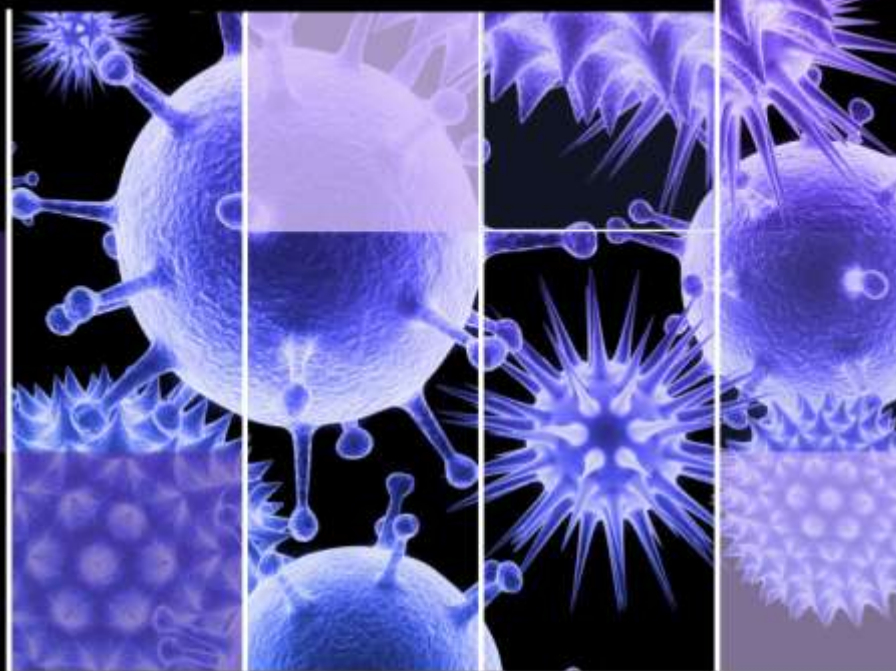


Институт
теоретической и экспериментальной
биофизики РАН



СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН,
опубликованных в 2020 году

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт теоретической и экспериментальной биофизики
Российской академии наук

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

**по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН,
опубликованных в 2020 году**

Составители:
пресс-служба ИТЭБ РАН:
Перевязова Т.А.; Дюкина А.Р.; Быкова Н.Н.
Под редакцией *Левина С.Г.*

Синхробук (Synchrobook™)
Пушино
2021

Сборник научных трудов. Пресс-релизы по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН, опубликованных в 2020 году / сост. пресс-служба ИТЭБ РАН; к.б.н. Перевязова Т.А., к.б.н. Дюкина А.Р., журналист Быкова Н.Н.; оформление Абакумовой Ю.Ю. Под редакцией первого зам. директора ИТЭБ РАН к.б.н. Левина С.Г. — Пушино : ИТЭБ РАН, изд-во «Синхробук» (SynchrobookTM), 2021.

ISBN 978-5-91874-904-3

Сборник составлен по материалам научных статей, опубликованных сотрудниками ИТЭБ РАН в 2020 году в зарубежных и отечественных реферируемых изданиях и получивших широкий отклик в СМИ. В сборнике приведены пресс-релизы, отражающие наиболее значимые результаты научных исследований, проводимых в Институте. Представленные статьи охватывают широкий спектр научных проблем: от теоретической биофизики до инновационных биотехнологических разработок, уже нашедших применение в медицине.

Издание предназначено для студентов, аспирантов, преподавателей биологических и медицинских вузов, а так же широкого круга читателей, интересующихся новыми достижениями ученых в области биофизики, биохимии, молекулярной биологии, нейробиологии и биотехнологии.

© ИТЭБ РАН, Пушино, 2021
© Синхробук (SynchrobookTM), Пушино, 2021
© Абакумова Ю.Ю., оформление, 2021

Никифорова А.Б., Переязова Т.А.

Гормон из сердечных мышц влияет на функцию почек

Ученые из медицинского университета Южной Каролины при участии специалистов из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН исследовали влияние натрийуретического пептида на митохондрии почек. Результаты их работы были опубликованы в ноябрьском выпуске *American Journal of Physiology: Renal Physiology*.

Натрийуретический пептид — это гормон, который образуется в мышечной ткани сердца в ответ на повышение артериального давления. Основной функцией этого пептида является расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов и снижение объема циркулирующей крови, благодаря чему происходит снижение артериального давления. Также известно, что этот пептид участвует в метаболизме жировой ткани, усиливая высвобождение жировой тканью свободных жирных кислот. Других данных о его свойствах и воздействии на организм довольно много, но они не систематизированы, и зачастую противоречивы.

Ученые из университета Южной Каролины сфокусировали свое внимание на влиянии натрийуретического пептида на почки при различных



На фото: старший научный сотрудник Лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Анна Никифорова (фотография пресслужбы ИТЭБ РАН).

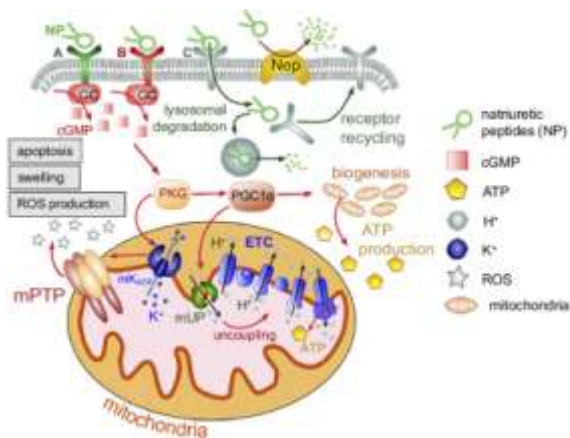


Рисунок демонстрирует пути влияния натрийуретического пептида внутри клетки

почечных патологиях и заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Известно, что этот пептид не способен проникать внутрь клеток и взаимодействует с рецепторами на поверхности клеток. В том числе на поверхности клеток почек. Но что же происходит внутри этих клеток после взаимодействия пептида с рецептором? Ответить на этот вопрос постарались ответить авторы статьи, в том числе

старший научный сотрудник Лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Анна Никифорова: «Проанализировав многочисленные данные литературы, стало понятно, что натрийуретический пептид увеличивает продукцию циклического ГТФ (гуанозинтрифосфат — пуриновый нуклеозид, который играет роль источника энергии для активации субстратов в метаболических реакциях). Циклический ГТФ в клетке способен вызывать разобщение митохондриального окислительного фосфорилирования». При этом из почечной ткани наблюдается активное выведение воды и ионов натрия, из-за чего почечные сосуды расширяются, и скорость клубочковой фильтрации увеличивается.

Несмотря на эти данные, изучение механизмов сложных каскадов взаимодействий, связывающие натрийуретический пептид и, например, индукцию синтеза циклического ГТФ в отношении функций митохондрий по существу отсутствуют. Данное исследование представляет собой первый этап работы: учеными готовится серия работ, посвященных изучению этих механизмов.

Установление физиологической связи между натрийуретическими пептидами и митохондриями в почках и сердечно-сосудистой системе открывает новые направления исследований, направленные на развитие совершенно новых терапевтических подходов для лечения заболеваний этих органов.

Источник: Domondon M., Nikiforova A.B., DeLeon-Pennell K.Y., Ilatovskaya D.V. Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides. Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Nov 1;317(5):F1164-F1168. doi: 10.1152/ajprenal.00384.2019.

Кудрявцев А.А., Дюкина А.Р.

Показана возможность управления скоростью биодеградации наночастиц пористого кремния в живых клетках

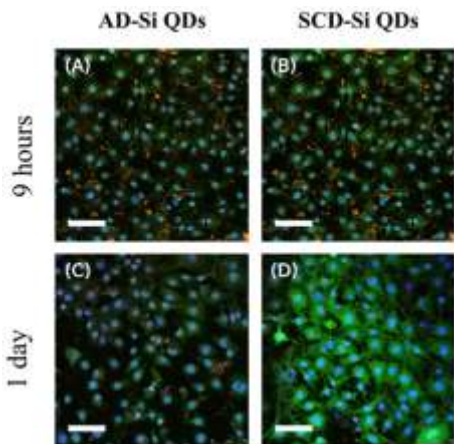
Наночастицы пористого кремния в настоящее время являются одним из наиболее перспективных наноматериалов для целей медицины. «Действительно, ранее в наших работах уже были доказаны свойства низкой токсичности кремниевых наночастиц, возможность их использования как контейнеров для доставки лекарств, а также как сенсбилизаторов (усилителей) акустических (ультразвуковых) и электромагнитных волн терапевтических частот и мощностей. Уникальным свойством наночастиц пористого кремния, в отличие от других твердотельных наноматериалов, является их способность растворяться в живых клетках и тканях (биодеградация)» — сообщил соавтор статьи, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН Андрей Александрович Кудрявцев.

Опубликованная недавно работа в журнале *Faraday Discussions*, посвящена исследованию возможности управления скоростью биодеградации наночастиц пористого кремния в живых клетках. Исследование является результатом сотрудничества ученых из ИТЭБ РАН с группой МГУ имени М.В. Ломоносова и коллегами из Англии.

Андрей Александрович дополнил: «по сути, пористые наночастицы состоят из кремниевых нанокристаллов малых размеров (квантовых точек) и пор, и легко могут быть получены путем измельчения пленок пористого кремния. После измельчения, наночастицы подвергались различной обработке: сушились на воздухе (AD-Si QDs) или в сверхкритических условиях в жидком CO₂ (SCD-Si QDs), и затем отжигались при 600 С. Такая обработка поверхности наночастиц приводила к росту слоя оксида кремния (SiO₂) на их поверхности. При этом



На фото соавтор статьи, ведущий научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН, кандидат физико-математических наук Кудрявцев Андрей Александрович (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).



На рисунке: микрофотография клеток 3T3NIH с введенными наночастицами кремния (красные spots) после 9 и 24 часов их взаимодействия, полученная с использованием конфокального люминесцентного микроскопа.

факторов: больший объем и диаметр пор, которые способствуют более быстрому проникновению жидкости (лучшее «смачивание»); большая внутренняя поверхность и меньшие нанокристаллы, которые способствуют более быстрому растворению квантовых точек.

Полученные результаты работы могут найти применение для создания на основе пористых наночастиц кремния наноконтейнеров с контролируемым временем выгрузки лекарств.

Работа поддержана грантом РФФ № 19-72-10131.

Источник: *Gongalsky M., Tsurikova U.A., Storey C.J., Evstratova Y.V., Kudryavtsev A.A., Canham L.T., Osminkina L.A.* The effects of drying technique and surface pre-treatment on the cytotoxicity and dissolution rate of luminescent porous silicon quantum dots in model fluids and living cells. *Faraday Discussions.* (2019). (IF 3.427) DOI: 10.1039/C9FD00107G Q1. First published on 1st November 2019.

Ермаков А.М., Быкова Н.Н.

Красный свет ускоряет регенерацию головы

На примере планарий учёные из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН показали, что используемые в медицине и косметологии методы фототерапии могут быть намного эффективнее, если в таком лечении будут задействованы световые волны определённого спектра. Ре-

размер квантовых точек кремния в образцах различался: 5 нм для наночастиц после сушки на воздухе, и 2 нм после сверхкритической сушки».

Сочетанием методов люминесцентной конфокальной микроскопии и микро-спектроскопии комбинационного рассеяния света была исследована скорость растворения наночастиц непосредственно в живых клетках. Показана стабильность наночастиц AD-Si QDs и быстрая полная биодеградация наночастиц SCD-Si QDs (рисунок). Учитывая, что химический состав поверхности одинаков для двух типов наноматериалов, авторы связали более быстрое растворение SCD-Si QDs с сочетанием двух морфологиче-

зультаты исследования о влиянии света на регенерацию биологических тканей они опубликовали в *Journal of Photochemistry and Photobiology*.

Фотобиомодуляция — одна из модных методик терапии и омоложения, действие которой основано на влиянии светового излучения на процессы в живом организме. В науке есть мнения, что ее эффективность может быть гораздо выше при определенных условиях. На различных моделях проводятся исследования с помощью световых волн, регистрируются изменения для обнаружения эффекта. Однако до сих пор нет чёткого понимания, как протекает тот или иной биологический процесс при воздействии светом и каковы механизмы этого воздействия. Группа исследователей из Института экспериментальной и теоретической биофизики РАН, облучая светом планарий, стандартизировала процедуры фототерапии животных, а также унифицировала изучаемые биологические процессы — регенерацию головы планарий, митотическую активность их стволовых клеток и транскрипцию генов, ответственных за ранние этапы регенерации.

Планарии — это плоские черви, живущие, как правило, в реках или в море. Их уникальность заключается в том, что они обладают неограниченной способностью к регенерации за счёт наличия в их теле большого количества стволовых клеток (более 30% от общего числа клеток). Благодаря этой особенности планарии практически бессмертны. При этом они очень чувствительны к воздействию различных слабых факторов. Всё это делает их весьма удобной моделью для научных экспериментов.

Опыты учёных ИТЭБ РАН с воздействием светом на планарии привели к неожиданным результатам. Впервые было обнаружено, что слабое световое излучение может оказывать биологическое действие только в том случае, если оно имеет определенную длину волны, причем в достаточно узком диапазоне.

«Так, мы показали, что красный свет способен ускорять регенерацию головы планарий, а зеленый, наоборот, — подавляет этот процесс. Если длина волны отличается от этих диапазонов, то данное световое излучение не оказывает никакого биологического эффекта, — комментирует один из авторов



*На фото: старший научный сотрудник
Лаборатории энергетики биологических
систем ИТЭБ РАН, кандидат биологических
наук Артём Ермаков (фотография
пресс-службы ИТЭБ РАН)*

исследования, старший научный сотрудник института Артём Ермаков. — Мы впервые установили, что первичным звеном, реагирующим на световое излучение, является транскрипция определенных генов планарий, ответственных за ранние этапы регенерации. Причем период воздействия (т.е. в какой фазе процесса регенерации оно происходит) и продолжительность светового облучения также играет большую роль в развитии биологического эффекта».

Авторы надеются, что результаты их исследования помогут усовершенствовать методы фототерапии, в частности, разработать фототерапевтические приборы и технологии, которые бы учитывали биологические механизмы воздействия светового излучения с разной длиной волны, а также особенности течения биологических процессов и их чувствительности к световому воздействию на разных этапах этих процессов (например, ранозаживления).

Источник: *Ermakov A.M., Ermakov O.N., Popov A.L., Manokhin A.A., Ivanov V.K.* Opposite effects of low intensity light of different wavelengths on the planarian regeneration rate. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Volume 202, January 2020, 111714

Косенко Е.А., Тихонова Л.А., Алилова Г.А.

**Ученые из ИТЭБ РАН предложили эритроцитарную гипотезу
возникновения энергетического кризиса мозга
при болезни Альцгеймера**

Болезнь Альцгеймера представляет собой прогрессирующее системное заболевание, которое развивается медленно, поражая мозг, сосуды головного мозга и периферические ткани, а также эритроциты, тромбоциты и лейкоциты, и характеризуется потерей памяти и ослаблением умственных способностей у людей пожилого возраста. Несмотря на то, что с момента выявления болезни Альцгеймера прошло более 100 лет, патогенез заболевания до сих пор неизвестен.

Первой гипотезой, объясняющей причины повреждения когнитивных функций при болезни Альцгеймера, была амилоидная каскадная гипотеза, согласно которой накопление амилоидных пептидов в мозге считалось главным и единственным патогенетическим фактором, ответственным за возникновение этого заболевания. Хотя накопление амилоидных бляшек в головном мозге было предметом интенсивных исследований патогенеза заболеваний и разработки антиамилоидных препаратов, продолжающиеся неудачи клинических испытаний позволяют предположить, что амилоиды не являются ключевой причиной болезни Альцгеймера. В соответствии с этим, в настоящее время некоторые крупные фармацевтические компании отказались от производства антиамилоидных препаратов и прекратили субсидировать исследования, основанные на гипотезе амилоидного каскада. Таким образом, существующие подходы к изучению патогенеза болезни Альцгеймера должны быть пересмотрены.

Хорошо известно, что характерным нарушением в мозге при болезни Альцгеймера является прогрессирующее торможение аэробного окисления глюкозы, накопление лактата и развитие гипоксии. Причины этого нарушения множественны, и одной из них может быть недостаточное поступление кислорода. Однако роль эритроцитов, которые переносят кислород и снабжают им ткани, в настоящее время в патогенезе болезни Альцгеймера не известна, что не позволяет оценить их вклад в развитие гипоксии и нарушение аэробного метаболизма в мозге при этом заболевании.

«В статье, опубликованной нами в *Journal of Clinical Medicine*, предлагается новая эритроцитарная гипотеза возникновения энергетического кризиса мозга при болезни Альцгеймера, — рассказывает о своем исследовании главный научный сотрудник Лаборатории клеточной инженерии, доктор биологических наук Елена Александровна Косенко. — Суть гипотезы заключается в том, что нарушения в гликолитических, антиоксидантных и транспортных системах, обнаруженные в эритроцитах пожилых людей, могут изменять функцию этих клеток, связанную с доставкой кислорода тканям и органам, и вызывать подавление аэробного окисления глюкозы, приводящее к дегенерации нервных клеток и повреждению когнитивных процессов, наблюдаемым при болезни Альцгеймера. Гипотезу подтверждают результаты наших исследований и обширная литература по этому вопросу».

Наше предположение не противоречит известной сосудистой гипотезе возникновения болезни Альцгеймера, в основе которой лежит повреждение сосудов и нарушение гемодинамики, приводящие к гипоперфузии мозга. В то же время оно четко указывает на возможное существование дополнительных неучтенных механизмов, ограничивающих поступление кислорода в мозг и, следовательно, участвующих в развитии гипоксии и нейродегенеративных процессов, специфичных для болезни Альцгеймера.

Поэтому мы полагаем, что эндогенные биохимические параметры в эритроцитах можно считать как индикатором состояния клеток в центральной нервной системе, так и новой мишенью для разработки инновационных методов лечения не только болезни Альцгеймера, но и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся гипоксией. Это предположение обеспечивает основу для разработки индивидуальных инновационных технологий для восстановления энергетического обмена, антиоксидантной системы и других нарушенных эндогенных биохимических путей в эритроцитах, что поможет улучшить функцию этих клеток для обеспечения адекватного снабжения мозга кислородом и нормализации аэробной утилизации глюкозы.

Источник: *Kosenko E., Tikhonova L., Alilova G., Urios A., Montoliu C. The Erythrocytic Hypothesis of Brain Energy Crisis in Sporadic Alzheimer Disease: Possible Consequences and Supporting Evidence. J Clin Med. 2020, 9(1), 206.*

Учёные «пролили» свет на микробов

Модифицированные светопреобразующие покрытия в виде текстильного материала или спанбонда для грядок в поле впервые предложили использовать в Институте теоретической и экспериментальной биофизики (ИТЭБ) Российской академии наук (РАН). Опыты показали, что укрытые таким материалом сельскохозяйственные культуры быстрее растут и требуют меньше воды. Исследуя механизмы фотобиостимуляции растений под этим модифицированным агротекстилем, учёные сделали важные выводы. Результаты опубликованы в журнале *Optics Express* (Q-1).

Светопреобразующие текстильные покрытия для растений, которые разрабатывают и испытывают учёные ИТЭБ РАН совместно с коллегами из Института фундаментальных проблем биологии РАН, Института биофизики клетки РАН, Института синтетических полимерных материалов РАН и НИЦ Курчатовский институт, должны создавать оптимальный спектральный состав солнечного света для роста растений. В данной работе эффект светоконверсии достигается за счёт того, что в состав агротекстиля введены фотолюминофорные частицы, которые преобразуют часть солнечного ультрафиолетового излучения в красный свет. Эксперименты показали, что укрытые таким материалом растения заметно быстрее развиваются. В опыте с рассадой капусты и салата наблюдалась прибавка биомассы на 30—40% по сравнению с такими же растениями, укрытыми обычным спанбондом, который широко используется в растениеводстве. Такой результат был достигнут за счёт более эффективного фотосинтеза (поглощения CO₂) листьями растений. Помимо этого растения в опыте продемонстрировали уменьшение скорости транспирации листа, что может быть полезным при засушливом климате.

Фундаментальный результат исследования — приближение к пониманию возможных биологических механизмов, за счет которых происходит заметная фотобиостимуляция растений.

«С помощью наших материалов, если сравнивать их с обычным спанбондом, в целом энергетический спектр солнца меняется незначительно, поэтому пока приходится эмпирически устанавливать закономерности, которые объясняли бы взаимосвязи дополнительного люминесцентного красного света и роста растений. Понимание механизмов этого явления открывает новые возможности к его управлению, а значит, и „программированию“ урожайности культур», — отмечает один из авторов исследования, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Роберт Храмов.

В процессе отработки разных гипотез ученым пришлось проанализировать данные не только из биологии и физики, но и из области биотехнологии и медицины. В результате они пришли к выводу, что наиболее вероятный механизм «включения» процессов фотобиостимуляции растений может быть обусловлен за счет фотоактивации микробиома растений.

Но как свет доходит до корней через непрозрачную почву и стимулирует бактерии не только в тонком слое на поверхности? «В недавних исследованиях корейских ученых показано, что стебли растения работают как световоды преимущественно дальнего красного света. При освещении растения такой свет достигает корней. Мы предположили, что проникновение света в корень приводит к тому, что микроорганизмы, живущие на нем или рядом с ним, каким-то образом могут отслеживать сигнальный дальний красный свет и настраиваться на него», — поясняет Роберт Храмов.

Исследователи убеждены, что в ближайшие годы микробиом станет одним из ведущих объектов изучения в науках о жизни. То, что его представителей не видно невооруженным глазом, и каждый из них считается условно слабым, компенсируется их высокой чувствительностью, изменчивостью, скоростью деления и разнообразием.

Среди других прорывных результатов уже ближе к области спортивной физиологии и медицины ученый отмечает эксперименты ученых из Тайваня, которые выделили из квашеной капусты штамм лактобактерий и добавили его в пищевой рацион мышей. Это привело к рекордному повышению физической выносливости мышей почти в 5 раз через 6 недель. Для сравнения этими же учеными показано, что даже легендарные корешки-стимуляторы женьшеня или астаксантин (мощнейший суперантиоксидант, получаемый из микроводорослей) повышают выносливость мышей не более чем в 2 раза. Большие перспективы также связывают с возможным переходом на антибиотики нового типа, продуцируемые собственным микробиомом кишечника человека и животных, который должен дружить с человеческим организмом по определению заданным эволюцией. Для достижения того или иного результата нам нужно уметь целенаправленно дополнять букет микробиома кишечника нужными штаммами и находить способы, чтобы они прижились в организме.

С растениями, видимо, ситуация похожа. Роберт Храмов отмечает, что поверхность корешков растений можно даже сравнить с поверхностью слизистой кишечника: именно на этих границах происходят главные события симбиотического взаимодействия микро- и макроорганизмов. Это хорошо иллюстрирует работа казанских микробиологов, в которой впервые показано, что инокуляция корней пшеницы уже другим штаммом лактобактерий приводит к снижению окислительного стресса растений по типу обезвоживания. Таким образом, сформулирована новая сверхзадача будущих исследований: научиться управлять микробиомами с помощью света и ключи к этому процессу откроют новые горизонты в самых разных областях науки и жизнедеятельности.

Источник: *Khramov R.N., Kreslavski V.D., Svidchenko E.A., Surin N.M., and Kosobryukhov A.* Influence of photoluminophore-modified agrotexile spunbond on growth and photosynthesis of cabbage and lettuce plants. *Optics Express*, V. 27, № 22 /2019 / s 319.

Новые возможности витамина В12 в онкологии

Ранее научными сотрудниками ИТЭБ РАН было показано, что витамин В12 способен усиливать губительные для опухолевых клеток прооксидантные свойства вещества диэтилдитиокарбамата (DDC) путем формирования токсичных окисленных производных противоалкогольного препарата «Антабус». DDC интересен тем, что является потенциальным средством в борьбе с онкологическими образованиями.

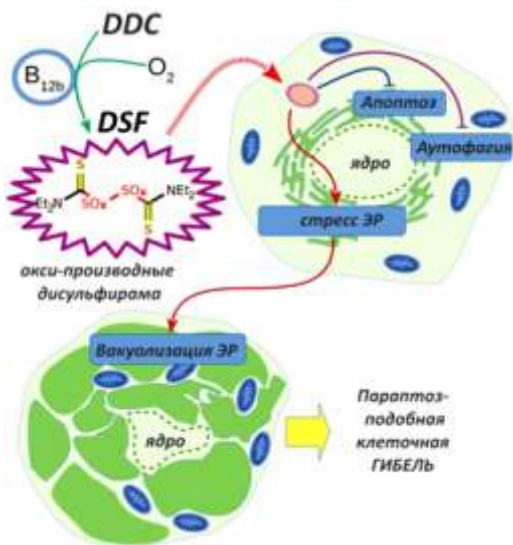
В новом исследовании учёные решили выяснить, как именно, благодаря какому механизму погибают опухолевые клетки под воздействием DDC + В12b. Результаты этой объёмной работы опубликованы в самом начале 2020 года в международном журнале *Biomolecules* при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-75-20145).

Было обнаружено, что гибель опухолевых клеток, вызванная DDC в сочетании с витамином В12b, отличается от наиболее распространённых типов, а именно апоптоза, аутофагии и некроза. Апоптоз и аутофагия — это регулируемые формы клеточной гибели, которые необходимы организму для удаления от поврежденных или ненужных клеток аккуратным, щадящим образом, в отличие от стремительной некротической гибели клеток, сопровождаемой неблагоприятными воспалительными реакциями. Однако некоторые опухолевые клетки приобретают защиту от апоптоза и аутофагии. Полученные авторами результаты показывают, что витамин В12 в сочетании с веществом DDC, позволяет преодолевать защиту опухолевых клеток от апоптоза и аутофагии, запуская другой механизм регулируемой клеточной гибели — параптоз. В результате параптоза в клетке образуются гигантские вакуоли, которые механически ломают цитоскелет, митохондриальную систему энергообеспечения, что, в конечном счете, и приводит к клеточной гибели.

Автор статьи, кандидат биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН, Соловьева Марина Евгеньевна, поделилась с нашей пресс-службой: «Ранее мы показали, что витамин В12 значительно увеличивает токсичность DDC для опухолевых клеток и что это увеличение связано с образованием сульфонов и сульфоксидов вещества дисульфирама (DSF) из DDC, которое протекает при наличии В12. В настоящей работе мы приводим расширенные данные о повышенном цитотоксическом эффекте DDC в сочетании с В12 на опухолевые клетки. Таким образом, по итогам исследования мы предложили механизм цитотоксического действия DDC + В12, подробно описанный в статье и кратко представленный на рисунке».

Практическое приложение данной работы состоит в том, что на основе сочетания В12 + DDC могут разрабатываться новые подходы для лечения злокачественных заболеваний, резистентных к индукторам апоптоза и аутофагии.

На рисунке: возможный механизм токсического эффекта, который DDC и B12b оказывают при сочетанном воздействии на опухолевые клетки (предоставлено авторами). Добавление DDC вместе с витамином B12 вызывает образование окисленных производных DSF (противоалкогольный препарат «Антабус»), которые вызывают сильный стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), его интенсивную вакуолизацию при подавлении апоптоза и аутофагии (виды клеточной гибели). Эти события в конечном итоге приводят к вакуолизации клетки и к активации ее паратозоподобной гибели.



Узнать, что такое антиоксиданты и прооксиданты, а также почитать о предыдущих исследованиях по данной теме можно здесь: <https://iteb.ru/press-center/press-releases/uchyenyje-iz-pushchino-izuchayut-kakim-obrazom-pole/>

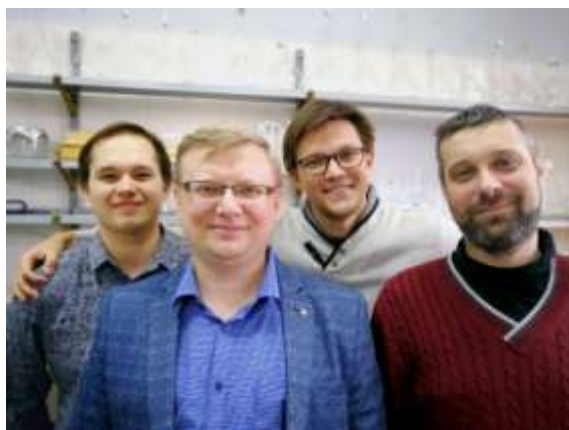
Источник: *Solovieva M., Shatalin Yu., Fadeev R., Krestinina O., Baburina Yu., Kruglov A., Kharechkina E., Kobayakova M., Rogachevsky V., Shishkova E. and Akatov V.S.* Vitamin B12b enhances the cytotoxicity of diethyldithiocarbamate in a synergistic manner, inducing the paraptosis-like death of human larynx carcinoma cells // *Biomolecules*, January 2020.

Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.

В адресной доставке лекарств помогут бактериальные споры

В настоящее время биотехнологическая отрасль интенсивно развивается. Каждый год синтезируется несколько тысяч новых молекул и остро стоит вопрос их доставки и улучшения существующих свойств. Большая группа ученых по всему миру занимается вопросами различных способов адресной доставки биологически активных веществ. При разработке способа доставки всегда стоит задача извлечь активные вещества из контейнера — капсулы.

Коллектив авторов из г. Пущино под руководством кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника ИТЭБ РАН Тихоненко Сергея Алексеевича, провели исследование декапсуляции декстрана путем разрушения наноразмерной оболочки полиэлектролитной микрокапсулы бактериями *Bacillus subtilis*. Результаты работы опубликованы в журнале *Nanomaterials*.

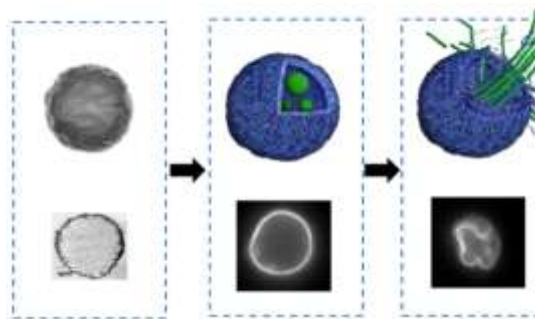


На фото: авторский коллектив: сотрудники Лаборатории роста клеток и тканей Александр Ким, Сергей Тихоненко, Егор Мусин и Алексей Дубровский (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

биodeградебельных полиэлектролитов. Однако этот способ не подходит для веществ белковой природы, которые также могут быть повреждены. Другой способ разрушения — при помощи встроенных в оболочку магнитных частиц, которые при помощи ультразвука или микроволн „разгоняются“, и происходит микровзрыв. Однако данный способ сопровождается локальным повышением температуры, что также может влиять на доставляемое вещество. Перед нами стояла задача разработать более мягкий метод разрушения оболочки микрокапсул, позволяющий максимально сохранить вещества белковой природы.

В связи с этим, нами, совместно с коллегами из Всероссийской коллекции микроорганизмов Института биохимии и физиологии микроорганизмов,

была предложена концепция использования спор бактерий, включенных в микрокапсулу совместно с биологически активными веществами, для разрушения оболочки капсул. Такие инкапсулированные споры, попадая в благоприятную среду, прорастают и разрушают оболочку капсулы, не влияя на инкапсулированное веще-



Микрокапсулы

ство. После прорастания спор в оболочке капсулы образуются достаточно большие поры, и действующее вещество свободно выходит в окружающую среду. Таким образом, разработанная нами технология позволяет создать средство доставки биологически активных веществ в пищеварительную систему, с их контролируемым высвобождением в необходимом отделе», — сообщил пресс-службе ИТЭБ РАН Сергей Тихоненко.

Работа поддержана грантом РФФИ (18-34-00764)

Источник: *Musin E.V., Kim A.L., Dubrovskii A.V., Kudryashova E.B., and Tikhonenko S.A. Decapsulation of Dextran by Destruction of Polyelectrolyte Microcapsule Nanoscale Shell by Bacillus subtilis Bacteria. Nanomaterials 2020, 10(1), 12.*

Белослудцева Н.В., Быкова Н.Н.

Ионы кальция в митохондриях защищают от гипоксии

Крысы, способные покорить Эверест, помогли ученым Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН обнаружить, что высокая скорость накопления ионов кальция в митохондриях повышает устойчивость клеток сердца и печени к гипоксии. Результаты работы по этой теме опубликованы в журнале *Biomolecules*.

Гипоксия — это широко распространенное явление, которое возникает как в условиях дефицита кислорода в окружающей среде, так и при разных патологиях — нарушениях вентиляции легких, воспалительных реакциях, коронарной недостаточности, кровопотерях, изменениях гемодинамики, геморрагическом шоке. Основной причиной всех этих недугов является резкое снижение поступления кислорода в клетки до уровня, при котором они не могут нормально функционировать. Как повысить устойчивость клеток и тканей к кислородному голоданию и какие внутриклеточные механизмы могут быть вовлечены в этот процесс — вопросы, на которые современная наука ищет ответы.

Успех сопутствовал коллективу авторов из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института биофизики клетки РАН. Учёные, используя подопытных животных, впер-



На фото: старший научный сотрудник Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Наталья Валерьевна Белослудцева (фото предоставлено Н.В. Белослудцевой).

вые показали, что транспорт ионов кальция в митохондриях играет важную роль в процессах адаптации организма к нехватке кислорода.

Комментирует один из авторов статьи, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, Наталья Валерьевна Белослудцева:

— Наши исследования были проведены на двух крайних фенотипах животных с разной исходной устойчивостью к условиям гипоксии: высоко- и низкоустойчивых крысах. Такие крысы были отобраны в барокамере при создании условий острой нормобарической гипоксии и составили около 25% от всей популяции животных. Высокоустойчивые крысы обладали способностью выдерживать гипоксию, соответствующую подъёму на вершину горы Эверест, в 10 раз дольше, чем низкоустойчивые животные. Мы обнаружили, что митохондрии клеток сердца и печени высокоустойчивых крыс обладают способностью более быстро и эффективно аккумулировать ионы кальция, а также менее подвержены повреждению при перегрузке этими ионами, чем митохондрии у низкоустойчивых крыс. Оказалось, что это обусловлено особенностями строения и молекулярного состава кальций-транспортирующих систем органелл этих животных. Работа таких систем направлена на поддержание кальциевого гомеостаза и играет ключевую роль в наиболее важных процессах в клетке, начиная от синтеза высокоэнергетических соединений и заканчивая активацией клеточной гибели».

Поскольку митохондрии являются главными потребителями кислорода внутри клеток организма и основной мишенью действия гипоксии, полученные данные позволят в будущем найти пути фармакологической регуляции кальциевого гомеостаза митохондрий с целью повышения общей устойчивости клеток и тканей к условиям кислородной недостаточности.

Источник: *Konstantin N. Belosludtsev, Mikhail V. Dubinin, Eugeny Yu. Talanov, Vlada S. Starinets, Kirill S. Tenkov, Nadezhda M. Zakharova and Natalia V. Belosludtseva. Transport of Ca²⁺ and Ca²⁺-Dependent Permeability Transition in the Liver and Heart Mitochondria of Rats with Different Tolerance to Acute Hypoxia. Biomolecules 2020, 10(1), 114;*

Шляпников Ю.М., Быкова Н.Н.

Новый тест поможет выявить туберкулез по выдыхаемому воздуху

Учёные Института экспериментальной и теоретической биофизики РАН разработали сверхчувствительный экспресс-метод, который позволяет обнаружить ультрамалые количества белка — до 0,3 фемтограмм в образце. Тест будет полезен учёным в лабораториях, а также медикам при диагностике заболеваний. Статья по результатам работы опубликована в журнале *Analytical Chemistry*.

Методы молекулярной биологии не стоят на месте. Один из распространённых аналитических методов — Вестерн-блоттинг, позволяющий обнаруживать низкие концентрации белков в сложных биологических образцах с

помощью специфических антител, уже не в полной мере отвечает потребностям современной науки. Он является длительным, трудоёмким и по нынешним меркам не достаточно чувствительным. Группе ученых из ИТЭБ РАН удалось разработать принципиально новый метод быстрого определения ультранизких количеств белка — до 0,3 фг — это всего несколько тысяч молекул — в образцах сложного состава. Для этого потребуются оптический микроскоп и проточная ячейка несложной конструкции.

«В отличие от классического Вестерн-блота, в нашем методе электрофоретическое разделение образца проходит в нативных (естественных) условиях в слое между диализными мембранами без геля, — поясняет один из авторов исследования, заведующий лабораторией наноструктур и нанотехнологий ИТЭБ РАН Юрий Шляпников. — Анализируемый белок детектируется путем сканирования поверхности мембраны магнитными частицами со специфическими антителами в проточной ячейке. Связанные с искомым белком магнитные частицы регистрируются цифровой камерой в простом оптическом микроскопе. Не нужно применять дорогие сканеры и другое специальное оборудование. Метод прост и экономичен: на один анализ нужно всего 1 нг антител — это в тысячу раз меньше, чем в традиционных методах иммуноблоттинга. Кроме того, весь анализ занимает около 5 минут».

Учёные полагают, что предложенный экспресс-тест белков может быть полезен при исследовании различных биологических образцов сложного состава, содержащих низкие количества анализируемого вещества, когда чувствительности традиционных методов недостаточно. Его можно использовать как в науке, так и в практической медицине — при диагностике различных заболеваний. Так, в образцах выдыхаемого воздуха больных туберкулёзом исследователи выявили присутствие белковых биомаркеров — туберкулёз-специфичных иммуноглобулинов и про-воспалительных цитокинов, определение которых может быть использовано для быстрой бесконтактной диагностики.

Источник: *Yuri M. Shlyapnikov, Igor L. Kanev, Elena A. Shlyapnikova. Rapid Ultrasensitive Gel-Free Immunoblotting with Magnetic Labels. Anal. Chem. 2020, 92, 5, 4146—4153.*



На фото: ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН, зав. лабораторией нанотехнологии, кандидат химических наук Юрий Михайлович Шляпников (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

Ученые испытывают соединение для защиты мозга от радиации



На фото: первый автор работы, старший научный сотрудник Лаборатории радиационной молекулярной биологии, к.б.н. Серажутдин Абдуллаев (фотография пресслужбы ИТЭБ РАН).

Группа исследователей из Института экспериментальной и теоретической биофизики РАН в опытах на крысах показала, что происходит с ядерной и митохондриальной ДНК клеток мозга животных, перенесших радиотерапию опухоли. Учёные также нашли возможный способ, с помощью биологически активного соединения, ускорения «починки» поврежденного облучением генома и снижения митохондриальных дисфункций в нормальных тканях после воздействия ионизирующего излучения. Результаты работы опубликованы в *International Journal of Molecular Sciences*.

Когда последствия жёсткой терапии требуют длительного лечения, качество жизни пациента сильно страдает. Так, при радиотерапии злокачественных опухолей головы, шеи, носоглотки, верхней челюсти, гипофиза, основании черепа или при метастазах рака в мозг ионизирующее излучение повреждает

головной мозг. Причём радиация влияет на все структуры и отделы мозга, даже те, которые располагались вне поля воздействия на опухоли. Известно, что ионизирующее излучение вызывает критические изменения в тканях мозга, повреждения сосудов, церебральный радиационный некроз, угнетение нейрогенеза, развитие нейродегенеративных патологий и вторичных опухолей головного мозга. По статистике, у 50—90% пациентов, подвергшихся радиотерапии опухолей мозга, развиваются когнитивные дисфункции. Однако, несмотря на все губительные эффекты, ионизирующее излучение как вид терапии рака еще долго будет актуальным. Группа учёных ИТЭБ РАН в эксперименте с крысами показала механизмы начальных молекулярных процессов в организме живого существа, получившего дозу лечебной радиации. И предложила способ минимизировать опасность от проведения такой терапии.

«Наша недавняя публикация — это очень скромный результат, — комментирует один из авторов исследования, главный научный сотрудник ИТЭБ РАН Ажуб Газиев. — Мы показали, что при радиационном воздействии на мозг ядерная ДНК (ядНК) в его клетках повреждается и не восста-

навливается активно, а синтез митохондриальной ДНК (мтДНК) происходит, наоборот, чрезмерно активно с образованием мутантных копий. Экспрессия генов в мутантных мтДНК провоцирует сбой в работе митохондрий и их долговременные дисфункции, что может усилить окислительный стресс в клетках мозга и вызвать дополнительные повреждения яДНК. Это в свою очередь может приводить к нестабильности генома и развитию нейродегенеративных патологий и канцерогенезу. Результаты нашего исследования указывают на то, что надо максимально обеспечивать защиту нормальных тканей в процессе радиотерапии опухолей».

Учёные пришли к выводу, что одним из возможных путей для этого станет «подавление» дисфункции митохондрий в клетках нормальных тканей. Они уже начали эксперименты по использованию биологически активного, безвредного для организма соединения, которое способно снижать генерацию активных форм кислорода в митохондриях нормальных тканей после радиационного воздействия на опухоли. Эксперименты с этим соединением продолжаются, по их результатам исследователи готовят отдельную статью в научный журнал.

Источник: *Serazhutdin Abdullaev, Nina Gubina, Tatiana Bulanova, Azhub Gaziev. Assessment of Nuclear and Mitochondrial DNA, Expression of Mitochondria-Related Genes in Different Brain Regions in Rats after Whole-Body X-ray Irradiation. Int J Mol Sci, 21 (4) 2020.*

Чуев Г.Н., Быкова Н.Н.

Нейромедиатор памяти «вывели на чистую воду»

Ученые Института химии растворов РАН и Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН смоделировали, какую роль может играть вода в биологической активности ацетилхолина — «молекулы памяти». Результаты исследования опубликованы в *Journal of Molecular Liquids*.

Человеческий мозг состоит из сотни миллиардов нейронов, каждый из которых взаимодействует с тысячами себе подобных. Всего таких связей порядка триллиона. Благодаря им мы размышляем и учимся, радуемся и грустим, двигаемся и засыпаем. Общение нервных клеток между собой обеспечивают посредники — нейромедиаторы (нейротрансмиттеры). Через специальные узлы связи — синапсы — они передают нервные импульсы от нейрона к нейрону. И если эти «курьеры» по каким-то причинам теряют свою активность, человек это сразу чувствует. Известно, в частности, что сбой в работе ацетилхолина — нейромедиатора, участвующего в передаче нервного возбуждения в центральной и периферийной нервной системе (его еще называют молекулой памяти), — могут привести к развитию болезни Альцгеймера. Если наука ответит на вопросы, почему этот нейротрансмиттер порой теряет рабочую форму и как заста-



На фото: ведущий научный сотрудник лаборатории возбудимых сред ИТЭБ РАН, доктор физико-математических наук Геннадий Николаевич Чуев (фотография предоставлена Г.Н. Чуевым).

Однако прежде, чем это произойдет, нейротрансмиттеры проникают в синаптическую щель — заполненное водой пространство в составе синапса. Там они взаимодействуют с молекулами воды, то есть вступают в процесс гидратации, в результате чего, могут менять свою пространственную структуру. Это, предположительно, влияет на их биологическую активность. В недавних работах канадских ученых высказывается мнение, что гидратация воздействует на быстрый метаболизм нейротрансмиттеров в синаптической щели и их обратный захват нервными окончаниями.

Однако до сих пор гидратация нейротрансмиттеров была мало изучена, не было представлено расчетов, доказывающих ее воздействие на поведение ацетилхолина. Российские исследователи впервые исследовали гидратное окружение различных конформеров нейромедиатора памяти в воде и показали, что различие в их гидратации определяется их пространственной конфигурацией. Нейромедиатор, как и большинство биомолекул, не имеет застывшей формы. В зависимости от того, какую конформацию он принимает, меняются и его возможности. Так молекула ацетилхолина может быть «развернутой» — в такой форме она легко проникает в область мембраны и связывается с передающим импульсы мускариновым рецептором, и «свернутой», способной проникнуть только к внеклеточному сайту связывания никотинового рецептора без взаимодействия с самой мембраной. До исследования ученых из ИХР РАН и ИТЭБ РАН было неизвестно, почему нейромедиатор подходит к рецепторам в том или ином виде. Его результаты показали, что

вместо этого выполнять свои функции, будет найден ключ к управлению его поведением, а значит, и контролю над развитием нейродегенеративных заболеваний.

Группа учёных из Института химии растворов РАН совместно с коллегами из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН нашла новые возможности для изучения структурного окружения ацетилхолина в воде. Для этого они использовали методы статистической механики.

Какую роль играет вода в биологической активности нейромедиаторов? Дело в том, что действовать эти «агенты» начинают после того, как они свяжутся с клеточными мишенями — рецепторами. Однако

основную роль в его трансформации как раз и играет гидратация — взаимодействие нейромедиатора с молекулами воды.

«Вы можете бежать навстречу другому человеку с распростертыми руками или сжав кулаки. Естественно, результат встречи будет разный, в зависимости от вашей „конформации“. Однако ваше поведение и состояние будет сильно различаться от того, где вы встречаетесь в толпе или в лесу. С гидратацией аналогично, она может не дать широко раздвинуть руки», — поясняет один из авторов исследования, ведущий научный сотрудник лаборатории возбудимых сред Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН Геннадий Чувев.

Ученые считают, что полученные результаты помогают понять молекулярные механизмы связывания нейротрансмиттеров с рецепторами на мембране и, в конечном счете, дадут возможность выявить пути управления этим процессом.

Источник: *Marina V. Fedotova, Sergey E. Kruchinin, Gennady N. Chuev. Hydration features of the neurotransmitter acetylcholine. Journal of Molecular Liquids. V. 304, 15 April 2020, 112757.*

Венедиктова Н.И., Быкова Н.Н.

Ученые нашли механизмы ускорения обмена веществ при гипертериозе

Механизмы нарушений нормальной работы печени при патологиях щитовидной железы исследованы в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Статья опубликована в журнале *Mitochondrion*.

Общее состояние здоровья и ежедневное самочувствие во многом определяется дирижерами метаболизма — гормонами щитовидной железы. В зависимости от их баланса в крови метаболизм организма может быть либо ускорен, либо наоборот замедлен. При недостатке гормонов щитовидной железы человек становится вялым и апатичным. Повышенная концентрация тиреоидных гормонов приводит к тахикардии, слабости, потере веса, повышенной возбудимости.

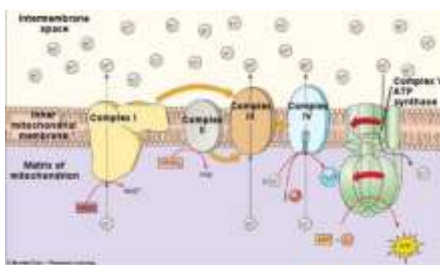
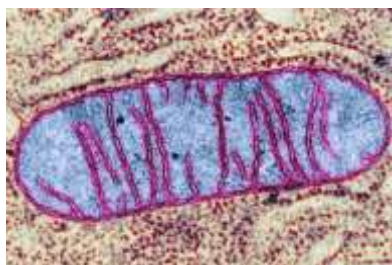
За длительную историю изучения патологий щитовидной железы, отсчет которой идет еще с XVIII века, был накоплен большой пласт знаний, но до сих пор многие механизмы влияния какофонии гормонов на метаболизм остаются не выясненными.

Значительный вклад в понимании проблем, связанных с нарушением нормального функционирования щитовидной железы, был сделан в лаборатории митохондриального транспорта Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Ученые исследовали состояние гипертериоза (синдром, обусловленный гиперфункцией щитовидной железы, проявляющийся повышением содержания гормонов: трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4)). При этом в организме

наблюдается ускорение обмена веществ и нарушается работа многих органов, в том числе и первой скрипки метаболизма — печени. Исследователи пытались выяснить механизм происходящих изменений и возможные точки воздействия для предотвращения нежелательных симптомов.

В эксперименте на животных они показали, что при гипертериозе происходит усиление дыхания в митохондриях печени подопытных крыс. Были определены механизмы ускорения обмена. «Оказалось, что дыхательные комплексы I и II, поставщики топлива для работы фабрики по синтезу основного источника энергии-АТФ, значительно увеличивают свою активность. В тоже время было не ясно, связано ли это с изменением активности или количества комплексов. Дополнительные эксперименты подтвердили гипотезу об увеличении количества дыхательных комплексов в митохондриях» — рассказывает Наталия Венедиктова, один из авторов работы.



*На фото: митохондрия; на рисунке: графическая схема эксперимента.
(Фотография и рисунок предоставлены Н. Венедиктовой).*

Определение причин увеличенной скорости метаболизма при гипертериозе позволит подобрать правильные средства коррекции этого состояния (например, самое простое — скорректировать питание при этой патологии, что позволит нормализовать состояние человека для дальнейшего лечения). Это задачи для будущих исследований.

Источник: *Natalya I. Venediktova, Oleksandr V. Mashchenko, Eugeny Y. Talanov, Natalia V. Belosludtseva, Galina D. Mironova.* Energy metabolism and oxidative status of rat liver mitochondria in conditions of experimentally induced hyperthyroidism. *Mitochondrion*. Volume 52, May 2020, Pages 190—196.

Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.

Пуцинские ученые изучили стабильность полиэлектролитных микроконтейнеров для их дальнейшего применения

В современном мире растет интерес к микрокапсулированию, который проявляется как увеличением числа статей в таких странах как Китай, США, Великобритания и др., так и возможностью применения капсул в разных от-

раслях народного хозяйства. Оболочка микрокапсул позволяет дополнить технологические и функциональные свойства заключенных в капсулу веществ, а также расширить область их применения.

Молодой коллектив авторов из Пушкино, под руководством кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника ИТЭБ РАН Тихоненко Сергея Алексеевича, провел исследование по изучению разрушения полиэлектролитных микрокапсул и высвобождения белка, включенного методом адсорбции. Результаты работы опубликованы в журнале *Polymers*.

«Данная статья посвящена не применению полиэлектролитных капсул, как в предыдущих наших работах, а изучению их свойств.

До сих пор микрокапсулы как объект изучены достаточно мало, особенно в плане их стабильности в разных условиях, выходит ли закапсулированный белок из капсул или нет, что с ним происходит...» — сообщил Сергей Тихоненко.

В предыдущей статье (1) было проведено исследование микрокапсул, созданных путем наслаивания полимеров вокруг CaCO_3 ядра, которые заранее содержали белок. Завершающим этапом приготовления капсулы является растворение CaCO_3 . В представленной статье (2), CaCO_3 частицу сначала удаляли из микрокапсул и только после этого белок включали в капсулу.

Данная капсула как губка вбирает в себя молекулы белка и удерживает длительное время. Поскольку структуры разные, необходимо было посмотреть, как они себя ведут. «Весь механизм формирования белок-полиэлектролитных комплексов и полимер-полимерных комплексов основан на электростатике, и поэтому мы использовали различные концентрации солей, чтобы увеличить ионную силу и посмотреть будет ли выходить белок из капсул и приведет ли это к разрыхлению ее оболочки. В результате, было показано, что капсулы разрушались незначительно и в течении длительного времени. Т.е. можно говорить, что капсулы стабильны в поставленных условиях, и мы можем их использовать. В обеих работах было рассмотрено, как ведет себя белок. В первой статье мы показали, что белок стабильно включен



На фото: авторский коллектив: сотрудники Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН Тихоненко С.А., Мусин Е.В. и Ким А.Л. (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

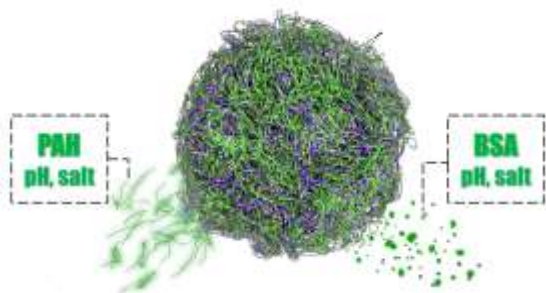


Рисунок. Разрушение полиэлектролитных микрокапсул, образованных на микрочастицах CaCO_3 , и выделение белка, включенного методом адсорбции.

по использованию данных капсул. Хранить капсулы необходимо в воде, т.к. при увеличении ионной силы идет резкий выход белка. Механизм выхода белка из данного типа капсул предположительно связан с электростатической природой удержания белка в полиэлектролитном слое.

Источник:

1. Dubrovskii A.V., Kochetkova O.Y., Kim A.L., Musin E.V., Seraya O.Y., Tikhonenko S.A. Destruction of shells and release of a protein from microcapsules consisting of non-biodegradable polyelectrolytes. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2019, 68 (4):160—164. <https://istina.msu.ru/publications/article/141895294/>
2. Musin E.V., Tikhonenko S.A. and Kim A.L. Destruction of Polyelectrolyte Microcapsules Formed on CaCO_3 Microparticles and the Release of a Protein Included by the Adsorption Method. *Polymers* (Basel). 2020 Mar 1;12(3):520. doi: 10.3390/polym12030520. <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/3/520>

Абдуллаев С.А., Дюкина А.Р.

Протонное облучение нормальных клеток в головном мозге вызывает активацию синтеза митохондриальной ДНК с одновременным увеличением ее мутантных копий

Исследования молекулярно-клеточных нарушений, возникающих на начальных этапах после воздействия ионизирующих излучений (ИИ) на головной мозг, представляются важными для принятия соответствующих мер, по смягчению повреждений и для профилактики развития когнитивных нарушений и канцерогенеза.

Научный коллектив из Пушкино в сотрудничестве с коллегами из Дубны продолжают работы в данном направлении. Ранее было исследовано влияние рентгеновского излучения на митохондриальную ДНК клеток головного мозга <https://iteb.ru/press-center/press-releases/uchenye-ispytyvayut-soedinenie-dlyazhachity-mozg/>. В майском номере журнала *Mol Biol Rep* вышла статья, по-

в капсулы и не выходит из него, буквально небольшой процент теряется. Если мы берем технологию включения белка методом адсорбции, то здесь наблюдается большая зависимость от ионной силы и от pH», — добавил Сергей Тихоненко. В статье рассмотрены несколько значений pH и ионной силы и представлены рекомендации

священная изучению влияния более тяжелого, плотноионизирующего — протонного излучения на головной мозг крыс.

«Результаты ряда исследований показывают, что нарушения функций митохондрий играют ключевую роль в развитии нейродегенеративных нарушений и инициации онкогенеза при воздействии ИИ на головной мозг. Митохондриальные функции тесно связаны с целостностью митохондриальной ДНК (мтДНК). Повреждение мтДНК полностью отражается на функциях митохондрий, с нарушением активности комплексов окислительного фосфорилирования и усилением генерации активных форм кислорода и азота (АФК/А), сопряженной с синтезом АТФ. Усиление отсроченного окислительного стресса в облученных клетках может вызвать повреждения ядерного генома, иницирующие его нестабильность, которая играет ключевую роль в индукции канцерогенеза и нейродегенеративных нарушений», — сообщил один из авторов исследования к.б.н., с.н.с. Лаборатории радиационной молекулярной биологии ИТЭБ РАН, Абдуллаев Серажутдин. «Особый интерес представляют исследования вредного воздействия протонов на нормальные ткани мозга, поскольку протонная терапия затрагивает не только саму опухоль. В этом контексте мы исследовали количественные изменения митохондриальной ДНК (мтДНК) и ее мутантные копии (гетероплазмии) в трех областях головного мозга (гиппокампе, коре и мозжечке) крыс после краниального облучения протонами», — добавил Серажутдин Абдуллаев.

Результаты работы показали, что после воздействия протонов на голову уровни количества копий мтДНК в трех областях мозга крыс значительно возрастают с одновременным увеличением уровней мутантных копий мтДНК. Синтез мтДНК и уровень ее мутантных копий, различаются в гиппокампе, коре и мозжечке головного мозга крыс. Наиболее значительное увеличение количества мутантных копий мтДНК наблюдалось в гиппокампе. Эти изменения могут привести к митохондриальной дисфункции с повышением окислительного стресса в регионах головного мозга и могут быть сопряжены



На фото: старший научный сотрудник Лаборатории радиационной молекулярной биологии, кандидат биологических наук Серажутдин Абдуллаев (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

с развитием отдаленных последствий действия ионизирующего излучения на головной мозг. Результаты указывают, что выбор митохондриально-направленных тушителей АФК является реальным подходом для смягчения последствий радиационного воздействия на организм.

Работа поддержана грантом РФФИ №17-29-01007.

Источник: *Abdullaev S., Bulanova T., Timoshenko G. and Gaziev A.* Increase of mtDNA number and its mutant copies in rat brain after exposure to 150 MeV protons. *Mol Biol Rep* (2020). <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11033-020-05491-7.pdf>

Перевязова Т.А.

Пушинские ученые исследовали мутантную форму никующей эндонуклеазы BspD6I

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и Института Белка РАН в соавторстве с зарубежными коллегами из Болгарии и Франции изучили атомную структуру мутантной формы уникального белка — нικούющей эндонуклеазы (никазы). Результаты их исследований опубликованы в июньском номере JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY.

Никазы — это ферменты, используемые в геномной инженерии в качестве так называемых «молекулярных ножниц». Они распознают в ДНК короткую специфическую последовательность, но вносят разрыв в строго определенном месте только в одну из цепей ДНК, в отличие от своих функционально родственных эндонуклеаз, вносящих разрыв в обе цепи молекулы ДНК. К настоящему времени ученые разработали множество методов, использующих никазы. Например, очень перспективно применение таких ферментов для повышения точности редактирования генома в качестве потенциальных тера-

певтических агентов. Поэтому исследования этой, до сегодняшнего времени, небольшой группы ферментов, представляют серьезный интерес.

Группа исследователей из ИТЭБ РАН под руководством д.б.н. Л.А. Железной одними из первых обнаружила нικούющую эндонуклеазу BspD6I, и первыми расшифровали ее пространственную структуру. Было установлено, что молекула фермента имеет доменную структуру и состоит из узнающего и каталитического доменов, соединенных между собой линкерным доменом.

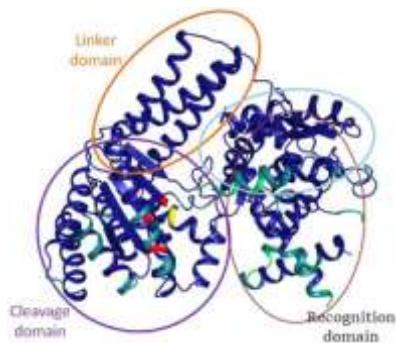


Рисунок отображает пространственную структуру никазы. Рисунок предоставлен авторами статьи.

Функцию белковой молекулы определяет ее активный центр — уникальная комбинация аминокислотных остатков в молекуле фермента с определенной ориентацией относительно друг друга. Для того, чтобы исследователи могли контролировать активность белка, важно знать роль отдельных аминокислот, входящих в активный центр фермента.

Исследователи из ИТЭБ РАН в молекуле никазы с помощью сайт-направленного мутагенеза заменили остаток глутаминовой кислоты E418 на аланин. Далее ими была получена высокоочищенная мутантная форма никазы, из которой был выращен белковый монокристалл. Методом рентгеноструктурного анализа была решена атомная структура молекулы мутантной никазы с разрешением 2.45 Å.

Сопоставление функции дикой и мутантной форм никазы показало, что изменение всего одной аминокислоты в структуре привело к серьезнейшим последствиям: резко снизилась способность фермента к связыванию с ДНК, и произошла полная потеря каталитической активности мутантного белка. Необходимо было найти объяснение причин, вызвавших изменение функциональных свойств мутантной никазы.

Старший научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии ИТЭБ РАН, к.х.н. Римма Ивановна Артюх отмечает, рассказывая о результатах работы: «Сравнительный анализ кристаллических структур дикой и мутантной никаз показал, что удаление карбоксильной группы в E418 инициирует заметные конформационные изменения, как в узнающем домене, отвечающем за связывание с ДНК, так и в каталитическом и незначительные — в линкерном домене. Сравнение электростатических потенциалов атомов аминокислотных остатков в активных центрах мутантной и дикой никаз показало заметные изменения электростатического поля в активном центре дикой никазы». Таким образом, увеличение доли отрицательных потенциалов в активном центре является барьером для взаимодействия никазы с отрицательно заряженной молекулой ДНК и приводит к потере способности фермента расщеплять цепь ДНК.

Источник: *Artyukh R.I., Kachalova G.S., Yunusova A.K., Fatkhullin B.F., Atanasov B.P., Perevyazova T.A., Popov A.N., Gabdulkhakov A.G., Zheleznyaya L.A.* The key role of E418 carboxyl group in the formation of Nt.BspD6I nickase active site: Structural and functional properties of Nt.BspD6I E418A mutant. JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY, Том: 210 Выпуск: 3, DOI: 10.1016/j.jsb.2020.107508

Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.

Биофизики предложили различные способы снятия ингибирования фермента полиэлектrolитами

В настоящее время для диагностики заболеваний человека широко применяются клиничко-биохимические методы анализа. Они связаны с определением веществ в биологических жидкостях, главным образом в крови, сыворотке,



*На фото: авторский коллектив: сотрудники
Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН
Ким А.Л., Мусин Е.В., Тихоненко С.А. и Дубров-
ский А.В. (фотография пресс-службы
ИТЭБ РАН).*

плазме или моче. К таким методам предъявляются следующие требования: высокая чувствительность, точность, специфичность и высокая скорость реакции. Ферментативные методы, используемые в клинической диагностике, обладают указанными выше свойствами; однако они имеют ряд недостатков, а именно малый срок хранения ферментов в растворе, невозможность использования ферментов в присутствии протеиназ и однократное применение фермента. Ин-

капсуляция фермента в полиэлектролитные микрокапсулы устраняет эти недостатки. Такие микрокапсулы получают попеременно адсорбируя противоположно заряженные полиэлектролиты на коллоидной частице с последующим ее удалением. Эти микрокапсулы имеют диаметр от 0.5 до 10 мкм и полупроницаемую оболочку, состав и толщину которой можно регулировать.

Ранее Пуцинскими учеными под руководством Б.И. Сухорукова и Е.А. Сабуровой впервые было предложено, перед тем как капсулировать какое-либо вещество, изучать его свойства и влияние на него применяемых полимеров.

Сергей Тихоненко, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН продолжает развивать идеи Сухорукова. Ранее его группой был представлен ряд статей, посвященных изучению влияния полиэлектролитов на уреазу и разработке, на основе полученных данных, диагностической системы для определения мочевины. Дальнейшее развитие данная концепция получила в одной из последних работ, посвященной изучению влияния полиэлектролита на активность алкогольдегидрогеназы, с целью в дальнейшем создать диагностическую систему для определения этанола. Результаты работы опубликованы в журнале *Polymers*.

В данной статье группа Тихоненко изучила влияние одного из наиболее часто применяемых при создании полиэлектролитных микрокапсул полимеров полиаллиламина на структуру и каталитические характеристики фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ). Для этого исследования использовали методы стационарной кинетики и флуоресцентной спектроскопии. «Во время исследования выяснилось, что при воздействии на фермент полиаллиламина его активность падала без изменения его структуры. Поскольку мы предположили, что воздействие полимеров на белок имеет электростатическую природу, мы решили изучить влияние ионной силы на этот эффект. Так, при

добавлении соли к АДГ было обнаружено резкое увеличение ее активности. Мы проследили механизм снятия ингибирования в зависимости от вида соли (одно- или двухвалентная), который оказался различным. В случае одновалентных солей происходит электростатическое экранирование фермента от полимера, а в случае двухвалентных активность фермента повышалась без разрушения комплекса АДГ-полимер, что было продемонстрировано методом флуоресценции. Мы сделали вывод, что двухвалентная соль — сульфат — связывается с амино-группами полимера и увеличивают его жесткость, за счет чего освобождается активная петля фермента, с сохранением комплекса с полимером», — сообщил Сергей Тихоненко.

Таким образом, группа Тихоненко выявила два механизма ингибирования фермента и его снятия, а также обнаружила, что нельзя рассматривать воздействие полимеров капсулы на белок как взаимодействие свободного белка с полимером, как было описано в литературе ранее.

Далее на основе полученных данных был закапсулирована АДГ, и впервые было показано, как меняются константы Михаэлиса. Сергей Тихоненко добавил: «Константа Михаэлиса ферментов в свободном состоянии, в комплексе с полиэлектrolитом и в микрокапсулах оказались разными. Таким образом, ингибирование фермента в комплексе с полиэлектrolитом совершенно другое, чем ингибирование в самой капсуле: в первом случае происходит неконкурентное ингибирование с сохранением четвертичной структуры фермента, а в случае с капсулами идет его иммобилизация. Наша работа показала, что есть существенная разница между супрамолекулярным комплексом и свободным полимером. Эта разница зависит от подвижности самого полиэлектrolитного остова — чем больше степеней свободы у полиэлектrolита, тем больше вероятность, что он ингибирует белок. Также были выявлены условия, при которых оптимальнее хранить и использовать капсулы с ферментами — целесообразно применять двухвалентные соли».

Данная работа выявила механизмы, которые влияют на ухудшение свойств белка в капсулах и предложила условия, при которых это взаимодействие будет минимальным.

Источник: *Kim A.L., Musin E.V., Dubrovskii A.V., Tikhonenko S.A. Effect of pollyalylamine on alcoholdehydrogenase structure and activity. Polymers 12(4), 832, 2020.*

Першина Е.В., Бугаёв-Макаровский Н.А.

Пуцинские учёные исследовали роль интерлейкина-10 в нейропротекции мозга

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) изучили роль противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 в развитии нейродегенеративных болезней и предположили его потенциальные возможности выступать в качестве защищающе-

го мозг агента. Свои исследования они опубликовали в августовском номере журнала *Journal of Molecular Neuroscience*.

В настоящее время учёные во всем мире исследуют цитокины в связи с их функциональной значимостью в воспалительных процессах организма. Цитокины представляют собой небольшие молекулы, которые передают сигналы о развитии воспаления и могут активировать или ингибировать продукцию других сигнальных и значимых молекул в клетках-мишенях. В зависимости от характера влияния цитокина на клетку-мишень цитокины делят на провоспалительные, усиливающие воспаление, и противовоспалительные, которые способствуют началу регенеративных процессов. Одним из всесторонне исследуемых противовоспалительных цитокинов является интерлейкин-10 (ИЛ-10) из-за его потенциальных протективных возможностей выступить в качестве агента, играющего ключевую роль в торможении развития воспаления и начало процессов регенерации.



На фото: коллектив авторов: Архипов В.И., Михеева И.Б., Бугаев-Макаровский Н.А., Першина Е.В.
(фотография пресс-службы ИГЭБ РАН).

ИЛ-10 был обнаружен в самых разных структурах мозга, в том числе в тех, которые участвуют в реализации когнитивных функций и отвечают за такие процессы, как внимание, память, обучение, мышление и др. Среди таких структур следует выделить гиппокамп и кору больших полушарий (в частности, префронтальную часть лобной коры), поскольку они не только являются важнейшими структурами для когнитивной деятельно-

сти, но и особенно уязвимы при повреждающем воздействии на головной мозг. В частности, в этих структурах развиваются повреждения, характерные для нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, лечение которых становится все более актуальным для современного общества. Для поиска терапевтических средств нейродегенеративных заболеваний используют модели на животных, среди которых широкое применение нашла модель нейродегенерации, основанная на нейротоксическом действии хлорида триметилолова — нейротоксиканта, повреждающего гиппокамп и его связи с другими структурами мозга, ответственными за когнитивные функции. Примечательно, что морфологическая картина при повреждении мозга триметилоловом сопоставима с таковой при нейродегенеративных заболеваниях, как и поведенческие изменения (особенно в отношении когнитивных функций).

Ранее в Лаборатории экспериментальной нейробиологии ИТЭБ РАН под руководством д.б.н. Архипова В.И. учёные провели ряд работ, сопоставляющих модели нейродегенерации друг с другом, а также исследовали морфологию и ультраструктуру гиппокампа при повреждении его хлоридом триметилолова. Поскольку коллектив лаборатории установил факт развития нейровоспаления в гиппокампальной формации при её повреждении нейротоксикантом, было решено исследовать вовлечение про- и противовоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-10, в реализацию воспаления.

Исследователи установили, что при нейродегенерации, вызванной хлоридом триметилолова, у подопытных животных повысился уровень экспрессии гена ИЛ-10 и незначительно увеличился уровень самого цитокина в гиппокампе, в то время как в префронтальной коре повысился уровень, как экспрессии генов, так и самого белка. Исследования тканей мозга подтвердили гипотезу, что префронтальная кора менее уязвима для нейротоксического действия хлорида триметилолова, чем гиппокамп. «Можно предположить, что такой результат в префронтальной коре наблюдается вследствие положительного влияния высокого уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, тормозящего развитие нейровоспаления при нейродегенерации и тем самым спасающего префронтальную кору от масштабных повреждений и гибели нейронов. Соответственно, это позволяет не только лучше понять динамику течения нейродегенеративных заболеваний, но и предположить перспективные агенты для их терапии», — комментирует результаты исследования кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной нейробиологии Екатерина Першина.

Источник: *Kamaltdinova E.R., Pershina E.V., Bugaev-Makarovskiy N.A., Arkhipov V.I.* Different activation of IL-10 in the hippocampus and the prefrontal cortex during neurodegeneration caused by trimethyltin chloride. *J Mol Neurosci* (2020).

Миронова Г.Д., Перевязова Т.А.

Российские ученые предложили метод борьбы с окислительным стрессом при COVID-19



На фото: заведующая Лабораторией митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, заслуженный деятель наук РФ, доктор биологических наук, профессор, Г.Д. Миронова (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

В Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) исследовали перспективы применения регуляторов окислительного стресса в составе комплексной терапии коронавирусной инфекции и профилактики ее осложнений. Результаты их разработок опубликованы в сентябре 2020 г. в журнале *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.

Коронавирус COVID-19, вызывающий пандемию, которую мы сейчас наблюдаем, рассматривается как тяжелое заболевание в связи с его высокой вирулентностью, необычностью протекания и тяжелыми осложнениями, иногда оканчивающихся смертельным исходом, а также отсутствием в настоящее время анти-сыворотки. По современным представлениям патогенез этого заболевания заключается в том, что поверхностные белки SARS-CoV-2, вызывающего коронавирусную инфекцию COVID-19, связываясь с гемоглобином эритроцитов, нарушают структуру гема и способ-

ствуют высвобождению ионов железа в кровотоке. Это приводит к нарушению газотранспортной функции крови и развитию гипоксии — кислородного голодания, которая сопровождается избыточным образованием активных форм кислорода. При этом развивается окислительный стресс, приводящий к повреждению ткани лёгкого и других органов.

Недавно, ученые из лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН показали, что пиримидиновый препарат оказывает выраженное протекторное действие против гипоксического повреждения ткани лёгкого и сердца. Более того, они продемонстрировали, что уридин способен предотвращать так называемый «цитокиновый шторм» — острую реакцию клеток иммунной системы зараженного вирусом организма. В небольшом количестве цитокины защищают организм от вирусов и бактерий. Однако, в избытке, при развитии так называемого «цитокинового шторма», процесс заканчивается воспалением, зачастую фатальным для организма.

Исследователи полагают, что использование антигипоксического препарата Уридина и эффективных антиоксидантов весьма перспективно для лече-

ния и предупреждения развития заболевания, а также в восстановительный период, который при этом заболевании длится довольно долго.

Заведующая лабораторией митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, заслуженный деятель наук РФ, д.б.н. Галина Дмитриевна Миронова комментирует исследование: «По нашим данным, уридин предохраняет структуру легочных альвеол от повреждений при тяжелой гипоксии, снижая скорость накопления активных форм кислорода, путём активации калиевого канала митохондрий а антиоксидант — водный раствор дигидрохверцетина «Таксифолин аква», разработанный и производимый ООО „Продвинутые технологии“ (Россия) с высокой эффективностью нейтрализует активные формы кислорода. Сочетание этих препаратов должно препятствовать развитию „цитокинового шторма“, который является тяжелым осложнением при COVID-19. Поэтому их применение является перспективным для лечения COVID-19, предупреждения осложнений, а также восстановления организма после этой тяжелой болезни».

Источник: *Mironova G.D., Belosludtseva N.V., Ananyan M.A.* Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel coronavirus disease 2019 (covid-19) and its complications. European Review for Medical and Pharmacological Sciences.

Попов А.Л., Дюкина А.Р.

Ученые смогли защитить стволовые клетки человека от радиации с помощью наночастиц, загруженных в биodeградируемые капсулы

Известно, что наночастицы оксида церия (наноцерий) могут регулировать процессы окисления в клетках и восстанавливать клетки после окислительного стресса. Наночастицы оксида церия нейтрализуют активные формы кислорода и свободные радикалы, которые активно образуются при действии радиации на клетку, что, в дальнейшем, приводит к повреждению ДНК и нарушению метаболизма клетки и их смерти.

Коллектив авторов из России и США проводит многоплановые исследования механизмов действия наноцерия на организм, при этом молекулярный механизм его биологической активности до сих пор вызывает споры среди ученых. Результаты недавнего исследования коллектива опубликованы в июньском номере журнала *Molecules*.

Ранние работы показали, что наночастицы оксида церия являются эффективными радиопротекторами с выраженными антиоксидантными свойствами. Ультрамалый размер наночастиц ограничивает исследователей в возможности контроля их внутриклеточного дозирования и подтверждения их локализации. В данном исследовании ученые использовали микрокапсулы, которые способны обеспечить контролируруемую и дозированную загрузку наночастиц и доставку их в клетку.



На фото: научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей кандидат биологических наук А. Попов (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

Один из авторов исследования, кандидат биологических наук, научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН Антон Леонидович Попов рассказал о своей работе: «Мы взяли такую систему, как многослойная микрокапсула, в которую дозированно загрузили наночастицы оксида церия, а затем дали стволовым клеткам их „проглотить“. Это позволили четко детектировать количество „проглоченных“ микрокапсул в каждой стволовой клетке и пересчитать на общее количество „проглоченных“ клеткой наночастиц оксида церия. Уникальность эксперимента в том, что капсулы сделаны из биodeградируемого полимера, т.е. при попадании в клетку полимеры

постепенно распадаются и наночастицы высвобождаются. Также в рамках этой работы мы впервые детально изучили молекулярные механизмы радиозащитного действия наночерия для стволовых клеток человека. Показали, что наночерий снижает количество цитогенетических повреждений и уровень свободных радикалов в клетке после воздействия радиации, а также влияет на экспрессию большого числа генов (более 50), ответственных за окислительный стресс».

Можно использовать микрокапсулы как систему внутриклеточной доставки наночастиц, однако существует много нерешенных проблем с их использованием. «Интересным подходом является использование стволовых клеток, нагруженных микрокапсулами с целевым лекарственным препаратом или биологически активными наночастицами, которые клетка может принести в зону воспаления или опухоль. При этом снимается проблема иммунного ответа, т.к. применяются свои же мезенхимальные стволовые клетки», — добавил Антон Попов.



Авторы в работе показали, что такие многослойные капсулы могут поглощаться мезенхимальными стволовыми клетками человека и эффективно защищать их от действия радиации. Полученные результаты дают новое представление о защитном действии наночастиц оксида церия на живые существа от ионизирующего излучения. В дальнейшем планируется использовать нагруженные капсулами мышинные стволовые клетки и им же их ввести.

Работа поддержана грантом РФФИ (№20-34-70069)

Источник: *Popova N., Popov A., Ermakov A., Reukov V., Ivanov V. Ceria-containing Hybrid Multilayered Microcapsules for Enhanced Cellular Internalisation with High Radioprotection Efficiency. Molecules 2020, 25(13), 2957.*

Кокос Ю.М., Быкова Н.Н.

Кардиомицитам продлили время

Учёные Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН описали новый подход к исследованию кардиомицитов, благодаря чему за кальциевыми процессами в клетках можно наблюдать до нескольких часов. Ранее это время исчислялось минутами. Результаты работы опубликованы в *Archives of Biochemistry and Biophysics*.

Исследования сердца не всегда удобно проводить на целом органе, поэтому ученые часто «дробят» миокардиальную ткань до отдельных клеток — кардиомиоцитов. С выделенными клетками, впрочем, тоже не все гладко: они находятся в состоянии физиологического покоя, то есть неактивны, что опять же затрудняет их изучение. Как узнать, какую скорость может развить машина, если она стоит в гараже и не едет? Правильно, завести ее и нажать на газ. С клетками та же история — их нужно стимулировать. В основном используют стимуляцию электрическим полем. Однако у этого подхода есть существенный недостаток: даже при стимуляции клеток в течение нескольких минут в цитозоле начинает накапливаться избыточный уровень ионов Ca^{2+} . Эти ионы нужны для сокращения, но их чрезмерное количество чревато запуском апоптоза — «самоубийства» клетки. Поэтому исследования при помощи электрической стимуляции весьма ограничены временными рамками.



На фото: ведущий научный сотрудник Лаборатории экспериментальной нейробиологии ИТЭБ РАН, кандидат физико-математических наук Юрий Моисеевич Кокос.

Группа ученых из ИТЭБ РАН обратила внимание на кардиомиоциты, в которых происходит спонтанное изменение концентрации Ca^{2+} в цитозоле: уровень ионов Ca^{2+} в них резко возрастает, а затем снижается до исходных значений. Те же процессы происходят и при электрической стимуляции. Несмотря на то, что такие кардиомиоциты, генерирующие спонтанные волны, известны достаточно давно, и их активно моделируют на компьютере, остался открытым вопрос о корректности их использования для решения количественных физиологических задач.

«В этой работе мы предложили оценивать спонтанные волны по кинетическим характеристикам (скорость нарастания волны и скорость её спада), и в случае если средневолновой уровень Ca^{2+} от волны к волне не меняется, использовать их для решения различных задач. Плюсы такого подхода заключаются в том, что кальциевую динамику в клетках можно смотреть гораздо дольше (до нескольких часов), ну и простота сбора данных тоже как плюс. Не надо ничего дополнительно стимулировать», — поясняет один из авторов исследования, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Юрий Моисеевич Кокос.

Измерение динамики Ca^{2+} в цитозоле проводят с помощью специфических Ca^{2+} -связывающих флуоресцентных красителей (зондов). Они нетоксичны для клеток, так что их спокойно можно загрузить в кардиомиоцит и, в общем-то, всё готово. Затем с помощью флуоресцентного или конфокального микроскопа, которые будут вызывать эмиссию флуоресценции Ca^{2+} -зонда, можно в режиме онлайн регистрировать изменения уровня Ca^{2+} . Используя новый подход к наблюдению за спонтанно-активными кардиомиоцитами, ученые обнаружили, что стационарные спонтанные Ca^{2+} -волны в них действительно могут быть использованы для адекватной оценки кальциевого транспорта в решении как фундаментальных, так и прикладных задач, например, для фармакологического скрининга потенциальных препаратов. Дополнительное время наблюдений при этом может позволить исследовать медленные или отсроченные влияния биологически активных соединений, чего нельзя сделать в случае электрической стимуляции клеток, которая работает только с мгновенными эффектами.

Источник: *Alexander V. Maltsev, Yury M. Kokoz. Cardiomyocytes generating spontaneous Ca^{2+} -transients as tools for precise estimation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport. Archives of Biochemistry and Biophysics. V.693, 30 October 2020, 108542.*

Глухова К.А., Быкова Н.Н.

Учёные нашли вещества, препятствующие гибели клеток

Что мешает иммунной системе уничтожать опухолевые клетки также эффективно, как и другие, ненужные организму клетки? В эксперименте с аденокарциномой шейки матки группа ученых ИТЭБ РАН нашла вещества,

разрушающие естественный механизм клеточной гибели. Результаты работы опубликованы в Cellular Signalling.

Клеточная гибель — естественный процесс. С ее помощью организм регулирует соотношение нормальных, работающих клеток и тех, которые завершили свой жизненный цикл. Причин, по которым погибают те или иные микроскопические «ячейки жизни», — множество. Науке они известны, но до сих пор нет достоверного ответа, как в разных сценариях работают механизмы, с помощью которых клетка запускает программу самоуничтожения. Проникновение в эти тайны позволит ученым лучше понять процессы, протекающие в клетках во время их гибели, а это в свою очередь откроет перспективы для разработки новых стратегий лечения болезней, пока не покорившихся современной медицине.

Группа ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН изучает процессы развития одного из вариантов «клеточного суицида» — FasL-зависимой гибели клеток. Fas-лиганд (FasL) — белок семейства фактора некроза опухоли, системы, играющей ключевую роль в защите организма от патогенов. Он необходим для функционирования иммунной системы, подавления избыточной иммунной реакции организма, уничтожения поврежденных или трансформированных клеток. Такой санитар на клеточном уровне.

Науке кое-что известно о том, как работает Fas-лиганд. Он связывается с соответствующим рецептором на поверхности клеток-мишеней, что приводит к гибели клетки, несущей рецептор. Также известно, что он может образовывать комплекс с еще одним белком — кавеолином-1, который участвует в координации взаимодействия разных элементов в клетке, и, предположительно, в профилактике опухолевой трансформации клеток. Почему же они бездействуют в ряде случаев, когда клетки перерождаются в злокачественные?

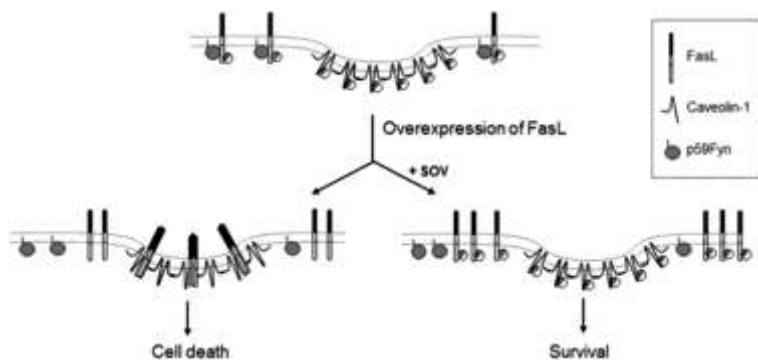


Схема взаимодействия кавеолина-1, p59Fyn и FasL.
Схема предоставлена авторами работы.

«Известно, что FasL и caveolin-1 могут быть фосфорилированы. Исходя из этого, было высказано предположение о том, что фосфорилирование белков может играть роль в развитии FasL-зависимой гибели клеток, — поясняет автор статьи, научный сотрудник ИТЭБ РАН Ксения Глухова. — Для того, чтобы понять, какова эта роль, мы оценили влияние ряда веществ, подавляющих действие двух ключевых групп ферментов в процессе фосфорилирования — киназ и фосфатаз. В наших экспериментах оценивалось, как они влияют на жизнеспособность линии клеток аденокарциномы шейки матки HeLa до и после активации синтеза FasL. Оказалось, что их действие разрушает естественный механизм клеточной гибели: фосфорилирование по остаткам тирозина Fas-лиганда и caveолина-1 препятствует развитию FasL-зависимой гибели клеток. Кроме этого, было показано, что тирозиновая киназа p59Fyn может быть ответственна за фосфорилирование FasL».

Полученные результаты могут быть полезны для объяснения механизмов действия уже существующих терапевтических ингибиторов киназ или фосфатаз и наметить новые молекулярные мишени в противоопухолевой терапии.

Источник: *Xenia A. Glukhova, Julia A. Trizna, Olga V. Proussakova, Vladimir G. Gogvadze, Igor P. Beletsky*. Dephosphorylation of Fas-ligand and caveolin-1 is a prerequisite step in Fas-ligand — caveolin-1 complex formation and cell death stimulation. *Cellular Signalling*, V. 70, June 2020, 109590.

Белослудцева Н.В., Белослудцев К.Н., Дюкина А.Р.

Ученые из ИТЭБ РАН изучают митохондриальную дисфункцию при сахарном диабете

Сахарный диабет — хроническое заболевание, которое характеризуется абсолютным или относительным дефицитом инсулина — гормона, который стимулирует транспорт глюкозы через мембраны клеток, что приводит к резкому повышению содержания глюкозы в крови — гипергликемии. Различают два основных типа диабета. Сахарный диабет I типа (около 10% случаев диабета) — это аутоиммунное заболевание, которое возникает в результате разрушения бета-клеток поджелудочной железы Т-лимфоцитами и активированными макрофагами и в конечном итоге приводит к дефициту инсулина в организме. Хорошо известно, что диабет I типа чаще всего развивается в детстве и вызывает тяжелые долгосрочные осложнения. Сахарный диабет II типа или диабет взрослого возраста (около 90% случаев) характеризуется нарушением гомеостаза глюкозы и инсулина, в частности, развитием инсулинорезистентности тканей-мишеней и компенсаторной гиперинсулинемией (повышение инсулина в крови). Сахарный диабет II типа сопровождается хроническим окислительным стрессом, что в конечном итоге может привести к повреждению жизненно важных органов и развитию опасных для жизни вто-

ричных осложнений. На сегодняшний день, диабет признан серьезной медико-социальной проблемой современного общества из-за его хронического течения, высокого уровня инвалидности и смертности среди пациентов.



Рисунок. Схематическая иллюстрация нарушения функции митохондрий в клетках жизненно важных тканей и органов человека при сахарном диабете I и II типа.

Научные сотрудники из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН совместно с Марийским государственным университетом представили анализ современной научной литературы о клеточных механизмах сахарного диабета I и II типа в сентябрьском номере журнала *International Journal Molecular Sciences*.

Комментируют работу ее автор — ведущий научный сотрудник Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, доктор биологических наук Константин Белослудцев: «На клеточном уровне сахарный диабет, как и многие другие метаболические нарушения, тесно связан с изменениями в структуре и функции митохондрий как основных „энергетических станций“ клетки. Глюкоза — один из основных источников энергии в большинстве клеток и тканей организма. В связи с этим, нарушение усвоения глюкозы приводит к серьезным изменениям энергетического обмена и, следовательно, функционирования митохондрий как ключевого игрока в метаболизме. Впервые развитие митохондриальной дисфункции при сахарном диабете было описано 45 лет назад. Между тем, новые данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе повреждения митохондрий при диабете, довольно противоречивы. В настоящем обзоре мы попытались систематизировать современную литературу, чтобы выяснить, какие процессы лежат в основе митохондриальной дисфункции при сахарном диабете. Особое внимание было уделено участию митохондриальных систем транспорта ионов кальция и такого явления как открытие Ca²⁺-зависимой поры во внутренней митохондриальной мембране в патогенезе сахарного диабета. Накопленные в настоящее время данные прямо указывают на потенциальную значимость этих систем в качестве новых терапевтических мишеней при сахарном диабете».

Источник: *Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V., Dubinin M.V. Diabetes Mellitus, Mitochondrial Dysfunction and Ca²⁺-Dependent Permeability Transition Pore. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(18), 6559; <https://doi.org/10.3390/ijms21186559>.*

Бабурина Ю., Быкова Н.Н.

«Крысы-алкоголики» помогли учёным найти мишень для терапии печени

Группа ученых Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН обнаружила в печени крыс с хроническим алкоголизмом особую систему митохондрий, действующую при возникновении патологий, связанных со злоупотреблением этанола. Это позволило им предложить новую стратегию терапии при алкогольной интоксикации. Результаты работы опубликованы в *Cells*.



По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире в результате вредного воздействия алкоголя ежегодно умирают 3,3 млн. человек, и это 5,9% всех случаев смерти, а в возрастной категории 20—39 лет — все 25% фатальных исходов. Чрезмерное увлечение горячительными напитками является причиной более чем 200 нарушений здоровья. Наука ищет возможности улучшить печальную статистику, изучая механизмы воздействия этанола на различные системы организма и предлагая новые способы лечения алкогольной интоксикации.

Команда ученых из ИТЭБ РАН при поддержке фонда РФФИ провела исследование на предмет поиска мишеней в митохондриях, которые могли бы подвергаться изменению под воздействием этанола и, следовательно, служить потенциальной целью для терапии. В лаборатории была отработана методика содержания и кормления крыс по модели Lieber-DeCarli с применением коммерчески доступных смесей для приготовления жидкого питания (BioServ (Frenchtown, NJ)). Эта модель проста в применении и позволяет добиться потребления алкоголя животными в высоких дозах. Для этого самцов крыс одного возраста и веса, разделенных на пары, содержали в отдельных клетках, оборудованных специальными градуированными поилками, без доступа к воде и твердой пище. В экспериментах использовали восемь крыс в возрасте двух месяцев, по четыре в каждой группе. Грызуны, получавшие алкогольную диету, имели свободный доступ к пище в течение дня; контрольные крысы получали точно такое же количество еды, что и «выпивающие» собратья. Потребление пищи измеряли ежедневно. В течение 10-дневного периода привыкания животным из первой группы постепенно увеличивали количество этанола (0, 1, 2, 3, 4 и 5%) с пищей, а затем в течение 8 недель давали корм, содержащий 5% этанола. После этого исследователи выделяли митохондрии из печени крыс и изучали различия в их состоянии

контрольной и алкогольной групп. Также изучалась реакция на добавки выбранных ранее препаратов, потенциально применимых для лечения последствий алкоголизма.

В статье в журнале *Cells* опубликовали результаты по двум веществам — РК 11195 и Протопорфиру-IX. Эти вещества являются лигандами транслокаторного белка TSPO, один из них, а именно протопорфирин-IX — эндогенный, то есть синтезируется в организме, а другой — экзогенный. Оба они показывали эффективность в исследованиях заболеваний различной этиологии, в том числе онкологических, и входят в состав некоторых фармацевтических препаратов, но для лечения последствий алкогольной интоксикации не применялись. Было известно, что они могут оказывать влияние на важнейшие митохондриальные функции, такие как функционирование неспецифической поры, изменение проницаемости митохондриальных мембран, экспрессию важнейших митохондриальных белков.

«В нашем исследовании эти вещества добавлялись непосредственно к выделенным митохондриям крыс в контрольной и алкогольной группах, после чего мы смотрели, как изменялось их функциональное состояние, уровни белков и другие параметры, — рассказывает один из авторов работы, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности Юлия Бабурина. — В результате мы обнаружили значительное усиление действия данных препаратов в митохондриях, выделенных из крыс с хроническим алкоголизмом. Например, при добавлении Протопорфирина в митохондриях пристрастившихся к спиртному крыс дыхание не угнеталось, набухание замедлялось, а неселективная пора открывалась медленнее. Тогда как митохондрии контрольных крыс реагировали на эту же добавку противоположным образом: наблюдалось угнетение митохондриального дыхания, открытие неспецифической поры, ускорение набухания митохондрий».

Все это позволило ученым предположить наличие особой системы в митохондриях, действующей при возникновении патологий, связанных с алкоголизмом. Протопорфирин и РК 11195 участвуют в регуляции этой системы. По словам Юлии Бабуриной, механизм данного действия пока не ясен и, безусловно, станет предметом дальнейших исследований. Тем не менее, эти результаты уже сейчас открывают перспективы применения Протопорфирина IX и РК 11195 для лечения заболеваний, связанных с хронической алкогольной интоксикацией.

В будущем исследователи планируют изучить в этих моделях действие других потенциально активных веществ и разработать новую терапевтическую стратегию, направленную на уменьшение алкогольного повреждения печени.

Источник: *Yulia Baburina, Irina Odinkova, and Olga Krestinina*. Modified kinetics of generation of reactive species in peripheral blood of patients with type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. Volume 159, 1 November 2020, Pages 76—86.

Ученые из ИТЭБ РАН исследовали динамику уровня повреждений ДНК в лейкоцитах мышей, облученных ионами углерода

Изучение биологических эффектов ускоренных тяжелых частиц на живые организмы связано с решением проблем космобиологии и медицины. В-первых, помимо давно использующегося в радиотерапии опухолей рентгеновского или гамма-излучений в клиниках применяют облучение тяжелыми частицами такими как, быстрые ионы углерода или протоны. Воздействие этими частицами более эффективно и не повреждает окружающие здоровые ткани, т.к. основное количество энергии выделяется в конце пробега частицы в тканях — в пике Брэгга. В отличие от пучка ускоренных частиц, направленного на локальный участок тела пациента, воздействие ионизирующего излучения при пилотируемых космических полетах осуществляется на весь организм. Во-вторых, несмотря на низкие дозы и небольшие мощности доз, высокоэнергетические частицы космоса (106—1021 эВ) индуцируют повреждения ДНК клеток крови космонавтов. Побочным эффектом воздействия ускоренных частиц при радиотерапии и при долговременных космических полетах является возникновение злокачественных новообразований. Поэтому изучение биологических эффектов тяжелых частиц актуально для понимания последствий, как космических полетов, так и протоколов лечения онкологических пациентов.

Коллектив авторов из Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН провел исследование по выявлению повреждений ДНК в лейкоцитах крови мышей, облученных ускоренными ионами углерода. Результаты работы опубликованы в *International Journal of Radiation Biology*.

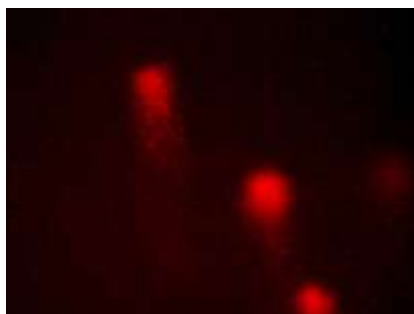
Работа выполнена на базе Лаборатории радиационной молекулярной биологии и Лаборатории клеточной инженерии (Группа цитогенетики). Исследование комментируют заведующая Лабораторией радиационной молекулярной биологии, кандидат биологических наук Елена Ананьевна Кузнецова и старший научный сотрудник с большим опытом работы методом комета тест Сирота Николай Петрович: «Одним из методов, выявляющих широкий спектр повреждений ДНК индивидуальных клеток (одно-, двунитевые разрывы, щелочелабильные апуриновые/апиримидиновые сайты ДНК), является щелочная версия метода „комета тест“. Уровень повреждений ДНК оценивали по количеству ДНК в хвосте кометы, выраженному в процентах, —% TDNA. В норме%TDNA клеток интактных организмов отражает процессы возникновения и репарации повреждений ДНК, поскольку ДНК постоянно подвергается спонтанной тепловой и гидролитической деградации, окислению и метилированию. Этот метод не требует большого количества биологического материала, что позволяет проводить мониторинг уровня поврежде-

ний ДНК клеток крови облученных животных в течение длительного пострадиационного периода.

Исследовали гены, которые участвуют в контроле клеточного цикла (CDKN1A), индукции апоптоза (BBC3, TXN2) и репарации (восстановлении) первичных повреждений ДНК (APEX1). Через сутки после облучения животных углеродом обнаружили дозозависимое (0.1—2 Гр) увеличение уровня повреждений ДНК лейкоцитов и увеличение уровней экспрессии генов CDKN1A и BBC3 в клетках костного мозга. Экспрессия других генов не изменялась».

Авторы показали, что динамика изменений уровня повреждений ДНК в лейкоцитах у мышей, облученных ионами углерода, в течение 30 дней аналогична таковой у мышей, подвергшихся воздействию сублетальных (не смертельных) доз рентгеновского излучения. Сохранение высокого уровня повреждения ДНК к 75-му дню после облучения углеродом в пике Брэгга указывает на значительное повреждение клеток из разных клеточных пулов системы крови. Высокий уровень повреждения ДНК может быть связан не только со сложными кластерными повреждениями ДНК, но и с хроническим окислительным стрессом.

Источник: *Kuznetsova E.A., Sirota N.P., Mitroshina I.Yu., Pikalov V.A., Smirnova E.N., Rozanova O.M., Glukhov S.I., Sirota T.V. & Zaichkina S.I.* DNA damage in blood leukocytes from mice irradiated with accelerated carbon ions with an energy of 450 MeV/nucleon. International Journal of Radiation Biology.



Микрофотография нуклеоидов лейкоцитов крови мышей с высоким уровнем повреждений ДНК. Хорошо видны голова и хвост «кометы». Фото предоставлено Н.П. Сиротой.

Гриневич А.А., Масулис И.С.

**Сотрудничество практикующих медиков и ученых
Пушинского научного центра Российской академии наук
позволило обнаружить новые патогенетические факторы,
сопровождающие развитие диабета II типа у человека**

Диабет, бесспорно, является одним из «лидеров» в списке социально-значимых заболеваний в мире. Прогрессирование этой болезни цивилизации связано с целым комплексом причин — питанием, стрессами, вредными привычками. Понимание тонких молекулярных механизмов развития диабета и разработка методов ранней диагностики и коррекции является вызовом и для фундаментальной науки, и для здравоохранения.



На фото: авторы работы кандидат биологических наук Ирина Тихонова и кандидат физико-математических наук Андрей Гриневич (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

В Пушкинском научном центре в полной мере реализованы возможности для изучения особенностей протекания заболевания на биохимическом и молекулярном уровнях с участием ученых и врачей. В недавно опубликованной в журнале *Free Radical Biology & Medicine* работе на достаточно репрезентативном клиническом материале была исследована генерация активных форм кислорода (АФК) клетками крови пациентов, страдающих диабетом II типа. Про губительные последствия избыточной продукции свободных радикалов знают сейчас даже неспециалисты. Тем не менее, детального исследования динамики развития этого процесса с высоким временным разрешением у пациентов с диабетом до сих пор не было предпринято в мире, а измерение стационарного уровня АФК в работах зарубежных исследователей давало противоречивые результаты.

С использованием хемиллюминесцентных тестов и оригинального оборудования, разработанного в Институте биофизики клетки РАН (Хемиллюм-12), было показано, что у пациентов с диагностированной формой диабета II типа генерация АФК клетками крови в ответ на стимуляцию бактериальным антигеном происходит в 2 раза интенсивнее в первые минуты после воздействия по сравнению с этим показателем у здоровых испытуемых. Это означает, что страдающие заболеванием более уязвимы для повреждающего действия АФК при бактериальных и вирусных инфекциях, что в свою очередь приводит к тяжелым системным поражениям сосудов и развитию хронического воспаления.

Обнаруженные экспериментальные факты хорошо согласуются с результатами математического моделирования респираторного взрыва, приведенными в данной работе.

В статье обсуждаются молекулярные механизмы повышенной способности нейтрофилов пациентов, страдающих диабетом, к продукции АФК с участием фермента НАДФН-оксидазы, который рассматривается как потенциальная мишень для фармакотерапии. Результаты работы, помимо их значения для фундаментальной медицины, могут быть положены в основу метода ранней диагностики и мониторинга течения заболевания.

Источник: *Tikhonova I.V., Grinevich A.A., Guseva I.E., Safronova V.G.* Modified kinetics of generation of reactive species in peripheral blood of patients with type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2020 Nov 1;159:76—86. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.014.

Суслики помогут реабилитации космонавтов

Ученые Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН совместно с коллегами из Института биофизики клетки РАН и Кубанского государственного университета нашли механизм, который помогает животным в спячке избежать «нехорошей атрофии мышц». Результаты работы, опубликованные в Scientific Reports, открывают новые возможности в реабилитации людей, вынужденных длительное время находится без движения.

Учёные давно исследуют молекулярные механизмы зимней спячки, или, по-научному, гибернации животных. Но до сих пор оставалось загадкой, как такие звери переживают длительное обездвиживание без патологических последствий для организма. Почему их мышцы, в частности, скелетные, при столь долгой неволе не атрофируются, а после пробуждения практически сразу возвращаются к нормальной работе? Человек, который неделю не вставал с постели, испытывает трудности с передвижением, а гибернанты, гораздо дольше пребывающие в состоянии неподвижности, — почти не ощущают дискомфорта. Суслики, например, после трехнедельной спячки просыпаются в течение 2—3 часов, за это время разогреваясь от температуры 2—3 градусов С до 37—38 градусов С. И при этом чувствуют себя нормально: двигаются, нападают, убегают, кусаются, — в общем, живут. Как же им удается избежать жесткой мышечной атрофии?

Известно, что в процессе эволюции у этих животных выработались механизмы, способствующие замедлению атрофии в период спячки и, наоборот, активации синтеза белка в периоды кратковременных межбуточных пробуждений (суслики спят очень долго — до 7 месяцев в году, но за это время несколько раз ненадолго, на 10—12 часов просыпаются). За эти кратковременные выходы из спячки и «зацепилась» группа ученых ИТЭБ РАН.

«Мы предположили, что в периоды межбуточной активности у животных будет увеличиваться синтез всех белков, что не-



***На фото:** авторы работы: Зав. лабораторией структуры и функций мышечных белков ИТЭБ РАН, доктор биологических наук Иван Вихлянец, младший научный сотрудник Светлана Попова, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук Александр Бобылев. (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).*

много или полностью восстановит массу мышц, атрофированных при спячке. И поскольку таких периодов у сусликов несколько за весь сезон спячки, то такие межбютные пробуждения с увеличением синтеза белка и будут вносить вклад в снижение атрофии», — рассказывает заведующий лабораторией структуры и функций мышечных белков ИТЭБ РАН Иван Вихлянцев.

Для проверки этой гипотезы ученые совместно с коллегами из Лаборатории механизмов природных гипометаболических состояний Института биофизики клетки РАН измеряли синтез белков у активных, летних сусликов и их собратьев, пребывающих в периодах межбютного пробуждения. Зверьков в глубокой спячке вовсе не беспокоили: в этом состоянии, когда их температура тела падает до минимума, зарегистрировать синтез белков в организме известными науке способами пока невозможно.

Для измерений использовали метод SUnSET (surfacesensing of translation — нерадиоактивный метод выявления скорости синтеза белка в организме *in vivo*). Для этого животным делали укол антибиотика пуромицина, который является ингибитором синтеза белков. В результате ингибирования получались пуромицин-связанные пептиды, которые ученые подвергали всестороннему анализу, после чего делали выводы об уровне синтеза белка в подопытных группах сусликов. Результаты экспериментов превзошли ожидания.

«Оказалось, что всё не так, как мы думали ранее. Синтез общего белка (всех белков) был выше в мышцах контрольных животных, то есть летних, а вот синтез некоторых саркомерных, мышечных белков, в частности, титина и небулина, у проснувшихся сусликов оказался такой же или чуть выше, чем у активных летних. Получилось, что не все белки синтезируются в периоды межбютной активности, а только некоторые. Те, которые поддерживают саркомерную структуру миофибрилл — компонентов, занимающих до 85% от площади скелетного волокна. Вот поэтому атрофия и не прогрессирует», — поясняет Иван Вихлянцев.

Таким образом, был найден молекулярный механизм — поддержание уровня саркомерных белков в течение всего периода зимней спячки, — направленный на уменьшение степени мышечной атрофии у гибернантов. Полученные результаты позволят разработать новые подходы, использующие активацию синтеза конкретных белков, для восстановления пациентов, лежащих с переломами нижних конечностей, или космонавтов, которые длительное время пребывают в состоянии невесомости.

Источник: *Popova S., Ulanova A., Gritsyna Y., Salmov N., Rogachevsky V., Mikhailova G., Bobylev A., Bobyleva L., Yutskevich Y., Morenkov O., Zakharova N., Vikhlyantsev I.* Predominant synthesis of giant myofibrillar proteins in striated muscles of the long-tailed ground squirrel *Urocitellus undulatus* during interbout arousal. *Sci Rep.* 2020 Sep 16;10(1):15185. doi: 10.1038/s41598-020-72127-y.

Крестинина О.В., Быкова Н.Н.

Найдено вещество, снижающее риск сердечной недостаточности

Учёные института теоретической и экспериментальной биофизики РАН в экспериментах на крысах показали, что природный компонент — астаксантин — значительно уменьшает дегенерацию и отек волокон сердечной мышцы, а также снижает степень повреждения миокарда при серьезных патологиях. Результаты работы опубликованы в журнале *Biomedicines*.

Сердечная недостаточность — это болезни сердца, обусловленные низкой сократительной способностью сердечной мышцы — миокарда. Организм при этом не получает достаточно кислорода и питательных веществ в соответствии с потребностями метаболизма, или же расходует на эти цели слишком много сил. В результате развиваются необратимые нарушения в работе внутренних органов. Острая сердечная недостаточность без оказания срочной медицинской помощи может привести к летальному исходу буквально за несколько часов или даже минут. Ее развитие происходит стремительно, проявляется в виде сердечной астмы, отека легких или кардиогенного шока. Основные причины — инфаркт миокарда, острая недостаточность клапанов, разрыв стенки левого желудочка. Заболевание все чаще встречается у молодых людей (от 25 лет). Причина: распространенность в этой возрастной группе никотиновой, алкогольной и наркозависимости. Для науки и медицины актуален вопрос: что поможет предотвратить возникновения критического сбоя в работе сердца?

Группа ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН искала на него ответ в ходе исследований на митохондриях сердца крыс. Объектом исследования в опытах стало природное вещество — каратиноид Астаксантин, который содержится в рыбах лососевых пород, крабах, омарах, а также в гранате, смородине, клюкве, рябине, чернике и голубике, но больше всего его в микроскопи-



На фото: авторский коллектив: Юлия Бабурина, Ольга Крестинина, Ирина Одинокова (фотография пресс-службы ИТЭБ РАН).

ческих водорослях *Haematococcus pluvialis*, потребляемых рыбой. Астаксантин известен как сильный антиоксидант, его полезные свойства изучают несколько лабораторий в разных научных центрах Японии, Китая и США, однако данных о его влиянии на работу важнейших органелл сердца — митохондрий — до сих пор получено не было.

В исследовании ученых ИТЭБ РАН участвовали четыре группы крыс линии Wistar. Первая — контрольная, вторую «кормили» Астаксантином, третьей кололи изопротеринол — лекарство, вызывающее усиленные сокращения сердца и в данном случае провоцирующее острую сердечную недостаточность; четвертой группе тоже давали астаксантин, после чего дважды кололи изопротеринол.

«Чтобы понять, как отреагировал организм крыс на все эти манипуляции, мы проводили гистологический анализ криосрезов тканей их сердец, — рассказывает один из авторов работы, старший научный сотрудник лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности ИТЭБ РАН Ольга Крестинина. — Методом дифференцированного центрифугирования выделяли сердечные митохондрии, на многофункциональной ячейке с вмонтированными электродами анализировали их дыхательную активность, потоки кальция, распределение важнейших веществ в митохондриях. Далее оценивали изменение уровня главных субъединиц комплексов дыхательной цепи, активность комплексов дыхательной цепи и продукцию активных форм кислорода, а также другие параметры, по которым можно сделать вывод о степени поражения тканей».

Эксперимент показал, что астаксантин уменьшает дегенерацию и отек волокон сердечной мышцы, а также степень фиброзного повреждения миокарда после инъекции изопротеринола. Изопротеринол сильно снижал дыхательную способность митохондрий сердца крыс, астаксантин ее восстанавливал. Изопротеринол вызывал сильное снижение уровня субъединиц всех комплексов дыхательной цепи, а астаксантин, не влияя напрямую на эти субъединицы, в два-три раза уменьшал изопротеринол-зависимое снижение их уровня. Выявлены и другие функции этого антиоксиданта. В целом эксперимент показал, что он проявляет защитные свойства в митохондриях и может использоваться для предотвращения развития сердечнососудистых заболеваний.

В дальнейшем ученые планируют выяснить механизм действия астаксантина, для чего им потребуется найти белки, изменяющие свою экспрессию в присутствии этого вещества.

Источник: *Krestinin R., Baburina Yu., Odinkova I., Kruglov A., Fadeeva I., Zvyagina A., Sotnikova L., Krestinina O.* Isoproterenol-Induced Permeability Transition Pore-Related Dysfunction of Heart Mitochondria Is Attenuated by Astaxanthin // *Biomedicines*. 2020. 8 (10). 437.

Белослудцева Н.В., Дюкина А.Р.

Российские ученые смогли ослабить повреждение митохондрий при сахарном диабете II типа

Сахарный диабет II типа является самым распространенным эндокринным заболеванием во всем мире. На уровне клеток, одними из наиболее уязвимых при этой патологии мельчайших внутриклеточных структур являются митохондрии. Нарушение транспорта ионов, окислительно-восстановительного баланса и синтеза АТФ (универсальный источник энергии в клетке) в этих органеллах признаны сегодня важными патологическими факторами при развитии диабета. Результаты недавних исследований указывают на то, что стратегии лечения, направленные на ослабление митохондриальной дисфункции в клетках, помогут облегчить патологические изменения, связанные с диабетом и его осложнениями.

Исследователи из Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН совместно с коллегами из Марийского государственного университета сообщили в сентябрьском номере журнал *Biology* о новом применении противоишемического препарата для терапии диабета II типа.

«Мы исследовали возможное защитное действие нового соединения S-15176, производного противоишемического средства триметазидина, в отношении структурных и функциональных повреждений митохондрий печени мышей с экспериментальным сахарным диабетом. Результаты исследования показали, что S-15176 ослабляет развитие структурных аномалий и функциональных нарушений митохондрий печени диабетических животных», — сообщила первый автор статьи, ведущий научный сотрудник Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Наталья Белослудцева.

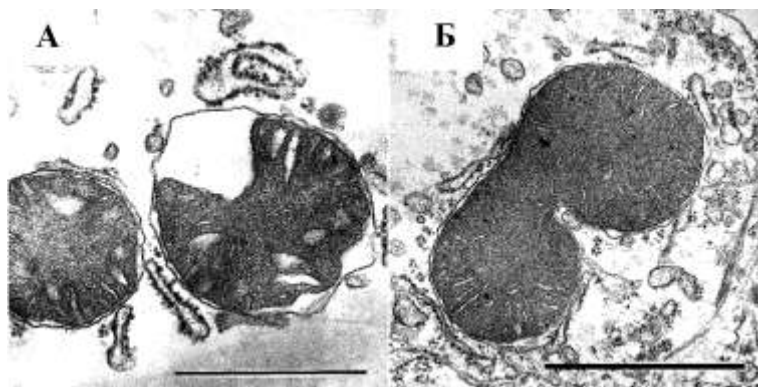


Рисунок. Электронные микрофотографии митохондрий печени мышей при сахарном диабете II типа до (А) и после (Б) лечения с помощью противоишемического средства S-15176. Масштабный отрезок равен 0,5 мкм.

В основе действия S-15176 может лежать стимуляция образования новых «здоровых» митохондрий (митохондриального биогенеза) и предотвращение окислительного повреждения митохондриальных мембран. Исследуемое соединение может действовать как нацеленный на митохондрии агент, способствующий перепрограммированию метаболизма в клетках печени при сахарном диабете.

Работа поддержана грантами РФФИ (№ 19-015-00117 и № 19-315-50032) и Министерством науки и высшего образования РФ (гос.задание № 075-00845-20-01).

Источник: *Belosludtseva N.V., Starinets V.S., Pavlik L.L., Mikheeva I.B., Dubinin M.V. and Belosludtsev K.N. The Effect of S-15176 Difumarate Salt on Ultrastructure and Functions of Liver Mitochondria of C57BL/6 Mice with Streptozotocin/High-Fat Diet-Induced Type 2 Diabetes. Journals Biology 2020, 9(10), 309;*

Тирас Х.П.

В ИЭБ РАН прошла 8-я Международная конференция «Физико-техническая информатика (СРТ2020)» и Школа цифровой биологии ПушГЕНИ-ИТЭБ (ШЦБ)

9—13 ноября 2020 г. в дистанционном формате была проведена 8-я Международная конференция «Физико-техническая информатика (СРТ2020)». Организаторы конференции: Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушинский государственный естественно-научный институт и АНО «Научно-исследовательский Центр Физико-технической информатики» при поддержке Института прикладной математики имени М.В. Келдыша РАН и Брянского государственного технического университета.



На фотографиях: участники Школы цифровой биологии А. Моисеева, Л. Вальков и И. Вальков.

Цикл СРТ представляет собой регулярные конференции, которые проводятся в России каждый год. Он служит международным форумом для исследователей и разработчиков со всего мира, целью которого является обмен новыми идеями, знаниями и опытом в области ситуационной осведомленности, ситуационного моделирования, неогеографии, ролевым играм, распреде-

ленным вычислениям, визуализации информации и визуальной аналитике, виртуальной реальности, географическим информационным системам и хранилищам данных.

По результатам конференции опубликован сборник «СРТ2020 The 8 th International Scientific Conference on Computing in Physics and Technology Proceedings», ISBN 978-5-6042891-4-3. Со сборником можно ознакомиться на сайте ИТЭБ РАН.

В рамках 8-й Международной конференции «Физико-техническая информатика (СРТ2020)» были заслушаны доклады участников Школы цифровой биологии ПушГЕНИ-ИТЭБ (ШЦБ), которые были посвящены тематике экологической безопасности и мониторинга окружающей среды. Участники школы — ученики 10—11 классов из Пушкино, Серпухова и Москвы. Ребята представили четыре доклада в секции «Биофотоника» доложили результаты своих собственных проектов и общих проектов Школы по экологическому мониторингу г. Пушкино и Серпухова по состоянию листьев липы методами цифровой прижизненной морфометрии, цифровой микроспектрофотометрии и биологической цветометрии. По результатам выступлений трое школьников получили дипломы второй степени, а Илья Вальков — один из «старожилов» школы (со времени открытия Школы в феврале 2018 г.) — за свои доклады получил два диплома первой степени. Работу проводили под руководством научного руководителя ШЦБ, к.б.н. Тираса Х.П. и выпускницы магистратуры ПушГЕНИ 2020 года, аспиранта ИТЭБ РАН С.Е. Нефедовой.

Содержание

<i>Никифорова А.Б., Перевязова Т.А.</i> Гормон из сердечных мышц влияет на функцию почек	3
<i>Кудрявцев А.А., Дюкина А.Р.</i> Показана возможность управления скоростью биодegradации наночастиц пористого кремния в живых клетках	5
<i>Ермаков А.М., Быкова Н.Н.</i> Красный свет ускоряет регенерацию головы	6
<i>Косенко Е.А., Тихонова Л.А., Алилова Г.А.</i> Ученые из ИТЭБ РАН предложили эритроцитарную гипотезу возникновения энергетического кризиса мозга при болезни Альцгеймера	8
<i>Храмов Р.Н., Быкова Н.Н.</i> Учёные «пролили» свет на микробов	10
<i>Соловьева М.Е., Теплова П.О.</i> Новые возможности витамина В12 в онкологии	12
<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> В адресной доставке лекарств помогут бактериальные споры	13
<i>Белослудцева Н.В., Быкова Н.Н.</i> Ионы кальция в митохондриях защищают от гипоксии	15
<i>Шляпников Ю.М., Быкова Н.Н.</i> Новый тест поможет выявить туберкулез по выдыхаемому воздуху	16
<i>Абдуллаев С.А., Быкова Н.Н.</i> Ученые испытывают соединение для защиты мозга от радиации	18
<i>Чуев Г.Н., Быкова Н.Н.</i> Нейромедиатор памяти «вывели на чистую воду»	19
<i>Венедиктова Н.И., Быкова Н.Н.</i> Ученые нашли механизмы ускорения обмена веществ при гипертериозе	21
<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> Пушинские ученые изучили стабильность полиэлектролитных микроконтейнеров для их дальнейшего применения	22
<i>Абдуллаев С.А., Дюкина А.Р.</i> Протонное облучение нормальных клеток в головном мозге вызывает активацию синтеза митохондриальной ДНК с одновременным увеличением ее мутантных копий	24
<i>Переязова Т.А.</i> Пушинские ученые исследовали мутантную форму никующей эндонуклеазы BspD61	26
<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> Биофизики предложили различные способы снятия ингибирования фермента полиэлектролитами	27
<i>Першина Е.В., Бугаёв-Макаровский Н.А.</i> Пушинские учёные исследовали роль интерлейкина-10 в нейропротекции мозга	29
<i>Миронова Г.Д., Переязова Т.А.</i> Российские ученые предложили метод борьбы с окислительным стрессом при COVID-19	32
<i>Попов А.Л., Дюкина А.Р.</i> Ученые смогли защитить стволовые клетки человека от радиации с помощью наночастиц, загруженных в биодegradируемые капсулы	33
<i>Кокос Ю.М., Быкова Н.Н.</i> Кардиомицитам продлили время	35
<i>Глухова К.А., Быкова Н.Н.</i> Учёные нашли вещества, препятствующие гибели клеток	36
<i>Белослудцева Н.В., Белослудцев К.Н., Дюкина А.Р.</i> Ученые из ИТЭБ РАН изучают митохондриальную дисфункцию при сахарном диабете	38

<i>Бабурина Ю., Быкова Н.Н.</i> «Крысы-алкоголики» помогли учёным найти мишень для терапии печени	40
<i>Кузнецова Е.А., Сирота Н.П., Заичкина С.И., Дюкина А.Р.</i> Ученые из ИТЭБ РАН исследовали динамику уровня повреждений ДНК в лейкоцитах мышей, облученных ионами углерода	42
<i>Гриневич А.А., Масулис. И.С.</i> Сотрудничество практикующих медиков и ученых Пущинского научного центра Российской академии наук позволило обнаружить новые патогенетические факторы, сопровождающие развитие диабета II типа у человека	43
<i>Вихлянцев И.М., Быкова Н.Н.</i> Суслики помогут реабилитации космонавтов	45
<i>Крестинина О.В., Быкова Н.Н.</i> Найдено вещество, снижающее риск сердечной недостаточности	47
<i>Белослудцева Н.В., Дюкина А.Р.</i> Российские ученые смогли ослабить повреждение митохондрий при сахарном диабете II типа	49
<i>Тирас Х.П.</i> В ИЭБ РАН прошла 8-я Международная конференция «Физико-техническая информатика (СРТ2020)» и Школа цифровой биологии ПушГЕНИ-ИТЭБ (ШЦБ)	50

