003 годы являлся м.н.с. лаборатории биохимии СПбНИИ ФК, в 2008 г. руководил научно-экспертным отделом некоммерческого фонда «Вечная молодость». С 2012 по 2014 г. ведущий научный сотрудник кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», с 2014 г. по 31.12.2018 г. - ведущий научный сотрудник, зам. руководителя лаборатории геномных и протеомных исследований Института трансляционной Биомедицины СПбГУ. С 2013 года по настоящее время начальник сектора клинично-генетических исследований организационно-методического отдела городской больницы №40.

Работает в области генодиагностики и пренатальной диагностики более 23 лет. Имеет непосредственное отношение к разработке пренатальной диагностики спинальной мышечной атрофии в Санкт-Петербурге и ее усовершенствованию (в частности инициировал начало лечения этого заболевания), к внедрению биочиповой диагностики генетической предрасположенности (ТПМТ-биочип, ПФ-биочип, Кардио-Биочип, Фибр-

биочип), к первым исследованиям в области генетики спорта, долгожительства, изучение генетики жителей Блокадного Ленинграда, сахарного диабета (родственников больных), ожирения, метаболического синдрома к изучению генетических основ патологии беременности (связанную с тромбозами), координирует и разрабатывает современные методы секвенирования (NGS) для диагностики наследственных заболеваний человека, один из пионеров по практическому внедрению разработок молекулярной генетики предиктивную медицину (более 120 лекций практическим врачам, участие в разработке методических рекомендаций по тестированию наследственной предрасположенности). Активно участвует в создании первого в РФ настоящего Биобанка в СПбГУ.

Является автором более чем 250 научных публикаций в области медицинской генетики (из которых 7 книги (соавтор ряда глав) и методические рекомендации, 94 статьи в ведущих журналах, 6-ти патентов). Участник более чем 120 различных конференций и форумов.

Глотов О.С. является 5-ти кратным победителем грантов Правительства Санкт-Петербурга (1999, 2000, 2001, 2002, 2008), победитель гранта Минобразования (2003), гранта фонда Содействия малым предприятиям в научно-технической сфере (2004, 2005, 2008), гранта (премии) общества геронтологов России – как лучший ученый России (2007), гранта Президента Российской Федерации (молодой кандидат наук – 2009г.). Участвовал в различных исследованиях, поддержанных грантами РФФИ, Роснауки, CRDF-Минобразования, РНФ и др.

Глотов О.С. является основным автором публикации, о которой Science 5 June 2015: Vol. 348 no. 6239 p. 1068 DOI: 10.1126/science.348.6239.1068 написал свою статью «Did good genes help people outlast brutal Leningrad siege?» Данная публикации вызвала очень много интереса как среди ученых, так и в обществе.

Основной исполнитель раздела в направлении «Создание и использование биобанка для комплексного биомедицинского исследования основ здоровья и долголетия человека» гранта РНФ №14-50-00069 «Трансляционная биомедицина в СПбГУ» 2014-2018гг (данный грант является одним из самых престижных на сегодняшний день в РФ).

Координатор проекта «Обследования детей на моногенные эндокринные заболевания» по договору № 65/315 целевого поступления – пожертвования от Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

С 2001 по 2005 годы являлся членом сборной СПбГУ по гиревому спорту (к.м.с.), неоднократный чемпион СПбГУ, победитель (2004) и призер (2002, 2003, 2005) первенства ВУЗов СПб.

Женат, имеет сына в возрасте 10 лет и дочь в возрасте 3 лет.

Геномные исследования как фундамент медицины ЗП

Глотов О.С. ^{1,2*}, Федяков М.А.¹, Глотов А.С.^{1,2,3}, Шиков А.Е.^{1,3}, Цай В.В.¹,
Эйсмонт Ю.А.¹, Романова О.В.¹, Калинин Р.С.¹, Рудник А.Ю.¹,
Барбитов Ю.А.^{2,3,4}, Предеус А.В.⁴, Полев Д.Е.⁵, Лобенская А.Ю.⁵,
Иващенко Т.Э.², Асеев М.В.^{2,5}, Серебрякова Е.А.^{1,2}, Уразов С.П.¹, Сарана А.М.³,
Щербак С.Г.^{1,3}, Баранов В.С.^{2,3}.

¹СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия;

⁴Институт биоинформатики, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия;

olglotov@mail.ru

Технологии геномного и экзомного секвенирования уже стали стандартным подходом к диагностике наследственных заболеваний. Данные о частоте аллелей из крупных проектов секвенирования экзома и генома, таких как база данных секвенирования генома (gnomAD), имеют решающее значение для интерпретации данных секвенирования. Тем не менее, частоты аллелей могут существенно отличаться в слабо изученных популяциях, таких как население России, не включенных в масштабные мировые проекты. Нами показан широкий спектр ранее не зарегистрированных генетических вариаций, которые имеются в российской популяции, причем до 12% вариаций экзома не представлены в современных базах данных, таких как dbSNP (Barbitoff et al., 2019). Выявлено статистически значимое представление «патогенных» вариантов для различных заболеваний, включая синдром Элерса-Данлоса, болезнь Вильсона-Коновалова, фенилкетонурию и многих других рецессивных патологий в нашей популяции по сравнению с мировыми данными. При анализе носительства моногенных заболеваний выявлено, что около 30% «условно здоровых» людей имеют в своем геноме варианты, ассоциированные с моногенными заболеваниями. Таким образом, клинические примеры демонстрируют необходимость более широкого внедрения технологий экзомного секвенирования в медико-генетическую практику.

Ранее нами показано, что применение NGS секвенирования повышает эффективность диагностики различных моногенных заболеваний в сравнении с другими методами молекулярной биологии. Так для моногенных форм диабета эффективность диагностики возрастает до 55% (Glotov et al., 2019), для болезни Вильсона-Коновалова до 96% (Balashova et al., 2019).

Таким образом, благодаря экзомным данным, мы можем оценить распространенность моногенных заболеваний в нашей популяции, подтвердить заболевание и правильно и своевременно подобрать терапию. Учитывая высокую частоту (около 30%) носительства моногенных заболеваний уже сегодня становится актуальным предварительное тестирование супругов на носительство моногенных заболеваний с последующим планированием беременности, используя в том числе метод NGS.



Деев Сергей Михайлович

Выпускник химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова 1973 года. С 1975 года работал в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта, где защитил кандидатскую и докторскую диссертации, заведовал лабораторией инженерии антител ИМБ РАН; с 2000 года работает заведующим лабораторией молекулярной иммунологии ИБХ РАН. В 2008 г. избран членом-корреспондентом РАН, а в 2019 году – действительным членом РАН по Отделению нанотехнологий и информационных технологий РАН по специальности «нанобиотехнология». В настоящее время является также профессором МГУ им. М.В. Ломоносова.

Научные интересы С.М. Деева лежат в области физико-химической биологии, нанобиотехнологии и молекулярно-генетической иммунологии. На стыке этих дисциплин эффективно ведется получение рекомбинантных антител и их неприродных аналогов, скаффолдов (аффибоди, дарпинов), с заданными свойствами. В последние годы научным коллективом под его руководством создан ряд гибридных биосовместимых мультифункциональных структур, распознающих опухолевые клетки и несущих агенты для их визуализации и деградации. В них сочетаются материалы органического и неорганического происхождения, что обеспечивает эффективную доставку к патогенным клеткам-мишеням радиоизотопов, флуоресцентных белков, цитотоксических белков, фотосенсибилизаторов, полупроводниковых нанокристаллов (квантовых точек), наноалмазов, коллоидного золота, нанофосфоров, магнитных наночастиц. При этом особое внимание уделяется оптимизации физиологических характеристик создаваемых конструкций с целью увеличения времени циркуляции в кровяном русле, минимизации нежелательного накопления в почках, печени и других органах. Показана высокая эффективность созданных конструкций для диагностики и терапии рака. Включение в состав этих надмолекулярных конструкций антител и их аналогов обеспечивает высокоточное нацеливание, а действующие агенты осуществляют дополнительное воздействие на мишени с помощью внешнего лазерного, акустического и других видов электромагнитного излучения. Это новое поколение мультифункциональных конструкций обладает совокупностью свойств, которые трудно или нельзя использовать по отдельности. Такое комбинированное воздействие на опухоли с помощью нового поколения мультифункциональных конструкций позволяет реализовать принцип «целое есть больше, чем сумма составляющих его частей».

Результаты опубликованы в ~ 250 научных работах, 14 патентах.

Адресные агенты для онкотераностики

Деев С.М.

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

Точная диагностика злокачественных новообразований и адресное воздействие на них должны обеспечивать высокую селективность противоопухолевой терапии. Этим задачам отвечает новая медицинская стратегия – онкотераностика (**терапия+диагностика**), которая объединяет диагностику заболевания и персонализированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью. Тераностический агент должен одновременно обеспечивать: 1) **направленную доставку** к молекулярной мишени, 2) **визуализацию** патологического очага и его прижизненный имиджинг в процессе лечения, 3) **эффективное и селективное воздействие** на молекулярную мишень.

Использование радионуклидов при создании указанных соединений для РФ является особенно оправданным, поскольку только Россия и США имеют исключительные запасы радиоактивных материалов, пригодных для целей ядерной медицины, а также многолетний опыт и высококвалифицированные кадры для работы с ними. Использование радионуклидной молекулярной визуализации позволяет улучшить выявление молекулярных мишеней в опухолях *in vivo*, поскольку эти методы лишены недостатков тканевой и жидкостной биопсии. С их помощью можно осуществлять отбор пациентов для проведения таргетной терапии. Кроме того, оценка изменения экспрессии молекулярной мишени в процессе лечения может быть использована для мониторинга терапии. Таким образом, методы радионуклидной молекулярной визуализации делают возможным проведение более персонализированной терапии рака и, следовательно, делают терапию более эффективной. Основным условием успешного назначения такого лечения является выявление пациентов с опухолями, которые экспрессируют мишень для таргетного препарата и с высокой вероятностью могут ответить на терапию. Примером такой молекулярной мишени является рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Выявление его гиперэкспрессии является показанием к назначению таргетной терапии при раке молочной железы, желудочно-кишечного тракта и ряда других нозологий.

Весьма перспективными для применения в качестве нацеливающих молекул являются, помимо антител, инновационные пептиды-скаффолды неиммуноглобулиновой природы – дарпины и аффибоды. Главными преимуществами таких белковых структур являются небольшой размер (14-20

кДа дарпины и 6-8 кДа аффибоди), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах. Их биосинтез, а также быстрая генно-инженерная модификация под конкретные задачи таргетной ядерной медицины налажены в лаборатории авторов в ИБХ РАН. Совместно с коллегами из НИЦ «Курчатовский институт» ведется разработка таргетного препарата с бета-излучающим радиоизотопом лютеций-177.

Тесное взаимодействие ученых ИБХ РАН, Уппсальского университета, ТПУ и Томского НИМЦ позволило разработать способ получения химически стабильного радиофармпрепарата «^{99m}Tc-DARPin9_29» с высоким радиохимическим выходом и чистотой. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было доказано, что связывание радиофармпрепарата «^{99m}Tc-DARPin9_29» специфичное и пропорционально экспрессии HER2. Первые клинические исследования с этим РФП показали перспективность его использования при раке молочной железы для отбора больных для лечения трастузумабом. В настоящее время нами активно исследуется еще один анти-HER2 таргетный пептид - DARPin G3 в сочетании с радиоизотопами ^{99m}Tc и ¹²³I с целью оптимизации характеристик по специфическому взаимодействию с опухолевыми мишенями, при сниженном нежелательном накоплении в нормальных тканях.

Будут также представлены результаты ряда других работ по онкотераностике, проведенных в лабораториях авторов.

Работы поддержаны Мегагрантом № 075-15-2019-1925 (испытания *in vitro* и *in vivo*) и РНФ 19-14-00112 (создание соединений). Работа выполнена с использованием ЦКП ИБХ, поддержанного Минобрнауки России, идентификатор соглашения RFMEFI62117X0018.

1. Vorobyeva A., Schulga A., Rinne S.S., Günther T., Orlova A., Deyev S., Tolmachev V. *Mol. Sciences*. 2019. 20. 3047.
2. Sindeeva O., Verkhovskii R.A., Sarimollaoglu M., Afanaseva G., Fedonnikov A.S., Osintsev E.Yu., Kurochkina E.N., Gorin D.A., Deyev S.M., Zharov V.P., Galanzha E.I. *Cells*. 2019. 8. 1195.
3. Kabashin, A. V., Kravets, V. G., Wu, F., Imaizumi, S., Shipunova, V. O., Deyev, S. M., Grigorenko, A. N. *Advanced Functional Materials*. 2019. 1902692.
4. Zelepukin I.V., Yaremenko A.V., Shipunova V.O., Babenyshev A.V., Balalaeva I.V., Nikitin P.I., Deyev S.M., Nikitin M.P. *Nanoscale*. 2019. 11 (4). 1636-1646.
5. Zelepukin I.V., Yaremenko A.V., Petersen E.V., Deyev S.M., Cherkasov V.R., Nikitin P.I., Nikitin M.P. *Nanotechnology*. 2019. 30 (10). 105101.
6. Shipunova V.O., Kotelnikova P.A., Aghayeva U.F., Stremovskiy O.A., Novikov I.A., Schulga A.A., Nikitin M.P., Deyev S.M. *J. Magnetism and Magnetic Materials*. 2019. 469. 450-455.

7. Sokolova E.A., Vodeneev V.A., Deyev S.M., Balalaeva I.V. *Drug Discov Today*. 2019. 24 (1). 99-111.
8. Deyev S., Vorobyeva A., Schulga A., Proshkina G., Güler R., Löfblom J., Mitran B., Garousi J., Altai M., Buijs J., Chernov V., Orlova A., Tolmachev V. *Mol Pharm*. 2019.16(3). 995-1008.
9. Guryev E.L., Volodina N.O., Shilyagina N.Y., Gudkov S.V., Balalaeva I.V., Volovetskiy A.B., Lyubeshkin A.V., Sen' A.V., Ermilov S.A., Vodeneev V.A., Petrov R.V., Zvyagin A.V., Alferov Z.I., Deyev S.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. 115(39). 9690-9695.
10. Shipunova V.O., Kotelnikova P.A., Aghayeva U.F., Stremovskiy O.A., Schulga A.A., Nikitin M.P., Deyev S.M. *Data Brief*. 2018. 21. 1659–1663.
11. Deyev S., Proshkina G., Baryshnikova O., Ryabova A., Avishai G., Katrivas L., Giannini C., Levi-Kalisman Y., Kotlyar A. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2018. 130. 296-305.
12. Vorobyeva A., Bragina O., Altai M., Mitran B., Orlova A., Shulga A., Proshkina G., Chernov V., Tolmachev V., Deyev S. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2018. 6930425.
13. Shipunova V.O., Zelepukin I.V., Stremovskiy O.A., Nikitin M.P., Care A., Sunna A., Zvyagin A.V., Deyev S.M. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. 10(20). 17437-17447.
14. Shilova O.N., Shilov E.S., Lieber A., Deyev S.M. *J. Contr. Rel*. 2018. 286. 125-136.
15. Proshkina G.M., Shramova E.I., Shilova O.N., Ryabova A.V., Deyev S.M. *J. Photochem. Photobiol B*. 2018. 188. 107-115.



Дейкин Алексей Васильевич

Дейкин Алексей Васильевич родился 20 января 1983 года в городе Ижевске, высшее образование получил в Удмуртском государственном университете, факультет медицинской биотехнологии, специалист биохимик по специальности биохимия в 2005 году. С 3 курса был прикомандирован к Учебному центру молекулярной биологии при Институте белка РАН (Филиал МГУ им. Ломоносова в г. Пущино), проходил обучение на базе Лаборатории генной инженерии. После окончания университета поступил в аспирантуру Института биологии гена РАН, выполнял диссертацию на базе лаборатории Трансгенеза. Решением Диссертационного совета при ИБГ РАН в 2009 году ему присуждена учёная степень кандидата биологических наук по специальности молекулярная биология.

С 2006 года работает в Институте биологии гена РАН: до 2015 года в лаборатории Трансгенеза, после расформирования лаборатории - в Центре коллективного пользования. С 2015 года исполнял обязанности заместителя руководителя ЦКП, с сентября 2019 года – руководитель ЦКП. До 2019 года был руководителем темы государственного задания ЦКП, за время работы в ИБГ РАН был руководителем 2 грантов РФФИ, 1 гранта РНФ, более 10 договоров НИР. С 2015 года на базе ЦКП под его руководством проходят практикумы по трансгенным животным для студентов 1 курса магистратуры Сколковского университета науки и технологий и 5 курса факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова. С 2018 года на базе ЦКП проводятся образовательные программы с практическим компонентом для учеников и учителей школ г. Москвы по грантам Департамента образования и науки города Москвы.

Своими основными научными достижениями считает создание животных-продуцентов лекарственных белков человека (лактоферрин, лизоцим, HSP-70); мышей-моделей заболеваний человека: боковой амиотрофический склероз, фронтотемпоральная лобная дегенерация, дистрофия Дюшенна, митохондриальное истощение, синдром Леши-Нихена, GRIN2A атипичная энцефалопатия, IL6 опосредованного хронического воспаления и GNAO1 эпилепсия; мышей гуманизированных по генам антитромбина III и GNAO1, мышей с сайтспецифичным встраиванием сайтов для дрожжевых рекомбиназ в разные участки генома, а также мышей с патогенной мутацией в гене CDK8.

Женат, имеет троих детей.

Технологии генетической модификации генома животных – точность и эффективность.

Дейкин А. В.

ЦКП ИБГ РАН

Генетически-модифицированные животные стали важным инструментом научных исследований и находят всё большее применение в биомедицине и сельском хозяйстве. Расширяется круг задач, решение которых требует создания новых модельных животных. Несмотря на разнообразие доступных технологий модификации генома, каждая из них характеризуется точностью, специфичностью внесения модификации в геном и эффективностью этого процесса.

В докладе представлен опыт применения различных технологий модификации генома, рассмотрена их эффективность и срок реализации проектов от идеи до животной модели в зависимости от выбранной стратегии.

Работы выполнены при поддержке гранта РФФИ 17-75-20249



Дженин Сергей Владимирович

Руководитель отдела оборудования для микробиологии и биотехнологий компании MILLAB

Современные методы лиофилизации. Применение лиофильной сушки в научной среде

В лекции будет представлен обзор основных критических параметров и способы их оптимизации при замораживании, основной сушке и финальной сушке на примере технологий Martin Christ.

Кленов

Михаил Сергеевич



В 2001 году окончил Биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова (кафедра молекулярной биологии). В 2005 году защитил кандидатскую диссертацию под руководством В.А. Гвоздева. С 2009 года – старший научный сотрудник Института Молекулярной Генетики РАН. Является лауреатом ряда премий: медаль РАН для молодых ученых (2012), премия им. Р.Б. Хесина для молодых ученых (2015) и др.

Научные интересы связаны с эпигенетикой, некодирующими РНК, мобильными элементами, регуляцией хроматина и оогенезом дрозофилы. Кленов М.С. принимал участие в расшифровке биологических функций и механизмов действия коротких РНК, связанных с белками Piwi (piRNA). В частности, им было впервые продемонстрировано, что piRNA могут индуцировать модификации хроматина и репрессию транскрипции мобильных элементов. В последние годы исследования посвящены также регуляции синтеза рибосомной РНК.

Короткие РНК для защиты генома от мобильных элементов и регуляции рибосомных генов

Кленов М.С.

Институт Молекулярной генетики РАН, Москва

klenov@img.ras.ru

Геномы эукариот содержат множество мобильных генетических элементов, таких как ретротранспозоны и ДНК-транспозоны. Например, геном человека примерно на половину состоит из последовательностей мобильных элементов и их остатков. На протяжении эволюции многократно происходили вспышки экспансии транспозонов, что в свою очередь обусловило появление специальных клеточных механизмов, направленных на борьбу с этими «эгоистическими» элементами. В настоящее время бурно развиваются исследования особого класса коротких некодирующих РНК (Piwi-interacting RNA (piRNA), которые играют ключевую роль в подавлении активности мобильных элементов. Характерной особенностью этих РНК является их взаимодействие с

белками подсемейства Piwi семейства Аргонавт. В основе процессов сайленсинга с помощью piРНК, также как и РНК-интерференции, лежит принцип узнавания нуклеотидной последовательности с помощью комплементарной ей молекулы короткой РНК, находящейся в комплексе с белком.

Основной прогресс в изучении механизмов биогенеза и действия piRNA был достигнут при исследовании плодовой мушки – *Drosophila melanogaster*. У этого организма piРНК преимущественно комплементарны мобильным элементам. В результате взаимодействия с piRNA молекулы мРНК мобильных элементов подвергаются расщеплению белками Piwi и последующей деградации. Один из белков подсемейства Piwi у дрозофилы является ядерным и участвует в подавлении экспрессии транспозонов на уровне транскрипции. С помощью piRNA в комплексе с этим белком достигается узнавание в ядре комплементарных последовательностей транскрипта транспозона, что приводит к модификации хроматина и транскрипционному сайленсингу. Один из ключевых вопросов, связанных с изучением этой системы, состоит в том, каким образом клетки могут производить piRNA именно для мобильных элементов, при этом избегая их образование по отношению к клеточным РНК.

Система piРНК функционируют главным образом в гонадах эукариот и в герминальной линии клеток, которые являются предшественниками гамет. Это связано с тем, что происходящие в геноме этих клеток транспозиции, приводящие к размножению мобильных элементов, могут наследоваться в следующем поколении. При нарушении системы piRNA наблюдается активная транскрипция и перемещения транспозонов, что приводит к мутациям, разрывам ДНК, общей дестабилизации генома герминальных клеток и стерильности особей. Еще один аспект, подогревающий интерес к исследованиям piRNA, связан с тем, что с их помощью может происходить наследование генетической информации в форме РНК. Так, показано, что piRNA, комплементарные транспозонам дрозофилы, передаются через цитоплазму яйцеклетки от матери к дочери, сообщая таким образом, какие последовательности генетического кода принадлежат мобильным элементам.

Хотя подавление активности «паразитов генома» является наиболее изученной функцией системы piRNA, накапливаются данные в пользу того, что Piwi-piRNA обеспечивают и другие важные биологические процессы у различных организмов, например, контроль стабильности клеточных мРНК, индукции перестроек генома, генный импринтинг и другие. Мы обнаружили, что система piRNA может также принимать участие в контроле экспрессии многокопийных кластеров рибосомной РНК, предотвращая формирование нарушенных молекул рибосомной РНК и размножение ретротранспозонов, специфических для кластера рДНК.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 19-14-00382 и РФФИ № 19-04-01307.



Красикова Раиса Николаевна

Красикова Раиса Николаевна окончила с отличием химический факультет Ленинградского государственного университета по специальности «Химия». В течение всей научной карьеры ее интересы связаны с радиохимией. Начиная с прикладных работ по анализу радионуклидов в водах второго контура атомных реакторов в заводской лаборатории, Красикова Р. Н. успешно работала в университетской науке, посвятив более 10 лет исследованиям в области классической радиохимии. В 1988 году Красикова Р. Н. защитила канд. диссертацию по специальности «Радиохимия» о получении новых валентных состояниях типично радиоактивного элемента – радона. С 1991 г., с момента создания первого в России Центра позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в Институте мозга человека РАН, СанктПетербург, Красикова Р. Н. работает в уникальной для России области – ПЭТ-радиохимии. Область научных интересов разработка методов синтеза различных классов радиофармпрепаратов (РФП) для ПЭТ – природных метаболитов, фторированных аналогов аминокислот, меченых лекарственных препаратов. Наиболее значимые результаты получены в области асимметрического синтеза аминокислот, меченных фтором-18, с использованием как классического стехиометрического подхода, так и межфазного хирального катализа, а также методов получения рецепторных радиолигандов (флюмазенил, меченый углеродом-11 и фтором-18 для ПЭТ диагностики эпилепсии; ^{18}F -FEP1 для визуализации дофаминовых транспортеров при болезни Паркинсона, ^{11}C -ТНК 5351, для визуализации тау-протеина при болезни Альцгеймера и др.). С 2000 г. возглавляет Лабораторию радиохимии ИМЧ РАН; в 2007 г. получила Европейский сертификат радиофармацевта, что крайне важно для работы в области ядерной медицины. Красиковой Р. Н. в соавторстве опубликовано более 160 научных работ и тезисов докладов, из них более 65 статей в реферируемых журналах. С 2012 г. Красикова Р. Н. является доцентом кафедры радиохимии Института химии СПбГУ, где ею разработаны авторские курсы для специалистов, бакалавров и магистров «Методы получения радиофармпрепаратов на основе циклотронных и генераторных радионуклидов для использования в радионуклидной диагностике» и «Методы синтеза радиофармпрепаратов для ядерной медицины».

Возможности метода ПЭТ в рецепторных исследованиях мозга

Красикова Р.Н.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН), Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский Государственный Университет, Институт химии;

raisa@ihb.spb.ru

Метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в гибридном варианте ПЭТ/КТ позволяет неинвазивно получать количественные характеристики физиологических и биохимических процессов на молекулярном уровне. Основная и до сих пор бурно развивающаяся область клинического применения ПЭТ (более 90% всех исследований) – онкодиагностика, где внедрение этой технологии позволило разработать принципиально новые методы лечения, в том числе, в рамках концепции тераностики.

Вместе с тем ПЭТ предоставляет уникальные возможности для *in vivo* изучения нейрохимических процессов с участием рецепторов и нейротрансмиттеров как в норме, так и при различных патологиях. Это обусловлено исключительно высокой чувствительностью метода, основанного на использовании ПЭТ радионуклидов с малыми (2-110 мин) периодами полураспада. Ввиду высокой мольной (удельной) активности (до 100 Ки/микроМол) количество вводимого (в составе ПЭТ радиотрейсера) нерадиоактивного субстрата минимально (на уровне нано- и пико молей), что является определяющим при проведении рецепторных исследований. В настоящее время известно более 100 нейротрансмиттеров, взаимодействующих с различными типами рецепторов или белков, для многих из которых уже предложены рецепторные ПЭТ радиолиганды - соединения, меченные короткоживущими изотопами ¹¹C ($T_{1/2} = 20,4$ мин), ¹⁸F ($T_{1/2} = 110$ мин), специфично связывающиеся с конкретными мишенями. Наряду с использованием в фундаментальных исследованиях различных патологий, ПЭТ используется и в клинической диагностике таких заболеваний как эпилепсия, болезни Паркинсона и Альцгеймера, шизофрения, депрессивный синдром и др. Ведущие фармацевтические фирмы применяют ПЭТ рецепторные исследования в доклинических и клинических испытаниях новых лекарственных средств, что позволяет в сотни раз снизить финансовые и временные затраты. В докладе будут приведены примеры наиболее успешных рецепторных ПЭТ радиолигандов для визуализации нарушений дофаминергической и серотонинергической систем, процессов образования и отложения аномальных белков в нейрофибриллярных клубках (тау-протеины) и сенильных бляшках (амилоид-β-протеины), нейровоспаления (TSPO радиолиганды и др.).

Кузнецов Дмитрий Юрьевич



Ведущий специалист отдела научной поддержки
ООО «СкайДжин»

В 2012 году окончил Естественно-географический факультет Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы по специальности «Генетика». С 2013 по 2016 год учился в аспирантуре Института биохимии и генетики УНЦ РАН. С 2015 по 2018 год являлся научным сотрудником Башкирского государственного университета

10X Genomics - уникальная технология анализа транскриптомов единичных клеток

Кузнецов Д.Ю.

Инфильтрующие лимфоциты играют важную роль в биологии опухолей, антигены опухолей активируют иммунные клетки. Параллельно с этим процессом клетки опухоли адаптируются к воздействию иммунной системы организма. Исследования и скрининги клеток иммунной системы в опухолевых образцах направлены на поиск и активацию механизмов иммунитета, подавляющих развитие опухолей.

Изучение межклеточных взаимодействий лимфоцитов и опухолевых клеток на молекулярном уровне позволяет идентифицировать мишени для иммунотерапии. В последствии обнаруженные закономерности могут быть положены в основу разработки новых методов терапии онкологических заболеваний.

10x Genomics предлагает решение для поиска и определения адаптивного иммунного ответа в опухолевых образцах. Технология профилирования иммунных клеток основана на анализе комбинаций V(D)J-регионов T- и B-клеток. Исследование полноразмерных транскриптов антигенных рецепторов десятков тысяч отдельных лимфоцитов сочетает в себе анализ V(D)J-регионов, а также полноценный анализ 5'-экспрессии генов. Такое решение позволяет идентифицировать разнообразие, клональность и фенотип инфильтрующих T- и/или B-клеток отдельно от общего пула данных. Компания 10x Genomics предоставляет решение для иммунологического профилирования десятков тысяч T- или B-клеток. Суспензия клеток, меченых антителами или МНС-

пептидами, помещается на чип и процессируется в приборе. На выходе получают баркодированные транскрипты, причем для иммунологического профилирования кДНК подвергается направленному обогащению транскриптами Т- или В-клеточных рецепторов до подготовки библиотеки. После секвенирования баркоды используются для группировки транскриптов, принадлежащих одной клетке, что позволяет определить транскриптом и полноразмерные последовательности рецепторов единичных Т- или В-клеток. Полученные последовательности также используют для идентификации определенного антигена каждой отдельно взятой клетки, что позволяет более точно изучать особенности врожденного и адаптивного иммунитета.

Марченков

Никита Владимирович



Марченков Никита Владимирович работает в НИЦ «Курчатовский институт» с 2014 года, с 2015 года работает начальником отдела синхротронно-нейтронных и рентгеновских исследований, с 2018 года работает исполняющим обязанности руководителя Курчатовского комплекса синхротронно-нейтронных исследований.

В 2008 году Марченков Н.В. был направлен в Институт Кристаллографии РАН по распределению из МИФИ для прохождения практики, выполнения курсовых и дипломной работ. В 2009 году Марченков Н. был принят на работу на должность инженера в лабораторию Рентгеновских методов анализа и синхротронного излучения. После успешной защиты дипломной работы в 2011 году Марченков Н., поступил в аспирантуру Института кристаллографии им. А.В.Шубникова РАН. 3 марта 2015 года успешно защитил диссертацию на соискание степени кандидата физико-математических наук по специальности «Кристаллография, физика кристаллов».

Основным направлением научной деятельности Марченкова Н.В. является исследование структуры материалов с помощью рентгеновского излучения. При его непосредственном участии были развиты рентгенодифракционные методы изучения пьезоэлектрических свойств кристаллов и влияния электрического поля на их дефектную структуру и проведены исследования технически важных кристаллов и локальные измерения пьезоэлектрических постоянных с пространственным разрешением до десятков микрон. В настоящее время область научных интересов Марченкова Н.В. составляют времяразрешающие методы исследований, НБИКС-технологии и исследования, проводимые на установках класса «Mega-science» (синхротронных источниках, рентгеновском лазере на свободных электронах).

Марченков Н.В. является автором/соавтором более 50 научных публикаций, из них 12 – статьи в реферируемых научных изданиях. Среди наград, полученных Марченковым Н.В. диплом за лучший стендовый доклад на международной конференции "46ая международная кристаллографическая школа" в г. Эриче (Италия), 2013 г.; диплом за лучший стендовый доклад на международной молодежной школе RACIRI, г. Рюген (Германия), 2015 г.; диплом за лучший научный доклад, представленный на Седьмом международном научном семинаре "Современные методы анализа дифракционных данных и актуальные проблемы рентгеновской оптики", г. Великий Новгород, 2015 г., диплом за лучшее выступление в формате «Science slam», представленное на

международной молодежной школе Raciri 2017 «Advanced material design at X-Ray and neutron facilities», г. Роннебю, Швеция, 2017 г.

**Курчатовский комплекс синхротронно-нейтронных исследований:
текущий статус и перспективы развития"**

Марченков Н.В.

НИЦ «Курчатовский институт»

Что такое загадочные X-лучи? Кто и как их открыл? Почему человек никогда не сможет увидеть атомы своими глазами? Что такое рентгеновское кино и как его снимают? Зачем рентгеновское излучение нужно археологам и искусствоведам? Что такое белковые кристаллы и как их исследование может помочь в создании нанороботов для медицины? Megascience: почему мегаустановки сегодня - часть технологий?

Обо всем этом и многом другом - в докладе "Курчатовский комплекс синхротронно-нейтронных исследований: текущий статус и перспективы развития".

Намсараев Зоригто Баирович



Кандидат биологических наук по специальности микробиология, основные области интересов - фототрофные сообщества экстремальных экосистем (Арктика, Антарктика, гидротермы, соленые и содовые озера) и практическое применение фототрофных микроорганизмов. В настоящее время ведущий научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт», ранее работал в Институте микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН, Льежском университете (Бельгия) и Университете Южной Калифорнии (США).

Эволюция микробного мира с точки зрения геномики, микробиологии и палеонтологии

Намсараев З.Б.

НИЦ «Курчатовский институт»

В лекции будет представлена информация об основных событиях в истории микробной биосферы в Докембрии, охватывающем около 80% истории Земли. Будут рассмотрены: условия для жизни на ранних этапах существования Земли, древнейшие свидетельства жизни на Земле, гипотезы о Последнем общем предке живых организмов, появление кислорода в атмосфере, появление эукариот, окончание доминирования микробов на Земле.



Палюлин Владимир Александрович

В.А.Палюлин работает на Химическом факультете МГУ после его окончания в 1974 году, с 2013 года является заведующим лабораторией медицинской химии. Заслуженный научный сотрудник МГУ. В 2008 году был избран действительным членом Международной академии математической химии (IAMC). Член редколлегии журнала "Current Computer-Aided Drug Design". Опубликовано более 270 статей в области медицинской химии, молекулярного моделирования, QSAR и конформационного анализа. Индекс Хирша – 27, более 3000 цитирований.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ВЕЩЕСТВ

Палюлин В.А.

Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, 119991, Россия

e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

Важнейшую роль в функционировании центральной нервной системы млекопитающих играет глутаматэргическая система. Одним из типов ионотропных глутаматных рецепторов являются AMPA-рецепторы, которые состоят из четырех субъединиц, образующих ионный канал. В качестве весьма перспективных нейропротекторных веществ рассматриваются положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) таких рецепторов. Интенсивный ионный ток, вызванный действием таких модуляторов на AMPA-рецепторы, с последующей деполяризацией постсинаптической мембраны, запускает механизм экспрессии генов, отвечающих за синтез факторов роста нервной ткани NGF (nerve growth factor) и BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Кроме того, ПАМ AMPA-рецепторов оказывают существенное влияние на процессы обучения и формирования памяти. Поэтому лекарственные вещества, действующие таким образом на AMPA-рецепторы, могут быть эффективны при нейродегенеративных заболеваниях. Отрицательные модуляторы AMPA-рецепторов также находят важное применение, так как могут использоваться для лечения таких заболеваний как эпилепсия.

В данном сообщении обсуждаются подходы к компьютерному молекулярному дизайну модуляторов АМРА-рецепторов на основе новых скаффолдов с применением методов моделирования количественной связи «структура–активность» (QSAR), фармакофорного анализа, молекулярного докинга и прогнозирования фармакокинетических параметров и токсичности соединений, а также результаты исследований поведения лиганд-рецепторных комплексов методами моделирования молекулярной динамики. Выводы, полученные на основе моделирования, подтверждены экспериментальными исследованиями новых модуляторов. Найдены новые перспективные соединения с пиколярной активностью и уникальным сочетанием свойств.

Работа поддержана грантом РФФ № 17-15-01455.



Пантелеев Андрей Александрович

Руководитель лаборатории Биосовместимых матриц и тканевой инженерии Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт».

Область исследований: механизмы регенерации тканей млекопитающих и человека; биология кожных покровов (механизмы контроля дифференцировки эпидермиса, барьерная функция, рост волоса и кинетика кожных стволовых клеток, старение кожи, заживление ран, ожогов и трофических язв); биоинженерия эпителиальных тканей.

Область особых интересов: влияние факторов среды (как специфической тканевой ниши, так и внешних стресс-факторов) на регенеративные способности и механизмы поддержания гомеостаза кожных покровов. Цель исследований – понять, как локальные и внешние факторы среды влияют на регенеративные процессы в коже, и научиться управлять этими процессами. В качестве ключевых факторов микросреды рассматриваются гипоксия (градиент кислорода) и клеточные взаимодействия с межклеточным матриксом (в том числе с искусственным). Зависимость клеточных функций от физико-химических и механических свойств искусственного матрикса используется для создания объемных тканевых эквивалентов на полимерной основе для регенеративной терапии и пластической хирургии.

Индекс Хирша – 30, цитирований (в индексируемых англоязычных журналах) – более 3000.

Образование: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет (1979). Кандидатская диссертация: «Кожная токсикология 2,3,7,8- тетрахлородибензо-р-диоксина» (Институт токсикологии, Санкт-Петербург).

Профессиональный опыт:

1979–1984: младший научный сотрудник Научного отдела Московского зоопарка.

1985–1994: научный сотрудник Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, Москва.

1989–1991: работа в составе Совместного Российско-Вьетнамского Тропического центра (Хошимин, Вьетнам) – исследование кожных эффектов действия диоксина.

1994–1995: научный сотрудник в отделе дерматологии Вирховской клиники, Свободный университет, Берлин.

1996–1997: научный сотрудник Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, Москва.

1998–2000: научный сотрудник отдела дерматологии Колумбийского университета, Нью-Йорк, США.

2001–2007: профессор отдела дерматологии Колумбийского университета, Нью-Йорк, США. Руководитель лаборатории.

2008–2012: ведущий исследователь и руководитель научной части группы по исследованию рака кожи в Медицинском колледже Университета Данди, Шотландия.

С 2013 года: начальник Лаборатории тканевой инженерии НБИКС-центра НИЦ «Курчатовский институт», Москва.

Награды: 1997 – премия фармацевтической компании Stiefel (Мюнхен, Германия) за вклад в изучение кожной токсикологии диоксина и молекулярных механизмов хлоракне. 1997 – стипендия им. Альберта Клигмана для участия в ежегодном съезде Американского общества исследовательской дерматологии (Вашингтон, США). 1998 – премия фармацевтической компании Hermal Corp. за лучшую презентацию на международном конгрессе Обществ исследовательской дерматологии Европы, США и Японии (Кельн, Германия). 1998 – премия за лучшую научную презентацию на Втором всемирном съезде по биологии волоса (Вашингтон, США). 1999 – научная стипендия им. Пола Джанссена от Дерматологического фонда (США) за вклад в развитие исследовательской дерматологии. 1999 – премия Японского общества исследования волоса за работу, представленную на Третьем всемирном съезде по биологии волоса (Токио, Япония). 2003, 2005 – исследовательские стипендии от Дерматологического фонда (США) за вклад в развитие знаний в области биологии и регенерации кожи.

Членство в научных обществах:

Society for Investigative Dermatology (USA).

European Society for Dermatological Research (EU).

European Hair Research Society (EU).

Русское общество исследования волос (вицепрезидент).

Членство в редакционных коллегиях журналов: Journal of Investigative Dermatology, USA (Associate Editor); импакт-фактор журнала – 6.37.

«Голая правда» о гене безволосости (*hairless*)

Пантелеев А.А.

НИЦ «Курчатовский институт»

Исследования клеточных и молекулярных механизмов функционирования волосяного фолликула представляют значительный интерес не только с точки зрения фундаментальной науки, но также и с клинической и коммерческой стороны, поскольку многочисленные патологические (и не только) аспекты роста волос волнуют значительную часть человечества. Это неизбежно делает волосяной фолликул объектом пристального внимания быстро растущей армии трихологов и множества крупных и мелких фармакологических и косметологических компаний. Несмотря на этот интерес, активные исследования биологии волосяного фолликула в течение последних 30 лет пока не привели к решению проблемы самых распространённых его патологий – различных форм алопеции (выпадение волос), включая очаговую (*alopecia areata*) и андрогенетическую (облысение «мужского» типа). Оба этих состояния, несомненно, имеют генетическую природу, однако зависимость их патогенеза от множества внешних и внутренних факторов, как и их возможная полигенная природа, значительно затрудняют исследование этиологии алопеций. Именно поэтому идентификация в 1998 году человеческого аналога гена “*hairless*” (*Hr*) в лаборатории Анжелы Кристиано (Колумбийский университет) вызвала огромный интерес как научной общественности, так и средств массовой информации. Потеря функциональности этого гена у человека ведёт к полной потере волос при отсутствии каких бы то ни было других симптомов. Выявление функций этого гена, как и поиск методов контроля его активности, были расценены как путь к решению проблемы алопеций.

Исследования лаборатории А.А. Пантелеева в течение многих лет сосредоточены на механизмах поддержания гомеостаза кожных покровов и на выявлении роли димерных факторов транскрипции PAS (фактор, индуцируемый гипоксией HIF и диоксиновый рецептор AhR) как важнейших сенсорных и регуляторных компонентов системы обмена сигналами между кожными покровами и внешней средой. Как оказалось, безволосые мыши, несущие мутацию в гене *hairless* (линия HRS/J), обладают повышенной чувствительностью к токсическому действию диоксина и являются эффективной моделью для исследования кожных проявлений его действия. Эта уникальная особенность позволила нам не только исследовать механизмы токсического действия диоксина на кожу человека, но и инициировала активные исследования функций гена *hr* и фенотипа «безволосости» у мышей. Нами были выявлены паттерны экспрессии этого гена в волосяном фолликуле в процессе его циклической активности от роста к покою, а так же определены

непосредственные причины выпадения волос у мышей HRS/J и молекулярно-клеточные механизмы этой патологии. Подавление активности гена *hr* ведёт к индукции апоптоза в специфических клеточных популяциях фолликула, что ведёт к нарушению взаимного расположения его слоёв и невозможности «заякорения» стержня волоса в фолликуле в стадии покоя. Нами так же был идентифицирован целый ряд мутаций в гене *hairless* у человека, лабораторных мышей и приматов. При этом были выявлены патоморфологические особенности каждой из аллелей. Более того, специфическая патоморфология кожи безволосых животных и человека позволила нам разработать новую модель индукции роста нового волоса (стадии анагена) – так называемую гипотезу «преддетерминации волосяного фолликула».

Таким образом, безволосые мыши, несущие мутации в гене *hr*, являются не только удобной моделью для исследования кожного канцерогенеза и фотодерматозов, но и уникальным инструментом для исследования нормальных функций волосяного фолликула.

Вместе с тем, фенотипические проявления этих мутаций не имеют ничего общего с распространёнными формами алопеций, а представляют собой совершенно новый (и очень редкий) клинический синдром – тотальную алопецию (*alopecia totalis*).



Патрушев Максим Владимирович

К.б.н., заместитель руководителя
Курчатовского комплекса НБИКС-
природоподобных технологий.

Закончил аспирантуру и защитил диссертацию
в ИТЭБ РАН (г. Пущино). Руководил
лабораторией геномных и протеомных
исследований, работал директором института

живых систем Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Конструирование генетических сетей

Патрушев М.В.

НИЦ «Курчатовский институт»

Конструирование генетических сетей - комплексное направление синтетической биологии (СБ), которое находится на начальных стадиях своего развития. Сегодня мы лишь формулируем общие концепции направления, создаем основу для формирования СБ как инженерной дисциплины. Конечная цель - научиться конструировать заданные свойства живых организмов прибегая к стандартному набору инструментов.

Рассматривая клетку как дискретную или аналоговую систему, опираюсь на язык электросхемотехники в целом и булеву логику как логическую операционную единицу в частности, мы научились создавать сложнейшие устройства внутри клеток. Были созданы различные поведенческие паттерны, управляемые как внешними стимулами, так и под контролем внутренних регуляторов; устройства кратковременной и долговременной клеточной памяти; системы вычислений; различные многоуровневые сенсоры и т.д.

Несмотря на достигнутые результаты, конструирование искусственных генетических сетей все еще остается сложной задачей, успех которой зависит от большого числа факторов, прежде всего от функциональной независимости сетей от естественного окружения их в клетке. Вследствие этого много внимания уделяется созданию ортогональных систем, характеризующихся отсутствием взаимодействия с компонентами клеток.

Общим результатом является создание библиотек частей (parts) и устройств (device), с описанием характеристик их взаимодействия с другими частями и устройствами. Используя части или устройства из библиотек в определенном типе клеток можно быть уверенным в том, что они будут функционировать заданным образом. Комбинируя такие части и устройства мы можем создавать системы сетей в клетке, которая по сути определит ее новый общий фенотип. Иначе говоря, таким образом мы можем создать совершенно новую клетку, часть функций у которой будет не свойственна ее естественному предшественнику.



Прохорчук Егор Борисович Prokhortchouk Egor

Образование: 1988–1993 – Московский физико-технический институт (диплом с отличием).

1993–1996 – аспирантура по специальности «молекулярная генетика» (защита кандидатской диссертации в 1996) в Институте биологии гена, Москва. Тема диссертации «Выявление и характеристика новых регуляторных участков гена *mts1* мыши и человека»; научный руководитель – академик Г. П. Георгиев, специальность «молекулярная генетика».

2011 – защита докторской диссертации, тема «Метил-ДНК связывающие белки с доменами „цинковые пальцы“: молекулярно-генетическая характеристика и анализ биологических функций методами нокаута», диссертационный совет биологического совета МГУ им. М. В. Ломоносова, специальность «молекулярная биология».

Опыт работы: 1996–1999 – постдок в лаборатории Г. П. Георгиева, Институт биологии гена.

1999–2003 – исследователь (стипендия EMBO с 2-х летним продлением) в лаборатории Эдриана Бёрда, Эдинбургский университет, Эдинбург, Великобритания.

Проект: Изучение нового метил-ДНК связывающего белка Kaiso. 2003–2005 – руководитель группы, Институт биологии гена, Москва. 2005 – по наст. время – руководитель лаборатории ФИЦ «Биотехнология» РАН.

С 2019 года является деканом медико-биологического факультета РНИМУ им Н.И.Пирогова

Научный руководитель ЗАО «Геноаналитика»

Стажировки: 1994 (6 месяцев) – Датское раковое общество, лаборатории профессора Е. М. Луканадина, Копенгаген, Дания.

1998 (6 месяцев) – ICGEB, Триест, Италия, независимый проект по метилированию ДНК.

Преподавание: Профессор МГУ им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биотехнологии.

Читаю курс лекций для магистров «Биотехнология клеток млекопитающих».

Под научным руководством защищено семь кандидатских диссертаций (5 – кандидаты биологических наук, 2 кандидата физико-математических наук).

Область научных интересов:

1. хроматин, эпигенетика, метилирование ДНК;
2. реконструкция истории человека, путей его миграции и адаптации путем анализа древней ДНК.

Эпигенетика свободноциркулирующей в крови человека ДНК и чем она похожа на ДНК людей эпохи бронзового века

Прохорчук Е.Б.

РНИМУ им Н.И. Пирогова

Что можно узнать, секвенируя свободноциркулирующую (сц) ДНК человека? Как по характерному ландшафту фрагментации сцДНК? Можно ли эту информацию использовать для диагностики в медицинских целях? Как работать с древней ДНК? Что общего между сцДНК и древней ДНК? Что можно сказать о древнем человеке, используя информацию о ландшафтах фрагментации его ДНК? Что такое «усы древности» и как они связаны с эпигенетикой древней ДНК?



Разин Сергей Владимирович

Разин Сергей Владимирович, 1954 года рождения, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководит отделом функциональной геномики Института биологии гена РАН и кафедрой молекулярной биологии биологического факультета МГУ им М.В. Ломоносова.

С.В. Разин закончил биологический факультет МГУ в 1976 году, после чего работал в Институте молекулярной биологии АН СССР с 1976 по 1990 годы и далее в Институте биологии гена РАН. С 1989 по 2000 годы в течение различных периодов работал в качестве приглашенного профессора в Университете Париж 7 (Франция), Университете г. Архус (Дания), Онкологическом центре им Лавалья (Квебек, Канада) и в должности заведующего лабораторией в международном центре геномной инженерии и биотехнологии (Триест, Италия).

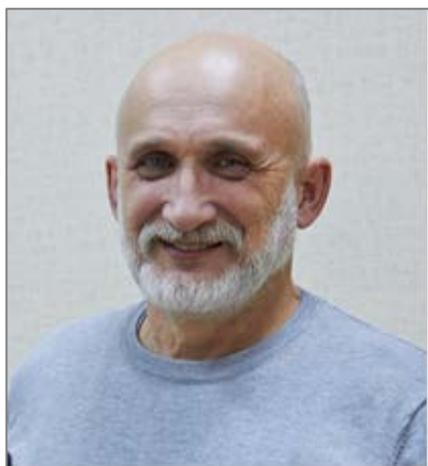
Работы С.В. Разина внесли весомый вклад в становление нового научного направления – 3D геномики. В этих работах раскрыт фундаментальный принцип построения хромосомы из структурно-функциональных доменов и изучены механизмы контроля экспрессии генов, работающие на уровне геномных доменов, раскрыт механизм самоорганизации хроматиновой фибриллы в компактные структуры высших порядков (топологически-ассоциированные домены), продемонстрирована важная функциональная роль пространственных взаимодействий между удаленными элементами генома, продемонстрирована пластичность пространственной организации генома в индивидуальных клетках. С.В. Разин является автором 300 научных статей и двух монографий.

3D ГЕНОМИКА

Разин С.В.

ИБГ РАН

Результаты работ, выполненных в течение последних 15 лет, существенно расширили наши представления о роли 3D организации генома в реализации его функциональной активности. Было продемонстрировано, что на уровне пространственной организации геном разделяется на структурно-функциональные блоки, ограничивающие сферу работы энхансеров. Стало ясно, что пространственная реконфигурация протяженного сегмента генома может быть механизмом, обеспечивающим активацию, либо репрессию различных генов. Соответственно, изменения 3D организации генома часто являются причиной возникновения различных, в том числе онкологических заболеваний. Все эти наблюдения способствовали возникновению нового научного направления – 3D геномики. В лекции рассматриваются наиболее важные открытия в области 3D геномики, в том числе сделанные в лаборатории автора, и обсуждаются дальнейшие пути развития этого научного направления.



Рубцов Николай Борисович

Рубцов Николай Борисович (24.07.1953) с отличием окончил Новосибирский Государственный университет (1970-1975). Работал во Всесоюзном научно-исследовательском институте молекулярной биологии (1975-1977). С 1977 по 1980 год учился в аспирантуре Института цитологии и генетики СО АН СССР. После окончания аспирантуры работал в ИЦиГ СО АН СССР (с 1991 года ИЦиГ СО РАН) в должности младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией, заместителя директора института по науке. С января 2018 года главный научный сотрудник. Им организован Центр коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН. В феврале 1982 года защитил кандидатскую диссертацию, в декабре 1996 года – докторскую диссертацию. В 1989 году присвоено ученое звание старшего научного сотрудника, в 2010 году - профессора. С января 1993 по март 1995, являясь стипендиатом фонда Александра фон Гумбольдта, работал в Институте генетики человека в Нюрнберге (ФРГ) и в Институте генетики человека и антропологии в Йене (ФРГ). С 2002 года преподает в Новосибирском Государственном Университете. В настоящее время является заведующим кафедры цитологии и генетики факультета естественных наук НГУ.

Является членом редколлегий журналов «Molecular Cytogenetics», «Генетика», «Медицинская генетика», «Вавиловский журнал генетики и селекции», членом Центрального совета ВОГиС им. Н.И. Вавилова, членом специализированных докторских советов при ИЦиГ СО РАН и ГУ ИКИ СО РАН, членом Объединенного Ученого Совета СО РАН по биологическим наукам.

Следы истории в современных геномах

Рубцов Н.Б.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
rubt@bionet.nsc.ru

Геномы современных организмов являются результатом длительной эволюции и представляют собой отражение разнообразных событий, имевших место в течение сотен миллионов лет. Несмотря на последующую реорганизацию следы этих событий можно рассмотреть при детальном анализе современных геномов. Одним из событий, имевших огромное значение для возникновения современных организмов, является полная дупликация геномов, очень широко распространенная в эволюции геномов растений, и прошедшая, как минимум, дважды в большинстве филогенетических линий животных. В настоящее время подавляющее число современных видов являются палеополиплоидами. В их геномах видны следы прошедшей сотни миллионов лет назад полногеномной дупликации, которые в настоящее время в значительной степени оказались уже стерты, последующей редиплоидизацией дублированного генома. Более явные следы полногеномной дупликации были недавно обнаружены у нескольких видов свободно живущих плоских червей рода *Macrostomum*. Молекулярно-цитогенетический анализ и секвенирование их геномов позволил не только описать следы полногеномной дупликации и последующей редиплоидизации дублированного генома, но и предложить возможные механизмы как самой полногеномной дупликации, так и последующей редиплоидизации, что позволит более эффективно проводить анализ современных палеополиплоидных геномов.

Другими временными срезами, представляющими большой интерес, являются десятки, сотни и десятки тысяч последних лет. В последние годы, были описаны достаточно многочисленные случаи быстрого возникновения новых видов животных в результате межвидовой гибридизации и последующего отбора. Скептический взгляд многих биологов на межвидовую гибридизацию, как значимый механизм видообразования, может оказаться подвергнутым пересмотру в результате анализа геномов современного человека, неандертальцев и Денисовского человека, выявившего в геноме современного человека многочисленные следы, имевших миллионы лет назад межвидовых скрещиваний с представителями как с известных вымерших видов гоминид, так и с существовавших, но, практически, не оставивших следов. Следует также отдельно рассмотреть события в истории современного человека, имевшие место сотни лет назад, но следы которых видны в геномах ныне живущих людей.

Рубцова Мария Петровна

В 2000 году окончила Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова. Кандидат химических наук по специальности биоорганическая химия с 2004 года. С 2016 года доцент на кафедре химии природных соединений Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.



Научные интересы:

Научная группа под руководством М. Рубцовой занимается изучением биогенеза и функционирования РНК-компонента теломеразного комплекса человека. Корректный биогенез теломеразной РНК человека связан с функционированием теломеразы, что крайне важно для жизнедеятельности и пролиферации таких клеток, как стволовые и раковые. В ходе исследования биогенеза теломеразной РНК человека удалось установить ключевую роль мультисубъединичного комплекса Интегратор в промотор-зависимом процессинге 3'-конца её первичного транскрипта. М. Рубцовой с коллегами удалось продемонстрировать кодирующий потенциал теломеразной РНК человека, что открывает новые перспективы в исследованиях регуляции функционирования теломеразы.

Теломеразная РНК человека: биогенез и функционирование

МГУ имени М.В. Ломоносова

Теломераза – ключевой компонент системы поддержания длины теломер. Теломераза состоит из теломеразной обратной транскриптазы и теломеразной РНК и обеспечивает удлинение теломер -- 3'-концевых участков линейных хромосом эукариот. Длина теломер определяет пролиферативный потенциал клеток. Укорочение теломер приводит к гибели клеток, а активность теломеразы обеспечивает повышенный пролиферативный потенциал определенных типов клеток, таких как половые, стволовые, клетки иммунной системы при активации, а также большинство раковых клеток. Теломеразная РНК является одним из двух коровых компонентов теломеразы абсолютно необходимых для активности фермента, поэтому ее корректный биогенез крайне важен для функционирования теломеразы и жизнедеятельности клеток. Процессинг

теломеразной РНК человека (hTR) конкурирует с деградацией первичного транскрипта при помощи экзосомы, что позволяет поддерживать ее количество в клетке на постоянном уровне. Недавно обнаружено, что первичный транскрипт транспортируется в цитоплазму, где выступает в качестве матрицы для синтеза белка, участвующего в ответе клетки на стрессовые воздействия. В настоящей работе исследована взаимосвязь биогенеза и функции теломеразной РНК.

Настоящая работа выполняется при поддержке РФФИ [18-29-07031 МК]; РФФИ [19-14-00065]; Программы развития МГУ имени М.В.Ломоносова [ПНР 5.13].

Самыгина Валерия Ролановна

Samygina_VR@nrcki.ru

Курчатовский Институт, НБИКС-пт, начальник
отдела структурной биологии.
Площадь академика Курчатова, 1, Москва,
Россия



Валерия Ролановна Самыгина окончила кафедру кристаллографии и кристаллохимии геологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова в 1993 году. Работает в московском институте кристаллографии им. А.В. Шубникова (ныне ФГУП «Кристаллография и фотоника» РАН (ФГУП КиФ)) с 1994 года. Во время работы над диссертацией, и после ее успешной защиты была неоднократно приглашенным ученым в институте Макс-Планка (отдел структурной молекулярной биологии) и Европейской молекулярно-биологической лаборатории (EMBL), DESY, Гамбург, Германия. В коллаборации с этими лабораториями осуществляла работы по белковой кристаллографии и малоугловому рентгеновскому рассеянию с использованием синхротронного излучения. Получила степень кандидата физико-математических наук в 2001 году в Институте Кристаллографии. Член комиссии по биологическим макромолекулам международного союза кристаллографов в 2008-2018 гг. В период 2010-2012 гг. Валерия получила опыт работы в области структурной биологии в SICbioGUNE, Дерио, Испания. С 2013 года работает в Курчатовском институте, Москва, Россия. В настоящее время она заведует отделом структурной биологии комплекса НБИКС-пт Курчатовского института, а также является старшим научным сотрудником во ФГУП «Кристаллография и фотоника». В 2018 году стала лауреатом премии имени Евграфа Федорова физического отделения РАН за серию работ «Структурная биология макромолекул, значимых для биотехнологии и медицины». Область интересов - кристаллография белка, белок-белковые и лиганд-белковые взаимодействия, гибридные структурные методы в биологии, развитие методик структурной биологии.

Синхротронные исследования в структурной биологии: от белковой кристаллографии до анализа единичных молекул на XFEL

Самыгина В.Р.

НИЦ «Курчатовский Институт»

Структурная биология – мощный инструмент изучения основных биологических процессов. Эта междисциплинарная наука способна раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе болезней, а значит предоставляет возможность найти способ их лечения. С ее помощью разрабатываются и совершенствуются биотехнологические цепочки. Три кита структурной биологии - это рентгеновская кристаллография, ядерный магнитный резонанс и криоэлектронная микроскопия. Рентгеновское малоугловое рассеяние - метод, который может предоставить дополнительную структурную информацию низкого разрешения или работает как «волшебная палочка» если другие методы не могут быть использованы. В последние два десятилетия исследовательский интерес смещается в сторону более сложных объектов с неуклонно возрастающим уровнем сложности предметов изучения. Это проблематичные для кристаллизации мембранные белки, большие белок-белковые, белок-липидные и белок-нуклеиновые комплексы. Это диктует повышенные требования к физическим методам, используемым для получения структур, а также исследовательской инфраструктуре. Развитие синхротронов позволило поднять на новый уровень как рентгеноструктурный анализ, так и рентгеновское малоугловое рассеяние макромолекул [1]. В настоящее время некоторые синхротроны располагают современными криоэлектронными микроскопами. Новый этап развития инструментальных методов синхротронной структурной биологии – использование лазеров на свободных электронах (free electron laser, FEL) [2]. Излучение, генерируемое ими, обладает непревзойденной интенсивностью, что позволяет получать кристаллические структуры в незамороженном состоянии с кристаллов микронных размеров, а скорость импульсов позволяет проводить времяразрешающие эксперименты быстропротекающих биохимических процессов. Одна из основных целей FEL – получать структуры единичных молекул, кристаллизация которых затруднена или невозможна. В силу слабости рассеяния от единичных частиц, объектами для таких экспериментов пока являются вирусы большого размера. Недавно на Европейском XFEL был собран набор дифракционных данных с частиц вируса клещевого энцефалита диаметром 50 нм, полученных российскими вирусологами Центра им. М.П. Чумакова [3]. Это рекордно минимальный на сегодняшний день размер частиц для изучения методом «анализ единичных частиц» на всех известных FEL. Эксперимент стал возможен благодаря

тщательно разработанной в НИЦ Курчатовский Институт методике контроля качества образцов. Работа была поддержана грантом РФФИ 18-02-40026.

[1] Z. Rao and Z. Lou. Synchrotron Radiation Applications (2018), Chapter 4, p. 81

[2] P. Fromme (2015) Nat Chem Biol., 11, p.895

[3] M. Vorovitch et al. (2015) Springer Plus, 4, p.761



Сергиев Петр Владимирович

Сергиев Петр Владимирович, профессор РАН, доцент Сколковского института науки и технологий, профессор Химического факультета, директор Института функциональной геномики МГУ имени М.В.Ломоносова. Закончил МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет. Работал в рамках международного сотрудничества в Институте Молекулярной Генетики имени М.Планка, Берлин и в Университете Брауна, Провиденс. Область научных интересов – молекулярные механизмы биосинтеза белка, ингибирование трансляции антибиотиками, ферментативная модификация РНК, геномное редактирование, функциональная геномика, получение мышей с измененным геномом.

Модификация РНК

Сколковский институт науки и технологий

Институт функциональной геномики МГУ им. М.В. Ломоносова

Во всех организмах РНК модифицированы с помощью специализированных ферментов. У бактерий модификации подвергаются рибосомные и транспортные РНК. У млекопитающих модифицированы транспортные, рибосомные, матричные РНК, а также многочисленная группа малых РНК. В докладе будут рассмотрены данные научной литературы о модификации РНК, механизмах распознавания и «стирания» модифицированных нуклеотидов. Также будут рассмотрены собственные результаты нашей научной группы о поиске новых РНК метилтрансфераз у бактерий и млекопитающих, их эволюции и функциональной роли. Кроме этого, будет обсуждение последних, пока не опубликованных результатов нашей работы, связанных с исследованием функции предположительных РНК метилтрансфераз млекопитающих с тканеспецифичной экспрессией. Будет показана возможность применения методов геномного редактирования на модели клеточных линий и мышей для изучения функциональной роли генов, участвующих в модификации РНК.

Работа поддержана грантом РНФ 19-14-00043.



Станжевский Андрей Алексеевич

В 2000 г. с отличием закончил лечебный факультет Санкт-Петербургской государственной академии им. И. И. Мечникова (Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова).

С 2000 по 2002 г. обучался в клинической ординатуре Центрального научного рентгенорадиологического института (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова) по специальности «Радиология».

С 2002 года работает в РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова, где прошел путь от научного сотрудника до руководителя отдела лучевой диагностики.

С 2016 года работает в должности заместителя директора по научной работе в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова.

А.А. Станжевский – ведущий специалист в области использования технологии ПЭТ в неврологии и психиатрии. Результаты его научной деятельности отражены в кандидатской диссертации «Разработка методов совмещения лучевых мультимодальных изображений и их применение в клинике» (специальность 14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия, 2004 г.) и докторской диссертации «Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний и тревожно-обсессивных расстройств (специальность 14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия, 2009 г.).

Является соавтором первого руководства на русском языке по позитронной эмиссионной томографии (под ред. академика РАН А.М. Гранова), национального руководства по ядерной медицине (под ред. члена-корреспондента РАН, профессора Ю.Б. Лишманова) и первого отечественного руководства по позитронной эмиссионной томографии на английском языке (Springer Verlag, под ред. академика РАН А.М. Гранова).

А.А. Станжевский – автор и соавтор 130 научных работ, в т.ч. 3 руководств, 1 монографии на английском языке и 4 патентов на изобретение.

Является членом Европейского общества радиологов (ECR), ассоциированным членом Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM).

Медицинские радионуклиды и радиофармацевтические лекарственные препараты на их основе в тераностике онкологических заболеваний
Medical radionuclides and radiopharmaceuticals in theranostics of oncological diseases

Станжевский А.А.

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Stanzhevsky A.A.

Granov Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Тераностика является областью медицины, в которой одна и та же технология используется и для диагностики, и лечения заболевания в ходе общей процедуры. В случае ядерной медицины при использовании тераностических принципов с целью выявления онкологических заболеваний и их терапии применяются одни и те же молекулы-переносчики с, как правило, разными радионуклидами диагностического и терапевтического назначения.

В докладе представлен анализ современного состояния диагностики и лечения онкологических заболеваний на базе использования тераностических подходов с применением технологий ядерной медицины, а также определение перспектив внедрения медицинских радионуклидов и радиофармацевтических препаратов на их основе.

В настоящее время в России злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест в статистике заболеваемости, смертности и стойкой утраты трудоспособности населения. Достаточно сказать, что на учете в онкологических диспансерах на учете находится около 2% населения нашей страны. Тераностика онкологических заболеваний является уникальной, многообещающей технологией персонифицированной диагностики и терапии социально значимых онкологических заболеваний, так как и вещество-носитель, и радионуклид могут быть индивидуально подобраны для каждого пациента. При этом осуществляется адресная доставка радионуклида в патологические очаги вследствие биохимической тропности носителя или путем прямого введения РФП в зону поражения. Преимуществом такого подхода является достижение максимально высоких поглощенных доз в области интереса с минимизацией повреждения окружающих интактных тканей, а также возможность одновременного терапевтического воздействия на все очаги поражения при распространенном онкологическом заболевании. В развитых странах число используемых в клинической практике радиофармпрепаратов для диагностики и лечения онкологических заболеваний постоянно растет. Проведенные исследования в Европе и с США показали высокую эффективность применения тераностических подходов в повышении выживаемости и улучшении качества

жизни пациентов с распространенными гормоно-резистентными формами рака предстательной железы и нейроэндокринных опухолей. Активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику меченные полипептидные агенты (моноклональные антитела, диатела, аффитела, пептиды и др.) для диагностики и лечения рака легкого, молочной железы, меланомы, лимфопролиферативных заболеваний

Россия является мировым лидером в области производства радионуклидов медицинского назначения. Однако при этом в настоящее время на территории Российской Федерации применяются только четыре терапевтических радиофармпрепарата: I-131натрия йодид, Sr-89хлорид, Sm-153 оксабифор, радия-223 хлорид. Очевидно, что для повышения эффективности лечения онкологических заболеваний в нашей стране на базе применения технологий ядерной медицины, необходимо существенное расширение спектра применяемых в клинической практике радионуклидов для позитронно-эмиссионной томографии (^{64}Cu , ^{89}Zr) и радионуклидной терапии (бета-эмиттеры: ^{177}Lu , ^{67}Cu , ^{188}Re) и альфа-эмиттеров (^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{211}At), а также радиофармацевтических лекарственных препаратов на их основе.



Andrey Gruzinov

Postdoctoral Fellow in D.I. Svergun group at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL Hamburg).

Research Interests:

Small-angle X-Ray and neutron scattering, biophysics, synchrotron radiation technology, structural biology, lipid nanosystems.

Biography:

2016 - Postdoc, EMBL Hamburg

2015 - PhD, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

2011 - Diploma, Lomonosov Moscow State University, Department of Physics, Moscow, Russia

Small-angle X-ray scattering (SAXS) for molecular biology applications

Andrey Gruzinov, Dmitri Svergun

EMBL c/o DESY, Notkestr. 85, Geb. 25a, 22607 Hamburg, Germany

Small-angle X-ray scattering (SAXS) is a powerful method in the studies of solutions of biological macromolecules and nanostructured systems allowing one to analyze the structure of native particles and complexes and to rapidly assess structural changes in response to variations in external conditions. Dedicated high brilliance synchrotron beamlines and novel data analysis methods significantly enhanced resolution and reliability of the structural models provided by SAXS. Very important is the ability of SAXS to quantitatively characterize complicated systems and mixtures in native environments and to see the biomolecules in action by rapidly observing responses to changing physical and chemical conditions (e.g. upon pH or temperature changes, ligand binding etc).

Given the limited information content in the scattering data, robust data analysis and modelling methods are of major importance for broad applications of solution SAXS in biology. To reduce the ambiguity of interpretation, SAXS is often combined with other structural methods like crystallography, NMR and electron microscopy, and also with computational, biophysical and biochemical techniques to build hybrid models. In classical applications, SAXS generally yields low resolution quaternary structure but, very importantly, the method can also help to analyze

equilibrium mixtures and to visualize flexible portions of the structures, not seen by the high-resolution methods.

In the present talk, modern methods for SAXS data analysis will be presented and illustrated by applications to characterize structures and conformational transitions of biological macromolecules in solution.

References:

1. Svergun, D.I., Koch, M.H.J., Timmins, P.A., May, R.P. (2013) *Small Angle X-Ray and Neutron Scattering from Solutions of Biological Macromolecules* Oxford University Press
 2. Blanchet, C.E., Spilotros, A., Schwemmer, F., Graewert, M.A., Kikhney, A.G., Jeffries, C.M., Franke, D., Mark, D., Zengerle, R., Cipriani, F., Fiedler, S., Roessle, M. and Svergun, D.I (2015) Versatile sample environments and automation for biological solution X-ray scattering experiments at the P12 beamline (PETRA III, DESY) *J. Appl. Cryst.* 48(2), 431-443
 3. Spilotros, A., Gruzinov, A. and Svergun, D.I. (2020). *Advances in Small and Wide-Angle X-Ray Scattering from Proteins and Macromolecular Solutions*. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, R.A. Meyers (Ed.).
 4. Jeffries, C.M., Graewert, M.A., Blanchet, C.E., Langley, D.B., Whitten A.E. and Svergun, D.I. (2016) Preparing monodisperse macromolecular samples for successful biological small-angle X-ray and neutron-scattering experiments *Nature Protocols* 11, 2122-2153
 5. Franke, D., Petoukhov, M.V., Konarev, P.V., Panjkovich, A., Tuukkanen, A., Mertens, H.D.T., Kikhney, A.G., Hajizadeh, N.R., Franklin, J.M., Jeffries, C.M. and Svergun, D.I. (2017) ATLAS 2.8: a comprehensive data analysis suite for small-angle scattering from macromolecular solutions. *Appl. Cryst.* 50, 1212-1225
- Valentini, E., Kikhney, A.G., Previtali, G., Jeffries, C.M. and Svergun D.I. (2014) SASBDB, a repository for biological small-angle scattering data *Nucleic Acids Res.* 43(D1), D357-D363
DOI

Valeria Rondelli

Researcher at the Medical Biotechnologies and Translational Medicine Department of the University of Milano, Italy.



RESEARCH INTEREST

Valeria Rondelli is an experimental biophysicist with a multidisciplinary background. Her interest falls in the investigation of the self-assembly and structuring of biomacromolecules and pharmaceutical nanovectors in solution.

In particular she is interested in the development and structural description of complex models for biomembranes and tissues, suitable to be investigated by techniques such as neutron and X-ray scattering and reflectometry.

She exploited the complex models built-up and characterized, to perform detailed investigations on membrane interaction with several biomolecules, such as surfactants, proteins, peptides, enzymes.

She is well known as expert user and collaborator for experimental environments development in the European Large Scale Facilities for X-rays and neutron research.

CURRICULUM VITAE

2008 Master Degree in Physics, Università degli Studi di Milano, Italy

2008 Fellow, Institute of Pharmacological Research 'Mario Negri', Milano, Italy

2009 –2011 Long Term Visitor, Institute Laue-Langevin (ILL), France

2012 Ph.D in Biochemistry, Università degli Studi di Milano, Italy

2012 –2016 Post-Doc in Physics, Università degli Studi di Milano, Italy

2016 - present Steering committee of the Italian Society of Pure and Applied Biophysics

Present Researcher in Applied Physics, Università degli Studi di Milano, Italy

Modeling interactions at membrane surface: structural insights obtained by neutron reflection

Valeria Rondelli

Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Italy.

valeria.rondelli@unimi.it

Biomembranes are complex objects made by several different molecular species. One of their most significant complexities is compositional asymmetry. Regions exist where asymmetry, both lateral and transverse, is a key factor, as in glycosphingolipids enriched rafts, where the uneven disposition is claimed to be associated to functional and structural roles. Nonetheless, membranes asymmetry is often an underestimated feature and hard to reproduce in mimics. Experimental models, bearing forced membrane leaflets asymmetry in the form of disperse aggregates in solution or of single supported bilayers, have been developed to be suitably investigated by light, neutron and x-ray scattering and reflectivity. Neutron reflectometry allowed to access the cross structure of raft-mimics, assessing that the presence of a typical raft glycosphingolipid, GM1 ganglioside, forces asymmetry in cholesterol distribution, proving that a true coupling between the two molecules occurs. Similar investigations on animals and plant mimics revealed that the degree of sterols asymmetry depends on the specific membrane domain under study.

Another complexity which may be reproduced in mimics is the presence of mucus layers covering several body tracts. Mucus, an hydrogel mainly composed by mucin, acts as selective barrier for incoming molecules and microorganisms. Neutron reflectometry allowed to develop and structurally investigate a bio-inspired complex model system consisting in a mucin layer deposited on top of a single supported model membrane.

Membranes selectivity depends on both the local structure and the specific composition. Multitechnique investigations allowed to address the structural response of model membranes to approaching polymers, enzymes, and proteins such as Alpha-Synuclein, A β peptides and ion channel proteins.

The possibility to create and study customized membranes mimicking different membrane portions opens the way to the detailed investigation of a variety of specific molecule-membrane interactions, to be potentially predictive of the fate of macromolecules, such as nanodrugs intended to reach membrane surface, eventually after crossing the mucus barrier. In this perspective neutron reflectometry is a powerful tool, allowing the cross-structural investigation of complex biosystems with few Angstrom sensitivity.

REFERENCES

- F. Perissinotto, V. Rondelli, P. Parisse, N. Tormena, A. Zunino, L. Almasy, D.G. Merkel, L. Bottyan, L. Casalis. *GM1 Ganglioside role in the interaction of Alpha-synuclein with lipid membranes: morphology and structure*, Biophysical Chemistry 255 (2019) 106272
- Rondelli V., Di Cola E., Koutsioubas A., Alongi J., Ferruti P., Ranucci E., Brocca P. *Mucin thin layers: a model for mucus covered tissues*, International Journal of Molecular Sciences 20(15) (2019) 3712
- Rondelli V., Brocca P., Tranquilli N., Fragneto G., Del Favero E., Cantù L., *Building a biomimetic membrane for neutron reflectivity investigation: Complexity, asymmetry and contrast*, Biophysical Chemistry 229 (2017) 135-141
- Rondelli V., Del Favero E., Brocca P., Fragneto G., Trapp M., Mauri L., Ciampa M.G., Romani G., Braun C.J., Winterstein L., Schroeder I., Thiel G., Moroni A., Cantu L., *Directional K⁺ channel insertion in a single phospholipid bilayer: Neutron reflectometry and electrophysiology in the joint exploration of a model membrane functional platform*, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects 1862 (2018) 1742-1750
- Rondelli V., Brocca P., Fragneto G., Daillant, J., Tringali, C., Cantù L., Del Favero E., *Membrane restructuring following in situ sialidase digestion of gangliosides: complex model bilayers by synchrotron radiation reflectivity*. Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes 1859 (2017) 845-851.
- Rondelli V., Brocca P., Motta S., Messa M., Colombo L., Salmona M., Fragneto G., Cantù L., Del Favero E., *Amyloid- β Peptides in interaction with raft-mime model membranes: a neutron reflectivity insight*, Scientific Reports 6, 20997 (2016)
- Rondelli V., Fragneto G., Motta S., Del Favero E., Brocca P., Sonnino S., Cantù L., *Ganglioside GM1 forces the redistribution of cholesterol in a biomimetic membrane*, Biochimica et Biophysica Acta: Biomembranes 1818, 2860 (2012) 2860-2867.



Andreas Stadler

Senior Scientist at JCNS-1, FZ Jülich, Germany

RESEARCH INTERESTS

Andreas Stadler currently works at the Julich Centre for Neutron Science (JCNS-1), Forschungszentrum Jülich, Germany. Andreas does research in Biophysical Chemistry and Molecular Biophysics. He is also teaching Physical and Biophysical Chemistry at RWTH Aachen University. Current scientific projects are focused on the investigation of molecular dynamics and solution structures of intrinsically disordered and unfolded proteins in response to environmental conditions and on their interaction with biological membranes. Experimental methods being used are primarily neutron, X-ray and light scattering techniques. For the interpretation of the experimental data of unfolded and partially folded proteins analytical models derived from polymer-theory are being employed, while computer simulations based on available crystal structures can be used to decipher the functionally relevant motions of folded proteins.

CURRICULUM VITAE

- 1999 - 2005 studies of physics at TU Munich, Germany
- 2002 – 2003 studies of biophysics at University Paris, France
- 2003 Master in Molecular Biophysics, Prof. Dr. Catherine Etchebest, Paris
- 2005 Diploma in Physics, Prof. Dr. Fritz Parak, TU Munich
- 2006 - 2009 Ph.D. with Dr. Giuseppe Zaccai, Biophysics, ILL, Grenoble, France
- 2009 - 2011 PostDoc with Prof. Dr. Büldt, FZ Jülich, Germany
- 2011 - Staff scientist at JCNS-1, FZ Jülich, Germany
- 2019 Habilitation in Physical Chemistry, RWTH Aachen, Germany

Structural Dynamics of Intrinsically Disordered and Partially Folded Proteins

Andreas Stadler

*Jülich Centre for Neutron Science JCNS (JCNS-1) & Institute of Complex Systems (ICS-1),
Forschungszentrum Jülich GmbH, 52425 Jülich, Germany*

a.stadler@fz-juelich.de

A characteristic property of intrinsically disordered and partially folded proteins is a large inherent molecular flexibility. In my talk, I will first introduce the methods of

small-angle neutron scattering (SANS) and neutron spin-echo spectroscopy (NSE) that allow us to study structure and dynamics of those flexible proteins in solution.

Furthermore, I will present selected SANS and NSE studies on the structure and dynamics of the intrinsically disordered myelin basic protein (1,2), of bovine serum albumin in its fully folded and different denatured states (3,4), and of different folding intermediates of apomyoglobin (5). Those chosen systems cover a broad range from intrinsically disordered proteins, to fully folded and partially folded intermediates up to denatured states. SANS experiments allowed us here to gain information of structural aspects, while NSE experiments gave valuable information on collective motions of the protein up to several hundred nanoseconds on the nanometre length-scale.

In my talk, I will provide an illustrative overview what we can learn from those studies on the connection between protein folding and protein dynamics. In general, internal motions of the unfolded proteins could be interpreted using concepts derived from polymer theory. I will introduce here the relevant polymer models and discuss to which extent motions in those biopolymers can be described by classical polymer theory and what is the physical reason for observed differences to ideal polymer-behaviour. With progressing content of folded structure more complex motional patterns appear in the proteins. I will illustrate how those motional patterns can be interpreted using normal mode analysis and how they can be related to the biological function of the proteins.

References

- [1] Stadler et al. J. Am. Chem. Soc., 2014, 136 (19), 6987–6994
- [2] Stingaciu et al. J Phys Chem Lett, 2020, 11 (1) 292-296
- [3] Ameseder et al. J. Phys. Chem. Lett, 2018, 9, 2469–2473
- [4] Ameseder et al. Phys Chem Chem Phys, 2019, **21**, 18477-18485
- [5] Balacescu et al. Scientific Reports, 2020, 10:1570

Отпечатано в типографии
НИЦ «Курчатовский институт»



НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ



Отделение молекулярной
и радиационной биофизики

НИЦ «Курчатовский институт»

