The background of the cover is a microscopic image of a neuron, showing its cell body and several long, branching processes. A white grid is overlaid on the image. The top half of the cover has a dark green background with the text in white. The bottom half has a dark green background with the title and subtitle in white.

Институт
теоретической и экспериментальной
биофизики РАН



СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН,
опубликованных в 2021 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 2021 году**

Составители:

пресс-служба ИТЭБ РАН:

Перевязова Т.А.; Дюкина А.Р.; Быкова Н.Н.

Под редакцией *Левина С.Г.*

Синхробук (Synchrobook™)
Пушино
2022

Сборник научных трудов. Пресс-релизы по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН, опубликованных в 2021 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 к.б.н. Левина С.Г. – Пушино : ИТЭБ РАН, изд-во «Синхробук» (Synchrobook™), 2022.

ISBN 978-5-91874-904-3

Сборник составлен по материалам научных статей, опубликованных сотрудниками ИТЭБ РАН в 2021 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 также широкого круга читателей, интересующихся новыми достижениями ученых в области биофизики, биохимии, молекулярной биологии, нейробиологии и биотехнологии.

© ИТЭБ РАН, Пушино, 2022
© Синхробук (Synchrobook™), Пушино, 2022
© Абакумова Ю.Ю., оформление, 2022

Бабурина Ю., Дюкина А.Р.

Пушкинские ученые предложили использовать мелатонин в терапии опухолевых заболеваний

Научные сотрудники Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН на модели опухоли показали, что гормон мелатонин усиливает действие препарата для химиотерапии.

Поиск новых подходов к лечению онкологических заболеваний является актуальной задачей современной медицины. Помимо поиска новых терапевтических препаратов, способных оказывать на опухоли повреждающее действие, актуальной стратегией является также поиск новых сочетаний терапевтических агентов, способных усилить действие уже известных, применяемых в терапии веществ или снизить их токсичность в отношении нормальных клеток.

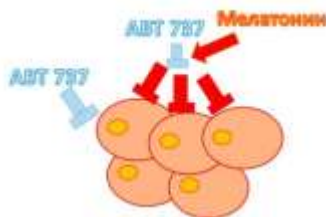
Коллектив ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН ранее показал, что таким агентом может быть мелатонин – гормон, который секретируется шишковидной железой (область головного мозга) и другими тканями. Мелатонин представляет собой небольшую молекулу с очень широким спектром биологического действия, включая регуляцию циркадных ритмов, уровня свободных радикалов, а также противоопухолевое действие, и, поэтому, имеет многочисленные применения в физиологии и медицине.

Дальнейшее развитие предложенная концепция получила в одной из последних работ, посвященной изучению комбинированного действия мелатонина с навитоклаксом (АВТ 737) – противоопухолевым препаратом, использующимся при лечении некоторых видов злокачественных образований. Результаты работы опубликованы в ноябрьском номере журнала *Antioxidants*.

Исследования проведены на клеточной модели острого лейкоза (HL-60), которая представляет собой рак крови и костного мозга, при обработке мелатонином вместе с противоопухолевым препаратом навитоклаксом в терапевтической концентрации, используемой в медицине (0,7 мкМ), а также специально уменьшенной концентрацией (0,2 мкМ), для того, чтобы показать эффективность применения мелатонина.

«Мы добавляли навитоклак в двух концентрациях в среду к клеткам, отдельно, а также в сочетании с мелатонином и далее, спустя сутки инкубации,

Мелатонин усиливает действие Навитоклакса (АВТ 737)



исследовали влияние добавок на важнейшие параметры функционирования клеток: активацию пролиферации (деления), клеточный цикл, генерацию активных форм кислорода, а также изменения в экспрессии важнейших про- и антиапоптотических белков (регулируют процесс программируемой клеточной гибели). Полученные нами результаты показывают, что мелатонин способен усиливать действие навитоклакса в низкой концентрации. Так, происходит снижение емкости Ca^{2+} , мембранного потенциала, увеличение продукции активных форм кислорода, снижение экспрессии антиапоптотических белков и увеличение экспрессии проапоптотических белков. Все это подтверждает способность мелатонина усиливать действие других химиотерапевтических агентов, таких как навитоклакс, а также ретиноевой кислоты, что показано нашими предыдущими исследованиями», – сообщила один из авторов работы, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности ИТЭБ РАН Юлия Бабурина.

Эксперимент показал, что мелатонин может быть использован в новых стратегиях терапии опухолей с целью снижения терапевтической дозы химиотерапевтических агентов при сохранении их эффективности.

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований (далее – РФФИ) (№ 20-315-90014, 20-34-90061 и 20-04-90062).



На фото: авторы статьи: сотрудники Лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности к.б.н. Юлия Бабурина, Маргарита Кобыкова, Яна Евстратова, к.б.н. Ольга Крестинина. Фото пресс-службы ИТЭБ РАН

Источник: Lomovsky A., Baburina Y., Odinkova I., Kobayakova M., Evstratova Y., Sotnikova L., Krestinin R. and Krestinina O. Melatonin Can Modulate the Effect of Navitoclax (ABT-737) in HL-60 Cells // Antioxidants. 2020, 9, 1143; doi:10.3390/antiox9111143.

Панчелюга В.А., Быкова Н.Н.

**Учёные нашли универсальный спектр периодов
в флуктуациях температуры тела
млекопитающих и птиц**

Что связывает мышей, лесных канареек и белогрудых ежей? Учёные ИТЭБ РАН провели анализ динамики внутрибрюшной температуры тела этих столь разных представителей фауны и обнаружили удивительную закономерность. Во временных рядах флуктуаций температуры тела найдены периоды, совпадающие с универсальным спектром периодов, впервые найденным во временных рядах флуктуаций скорости альфа-распада. Это позволило поставить вопрос о едином внешнем источнике синхронизации биоритмов живых систем. Новые результаты экспериментальных работ опубликованы в журнале *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*.

Одним из объектов многолетних исследований лаборатории физической биохимии ИТЭБ РАН являются флуктуации в различных природных системах. Важным результатом этих исследований последних лет стало создание нового компьютерного метода анализа временных рядов – локального фрактального анализа методом всех сочетаний. Учёные, применяя выше-названный метод к анализу большого массива временных рядов флуктуаций в процессах различной природы, нашли общий для них спектр периодов, что позволило выдвинуть предположение об универсальности этого спектра и, возможно, наличии единого механизма, приводящего к его формированию.

«По мере изучения флуктуаций различной природы, мы шаг за шагом пришли к выводу, что одним из самых удобных объектов для подобного рода исследований является радиоактивный распад, в частности, один из самых стабильных и безопасных его видов – альфа-распад. Во флуктуациях интенсивности альфа-распада нам удалось обнаружить устойчивый спектр периодов, который, как оказалось, совпадает с собственными колебаниями Земли, как классическими, так и сейсмогравитационными. Мы стали смотреть публи-



*На фото: старший научный сотрудник
Лаборатории физической биохимии
Виктор Анатольевич Панчелюга*

кации, в которых изучались периоды во флуктуациях, и с удивлением обнаружили, что флуктуации самой разной природы содержат те же периоды, что и спектр, найденный для альфа-распада. Так возникла гипотеза об универсальности этого спектра», – рассказывает один из авторов статьи, старший научный сотрудник ИТЭБ РАН Виктор Панчелюга.

Далее ученые провели исследование динамики внутрибрюшной температуры тела в 10–120 минутном диапазоне периодов у непохожих друг на друга животных: самцов мышей и небольших певчих птичек – обыкновенных зеленушек, известных как лесные канарейки (результаты этого эксперимента как раз опубликованы в *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*). Оказалось, что в суммарных спектрах температуры тела у них присутствует одинаковый набор основных гармоник, совпадающий с найденным ранее универсальным спектром. Следом аналогичный анализ был выполнен для двух видов млекопитающих – лабораторных мышей и белогрудых ежей, а также двух видов птиц – обыкновенной зеленушки и японского перепела. Эти представители живой природы имеют разную массу тела и соответственно сильно различающийся уровень основного обмена, но и в этом случае был обнаружен тот же универсальный спектр. Это позволило ученым утверждать, что динамика температуры тела исследуемых видов в 10–120 минутном диапазоне периодов отражает влияние некоего внешнего биотропного фактора среды.

«Мы сравнивали совершенно разные биологические объекты, которые пространственно находились далеко друг от друга и, по сути, никак не должны были коррелировать. Но раз корреляция обнаружена, значит, существует какой-то внешний фактор, который заставляет животных синхронизироваться», – поясняет Виктор Панчелюга.

Важным результатом стало то, что найденный в результате экспериментов спектр периодов совпал с периодами, известными в биофизике как около-часовые ритмы (ОР). Такие ритмы характерны для самых разных биологических систем: от клеточных до организменных. Принято считать, что ОР обусловлены «внутренними», «биологическими» причинами, многие из которых детально изучены. Но факт совпадения ОР с универсальным спектром периодов заставил авторов поставить вопрос о причинах такого совпадения и механизмах возможных внешних влияний, проблеме биологических часов и их возможных внешних синхронизаторах.

Авторы полагают, что результаты их исследований по данной теме в перспективе откроют возможности для немедикаментозного лечения ряда патологических состояний, связанных с нарушением ультрадианной ритмической организации нервной и эндокринной систем человека.

Источник: *Diatroptov M.E., Panchelyuga V.A. & Panchelyuga M.S. Body Temperature Dynamics in Small Mammals and Birds in 10–120-min Period Range // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020, 169, 765–770.*

Миронова Г.Д.

**Новый метод восстановления памяти
при нейродегенеративных заболеваниях**

Сотрудниками Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН) и Пущинского научного центра биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН) был предложен неинвазивный способ доставки функционально активных митохондрий в мозг путем их интраназального введения.

Митохондрии, как известно, передаются по материнской линии, и являются источниками энергии («силовыми станциями») организма. В своей работе пущинские ученые показали, что при интраназальном способе введения происходит проникновение митохондрий в различные структуры головного мозга, включая неокортекс и гиппокамп – области мозга, ответственные за обучение и память и поражаемые при болезни Альцгеймера. Они установили, что трансплантация нормально функционирующих митохондрий вызывает улучшение памяти мышей с индуцированной нейродегенерацией альцгеймеровского типа – модели спорадической формы болезни Альцгеймера. В 2019 году авторами предложенного метода был получен патент «Таргетная неинвазивная трансплантация в мозг функционально активных митохондрий для лечения нейродегенеративного заболевания, характеризующегося митохондриальной дисфункцией» (RU2019127519 от 02.09.2019).



*На фото: руководитель работы
из ИТЭБ РАН, д.б.н., проф., зав. лаб.
митохондриального транспорта
ИТЭБ РАН, з.д.н. РФ
Миронова Галина Дмитриевна*

Авторы патента, заслуженный деятель наук, д.б.н., профессор Галина Дмитриевна Миронова; к.б.н., ведущий научный сотрудник Наталья Викторовна Бобкова; к.б.н., ведущий научный сотрудник Наталья Валерьевна Белослудцева и аспирант Дарья Юрьевна Жданова полагают, что предложенный метод может быть применен для лечения широкого круга нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся, подобно болезни Альцгеймера, митохондриальной дисфункцией. Предполагается также, что этот метод может быть использован для предупреждения старения организма. Представленные

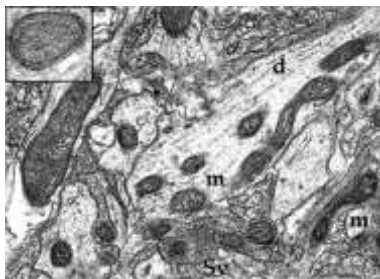


Рисунок. Электронная микрофотография митохондрий коры головного мозга крысы. Сокращения: *d* – дендрит, *m* – митохондрии, *sv* – синаптические везикулы. Увеличение $\times 35000$

ного мозга, но и для предупреждения потери или расстройств памяти при старении организма.

в описанном выше патенте данные были в этом году подтверждены также совместными исследованиями американских и немецких учёных [Alexander J.F. et al. Nasal administration of mitochondria reverses chemotherapy-induced cognitive deficits // *Theranostics*. 2021, 11(7):3109-3130; DOI:10.7150/thno.53474].

Авторы полагают, что использование предложенного в патенте и подтверждённого в настоящее время другими исследователями простого метода неинвазивной доставки функционально активных митохондрий в мозг путем их интраназального введения перспективно не только для лечения заболеваний головного

мозга, но и для предупреждения потери или расстройств памяти при старении организма.

Галзитская О.В., Быкова Н.Н.

Не двойная спираль, а лестница!

Ученые исправили модель фибриллярного актина

Российские ученые поставили под сомнение общепринятую структуру модели фибриллярного актина, которая с 60-х годов прошлого века прочно закрепилась в учебниках молекулярной биологии и биофизики. Структуру разновидности самого распространенного белка – актина – представляли в виде двойной спирали, но нестыковки новых экспериментальных данных с теорией подтолкнули исследователей к проверке этой модели. И не зря, она оказалась не достоверной: мономеры в фибриллах актина укладываются по принципу не двойной спирали, а лестницы. Это уточнение позволит повысить эффективность исследований в области фармакологии для лечения тяжелых мышечных патологий. Результаты работы опубликованы в *International Journal of Molecular Science*.

Самый распространенный белок эукариот (к этому царству относятся все растения и животные, включая человека, а также грибы) – актин – был обнаружен учеными в середине прошлого века. Впервые его выделили из мышечной ткани в составе уже известного к тому времени белка миозина. Оказалось, что тот состоит из «чистого миозина» и белка, который его активирует. Этот второй белок и получил названия «актин». Впоследствии выяснилось, что он участвует во многих белок–белковых взаимодействиях, благодаря чему играет важную роль в подвижности клеток и поддержании ими своей формы. В

клетке актин может существовать в двух формах: глобулярной (G-актин) и фибриллярной (F-актин). Взаимодействие фибриллярного актина с миозином служит основой для сокращения мышц.

С середины 60-х годов XX века считается, что фибриллярный актин в клетках эукариот укладывается в двойную спираль. Это предположение, навеянное открытием двойной спирали ДНК, позволило создать двухспиральную модель актина, которая стала общепринятой моделью и используется в учебниках по молекулярной биологии и биофизики. Но, несмотря на «легализацию» этой модели в науке, у группы учёных Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Института белка РАН и ряда других российских институтов возникли сомнения в ее достоверности.

К мысли о том, что фибриллярный актин, вероятно, имеет иное строение, подтолкнули нестыковки в интерпретации ряда результатов экспериментов с этим белком. Ранее, например, другой научной группой было показано, что введение дисульфидных связей между мономерами в фибриллярном актине приводит к разрушению его структуры [J. Mol. Biol. 2010, 395, 544–557]. Тогда как из существующей на сегодняшний день двухспиральной модели актина следует, что это обстоятельство не должно повлиять на его фибриллярную структуру.

Противоречивыми оказались данные и по отдельным участкам фибриллярного актина, защищённым от воздействия протеаз – ферментов, расщепляющих пептидные связи в молекулах белков. Методом ограниченного протеолиза и масс-спектрометрического анализа было определено, что эти участки оказываются недоступными растворителю, тогда как в двухспиральной модели актина эти участки должны быть доступны действию протеаз.

«Большая защищенность этих участков от воздействия протеаз свидетельствует о том, что они входят в остов фибриллярного актина, для которого характерна плотная упаковка боковых групп. Такая упаковка приводит к экранированию протяженных участков полипептидной цепи по отношению к воздействию протеаз, а значит и уменьшению площади поверхности, доступной растворителю, в сравнении с мономерной формой актина. Нами были рассчитаны площади поверхностей, доступные растворителю для мономерной и нескольких фибриллярных структур актина, представляющих двойную спираль и состоящих из 16, 14, 12, 10 и 8 мономеров, соответственно. Было показано, что для всех участков, кроме одного, площадь доступной растворителю поверхности одинакова как для мономерного актина, так и для актина, входящего в структуру фибриллы. То есть в данных структурах эти участки должны быть одинаково доступны для воздействия протеаз, как в мономерной так и в фибриллярных структурах, что вступает в противоречие с экспериментальными данными», – рассказывает руководитель работы Оксана Валериановна Галзитская, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН и главный научный сотрудник ИБ РАН.

С помощью трансмиссионного электронного микроскопа были получены микрофотографии фибриллярного актина, по которым удалось прояснить причину несоответствий результатов экспериментов и имеющихся теоретических данных. Оказалось, что актиновые фибриллы не являются двойной спиралью, их мономеры соединяются друг с другом по типу лестницы.

«Конечно, результаты удивили нас, – отмечает руководитель. – Актин образует природные фибриллы, и нам было необходимо понять, как строятся эти природные филаменты, чтобы ответить на вопрос об амилоидообразовании/фибриллообразовании для других белков и пептидов. Оказалось, что для всех изученных нами белков и пептидов, фибриллы строятся по одному принципу: идёт укладка олигомерных/мономерных структур по типу лестницы».

Исправление ошибок в модели фибриллярного актина позволит повысить эффективность исследований и разработок фармпрепаратов для лечения заболеваний, связанных с дефектами актиновых молекул, которые приводят к нарушениям формирования актиновых филаментов. Речь идёт прежде всего, об актиновой и немалиновой миопатиях – тяжелых формах генетических мышечных патологий, которые проявляются выраженной гипотонией и слабостью мышц, серьезно влияют на качество и продолжительность жизни.



На фото: авторский коллектив – сотрудники Лаборатории биоинформатических и протеомных исследований ИБ РАН и Лаборатории структуры и функции мышечных белков ИТЭБ РАН д.ф.-м.н Оксана Галзитская, к.ф.-м.н. Анна Глякина, Мария Суворина, к.б.н. Лия Бобылева, д.б.н. Иван Вихлянцев, Сергей Гришин. На столе модель мономера белка актина. Фотография пресс-службы ИТЭБ РАН

Источник: Glyakina A.V., Surin A.K., Grishin S.Yu., Selivanova O.M., Suvorina M.Yu., Bobyleva L.G., Vikhlyantsev I.M. and Galzitskaya O.V. New Model for Stacking Monomers in Filamentous Actin from Skeletal Muscles of *Oryctolagus cuniculus* // Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(21), 8319.

Шляпников Ю.М., Быкова Н.Н.

Учёные создали «щит» из фтора для биочипов

Группа исследователей Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН синтезировала соединение, которое защищает поверхность микрочипов от загрязнений, а также позволяет управлять их гидрофобностью. Разработка поможет повысить чувствительность анализов сложных биологических проб при выявлении различных патогенов и биомаркеров заболеваний. Результаты опубликованы в журнале *Analytical Chemistry*.



На фото: зав. Лабораторией нанотехнологии ИТЭБ РАН, к.х.н. Юрий Шляпников

Одним из перспективных инструментов медицинской диагностики являются биологические микрочипы. С ними связывают будущее лабораторных исследований, которые благодаря использованию сверхчувствительных миниатюрных устройств станут более оперативными и информативными. Суть технологии состоит в том, что поверхность микрочипа содержит специфические связывающие центры (например, антитела), способные «вылавливать» из состава анализируемого образца исключительно те молекулы, присутствие которых нужно детектировать. Однако все биологические микрочипы имеют значительный недостаток: их поверхность подвержена неспецифической адсорбции, т.е. загрязнению, на фоне которого различить полезный сигнал сложнее. Это приводит к снижению чувствительности анализа. Кроме того, для повышения эффективности анализа желательно научиться управлять свойствами поверхности, например, уметь изменять степень её гидрофобности. Так, гидрофобные покрытия, отталкивающие воду, позволяют преодолевать диффузионные ограничения, т.е. облегчают доставку к связывающим центрам анализируемых веществ, и поэтому хорошо подходят для их сбора, а гидрофильные свойства поверхности обеспечивают высокочувствительную детекцию сигнала. До настоящего времени эти задачи не были решены.

Группа учёных из лаборатории Наноструктур и нанотехнологий ИТЭБ РАН разработала покрытие для микрочипов, которое благодаря новым свойствам позволяет значительно повысить чувствительность анализа. Сначала к исходной гидрофильной поверхности микрочипа ковалентно пришивается соединение, содержащее большое количество атомов фтора. Такое фторированное покрытие гидрофобно и обладает низкой адгезией, что важно при выявлении сверхнизких количеств аналита. Особенным является и способ проведения анализа, при котором диффузионные ограничения преодолеваются благодаря гидрофобным свойствам покрытия. После связывания искомого вещества оно легко удаляется химически при помощи специального реагента, и гидрофильная поверхность микрочипа восстанавливается. Таким образом, одновременно решаются обе проблемы твердофазного анализа.

«Можно провести такую бытовую аналогию: мы надеваем резиновые перчатки и работаем в них с чем-то грязным, в результате грязь налипает на перчатках. Потом, когда надо, мы их снимаем вместе с налипшей грязью, при этом руки остаются чистыми. На микрочипах происходит то же самое: необходимо различить полезный сигнал на фоне „грязи“ – неспецифически адсорбированных белков, всегда присутствующих в пробах сложного биологического состава. Использование нашего подхода, при котором „защитное“ покрытие микрочипа химически удаляется вместе с адсорбированными на нём белками, позволяет детектировать очень слабые сигналы, и таким образом значительно повысить чувствительность анализа сложных биологических проб», – поясняет автор идеи, заведующий лабораторией, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Юрий Шляпников.

В результате получился простой, быстрый и вместе с тем высокочувствительный метод анализа. С его помощью можно определять различные патогенные вирусы, бактериальные токсины, биомаркеры различных заболеваний, в том числе, онкологических. Учёные полагают, что метод может найти широкомасштабное практическое применение в диагностических лабораториях.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (далее – РФНФ) № 19-75-10025.

Источник: *Shlyapnikov Y.M., Malakhova E.A. and Shlyapnikova E.A. Improving Immunoassay Performance with Cleavable Blocking of Microarrays // Anal. Chem. 2021, 93, 2, 1126–1134.*

Панчелюга В.А., Дюкина А.Р.

Ученые обнаружили корреляцию скорости радиоактивного распада внутри замкнутой периодической структуры с космической погодой

Международный научный коллектив на базе ядерно-физической Лаборатории в Валенсии (Испания) провел исследование флуктуаций скорости бета-распада в замкнутой периодической структуре. Результаты работы опубликованы в журнале *Scientific Reports*.

«Если у вас есть радиоактивный изотоп с большим периодом полураспада, то он является идеальным объектом для измерения флуктуаций. В исследовании такой радиоактивный источник был помещен в специальный экран – модифицированную клетку Фарадея. Она была модифицирована таким образом, чтобы получить структуру, состоящую из периодически повторяющихся проводящих слоев. При помещении бета-изотопа в такую клетку время от времени наблюдались аномалии в скорости его распада, которые не наблюдались вне созданной периодической структуры. В работе показано наличие статистически значимой корреляции таких аномалий с геомагнитной активностью и с интенсивностью космических лучей», – комментирует работу один из авторов, старший научный сотрудник Лаборатории физической биохимии ИТЭБ РАН, кандидат физико-математических наук Виктор Анатольевич Панчелюга.



*На фото: старший научный сотрудник
Лаборатории физической биохимии
ИТЭБ РАН, к.ф.-м.н.
Виктор Анатольевич Панчелюга*

Важно отметить, что первые попытки исследования влияния периодических структур на процесс бета-распада были предприняты еще в 80-х годах прошлого века отечественным исследователем Александром Георгиевичем Пархомовым. Использование специальных дифракционных решеток с периодами близкими к периоду чередования проводящих слоев в модифицированной клетке Фарадея позволили Александру Георгиевичу определить длины волн предполагаемого внешнего агента, которые оказались в диапазоне микрометры-миллиметры. В дальнейшем, специальные эксперименты позволили обнаружить спорадическое действие этого агента на процесс обратного бета-распада, приводящее к значительным всплескам регистрируемой интенсивности. Одной из интересных особенностей работы А.Г. Пархомова является то, что в присутствии плотной облачности такие всплески не регистрировались.

«Аналогичная особенность была обнаружена и в наших измерениях, – говорит Виктор Панчелюга. – Притом, что эксперименты проводились в стабильных лабораторных условиях, для части измерений внутри модифицированной клетки Фарадея была обнаружена корреляция с относительной влажностью за пределами лаборатории. Контрольные измерения вне клетки такой

корреляции не обнаружили. Именно эта особенность позволила соотнести наши результаты с результатами А.Г. Пархомова и рассматривать модифицированную клетку Фарадея, как дифракционную решетку, которая и обуславливает регистрируемые аномалии аналогично всплескам, регистрируемых в экспериментах А.Г. Пархомова».

Ситуация, когда параметры некоторой тест-системы, находящейся в стабильных лабораторных условиях, обнаруживают связь с погодой «за окном», отмечаются в многих исследованиях, в том числе и в ИТЭБ РАН. Исследование, в перспективе, позволит идентифицировать действующий агент, приводящий к такого типа феноменам.

Источник: *Milián-Sánchez V., Scholkmann F., Fernández de Córdoba P., Mocholí-Salcedo A., Mocholí F., Iglesias-Martínez M.E., Castro-Palacio J.C., Kolombet V.A., Panchelyuga V.A. & Verdú G.* Fluctuations in measured radioactive decay rates inside a modified Faraday cage: Correlations with space weather // *Scientific Reports*. 2020, 10, 1, № 8525.

Бобылев А.Г., Дюкина А.Р.

Ученые исследовали структуру мышечного белка при формировании амилоидных агрегатов

Формирование пространственной структуры белков имеет важное значение для нормальной жизнедеятельности клеток организма. Агрегация белков в свою очередь, достаточно распространенный процесс в клетке. Однако, неправильное сворачивание белка по многим причинам, в том числе и неизвестным, может приводить к их дальнейшей агрегации. Отдельный тип таких агрегатов – это амилоидные агрегаты. Заболевания, при которых образуются амилоидные агрегаты, называются амилоидозы. К наиболее известным амилоидозам относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет II типа, прионные заболевания, а также системные амилоидозы. Несмотря на то, что белки, которые могут образовывать амилоидные агрегаты, различны по структуре, размерам и выполняемым функциям, формируемые ими амилоидные фибриллы имеют общие свойства. Основные свойства амилоидных агрегатов – это наличие четвертичной кросс-β структуры, устойчивость к протеолизу, специфическое связывание с красителями.

Амилоидные агрегаты изучают уже долгое время, но существенного прогресса в этой области пока нет. Связано это с тем, что для изучения структуры белков при их переходе в форму, которая связана с патологией, необходимо применять совокупность большого количества сложных биофизических методов анализа. Проведение подобных экспериментов возможно только в условиях *in vitro*, на очищенных белках. Усугубляет ситуацию то, что помимо патологических амилоидов существуют также функциональные амилоиды, агрегация белков которых необходима для выполнения различных функций. При этом считается, что и патологические амилоидные агрегаты, и функциональные амилоидные агрегаты

имеют одинаковую структуру и свойства. Тогда непонятно почему одни амилоидные агрегаты токсичны для организма, а другие наоборот не токсичны, и даже «полезны». Это главный вопрос, ответом на который станет путь решения основной проблемы – лечение амилоидозов.

Группа ученых из Пушкино провела изучение структуры амилоидных агрегатов мышечного миозина связывающего белка С (С-белка). Полученные результаты расширяют представления о молекулярных механизмах образования амилоидов, и могут быть полезны для разработки методов лечения амилоидозов. Результаты работы представлены в январском номере International Journal of Molecular Science.



***На фото:** авторский коллектив – сотрудники Лаборатории структуры и функции мышечных белков и Лаборатории ЯМР-исследований биосистем ИТЭБ РАН к.б.н. Александр Бобылев, к.б.н. Никита Пеньков, к.б.н. Лия Бобылева, Николай Молочков и Сергей Шумейко*

«Задачей нашей работы было углубиться в проблему структурных изменений при формировании амилоидных агрегатов на примере модельного белка – миозина связывающего белка С. Этот белок в сократительной единице мышц – саркомере взаимодействует с другими саркомерными белками и образует комплекс, выполняющий структурную функцию и, являющийся, по сути, мышечным каркасом», – рассказал кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории структуры и функций мышечных белков ИТЭБ РАН Александр Бобылев.

В исследовании показано, что выделенный из организма С-белок в искусственных условиях легко образует амилоиды, даже легче чем патологические амилоиды, такие, как например, амилоидный бета-пептид, являющийся одним из патологических признаков болезни Альцгеймера. Но при этом амилоидные агрегаты С-белка в организме не обнаружены. Функциональные амилоиды

также не образуют патологических агрегатов в организме, а процесс их амилоидной агрегации является обратимым, в отличие от патологических амилоидных агрегатов. Разница между амилоидной агрегацией патологических и функциональных амилоидов кроется, скорее всего, на структурном уровне и сложно уловима.

«Хотя С-белок и не является функциональным амилоидом (таких свойств еще не выявлено), из-за его высокой агрегационной способности исследователи попытались выяснить, какие изменения происходят на уровне структуры белка при формировании им амилоидных агрегатов. В первую очередь мы показали, что агрегаты С-белка *in vitro* имеют различную морфологию, что было показано электронной и атомно-силовой микроскопией, а также имеют четвертичную кросс-β структуру, что позволяет отнести их к амилоидным. Однако наиболее интересные данные были получены при исследовании вторичной структуры. Оказывается, при агрегации С-белка она не изменяется, что нехарактерно для большинства патологических амилоидов. Для формирования амилоидов необходим полный разворот структуры и формирование новой структуры с большим количеством бета участков. Отсутствие изменений во вторичной структуре С-белка и наличие большого количество неупорядоченных участков уже в амилоидных агрегатах свидетельствует о заложенной природой стабильности молекулы этого белка, – добавил Александр Бобылёв. – Для формирования амилоидных агрегатов С-белка требуется мало энергии, так как не приходится полностью разворачивать молекулу белка. Формирование амилоидной кросс-β структуры, возможно, происходит за счет частичного разворота его отдельных доменов с последующим взаимодействием открытых участков. Это вполне вероятно, учитывая, что в литературе есть данные по частичному развороту подобных доменов без применения особых усилий. Ещё одним интересным свойством С-белка, обеспечивающим его стабильность, является наличие низкой идентичности в аминокислотной последовательности между соседними доменами».

Из литературных данных известно, что чем ниже идентичность в аминокислотной последовательности между соседними доменами, тем меньше вероятности для белка формировать патологические амилоидные агрегаты. Связано это с тем, что при низкой идентичности (около 40% и ниже) при развороте белка время жизни промежуточных амилоидных форм (получивших название «внутримолекулярные амилоиды») слишком невелико, чтобы успеть взаимодействовать друг с другом и начать процесс амилоидной агрегации.

Таким образом, такие свойства С-белка, как высокая скорость агрегации при сохранении вторичной структуры и низкая идентичность в аминокислотной последовательности могут быть инструментом для формирования в клетках функциональных амилоидных агрегатов. Несомненно, что для борьбы с патологическими амилоидными агрегатами необходимо направлять усилия на исследование

причин изменений вторичной структуры, приводящих к накоплению вредных амилоидных отложений.

Работа поддержана грантами РФФИ (№ 18-015-00268) и РНФ (№ 19-74-10051).

Источник: *Bobyleva L.G., Shumeyko S.A., Yakupova E.I., Surin A.K., Galzitskaya O.V., Kihara H., Timchenko A.A., Timchenko M.A., Penkov N.V., Nikulin A.D., Suvorina M.Yu., Molochkov N.V., Lobanov M.Yu., Fadeev R.S., Vikhlyantsev I.M., Bobylev A.G. Myosin Binding Protein-C Forms Amyloid-Like Aggregates in vitro // Int J Mol Sci. 2021, Jan, 13;22(2):E731. doi: 10.3390/ijms22020731.*

Антонова О.Ю., Быкова Н.Н.

Ученые создали аналог натуральной матрицы для роста нервных окончаний

Повреждение периферических нервных проводников при травмах – наиболее частая патология из тех, что приводят к потере трудоспособности. Несмотря на то, что периферическая нервная система при определенных условиях успешно регенерируется, серьезные повреждения имеют ограниченный потенциал для восстановления. На практике лишь в 50% случаев удается достичь положительных результатов при сшивании концов поврежденных нервов. В особых случаях может применяться аутотрансплантация, в которой донором является сам пациент, однако эта операция не гарантирует полного восстановления функций травмированного органа и требует дополнительного хирургического вмешательства. Поэтому учёные прилагают усилия к разработке синтетических трансплантатов – нервных кондуитов. В этом направлении уже достигнуты некоторые успехи, но дошедшие до клинической практики «искусственные нервы» пока не способны заменить участки повреждений, превышающие 3 см.

Группа исследователей ИТЭБ РАН поставила задачу создать новую специальную подложку, на которой происходил бы ускоренный и направленный рост повреждённых аксонов – тех самых отростков нервных клеток, по которым импульсы идут от тела клеток к органам.

При разработке нервных кондуитов самым подходящим способом является имитация архитектуры естественного внеклеточного матрикса (ВКМ), состоящего, в основном, из коллагеновых волокон диаметром 30–90 нм. Если обеспечить близкую к естественной среде наноразмерную топологию, скаффолд (англ. *scaffold* – строительные леса) начнёт выполнять функцию матрицы, направляющей рост аксонов, и обеспечит более быстрое и эффективное восстановление даже сильно повреждённых клеток на участках более 3 см.

Обычно синтетические наноразмерные волокна получают методом электро-спиннинга – вытягиванием из растворов полимеров нитей нужного размера под действием электрической силы. Таким образом уже производят волокна для синтетических нервных имплантатов, но они получают значительно толще нату-

ральных коллагеновых волокон ВКМ, что связано с химической природой полимерных материалов. В то же время использование чистого коллагена затруднено из-за сложности получения тонких волокон и их хрупкости.



*На фото: авторы работы н.с. Лаборатории роста клеток и тканей
Ольга Кочеткова, к.б.н. Ольга Антонова и зав. Лабораторией наноструктур
и нанотехнологий, к.х.н. Юрий Шляпников*

Учёным ИТЭБ РАН впервые удалось подобрать полимерный материал и изготовить скаффолды, состоящие из нейлоновых волокон диаметром менее 100 нм, которые эффективно контролируют рост отростков нейронов. По словам авторов работы, задачу удалось решить исключительно за счет правильного подбора полимера. Для проверки эффективности этих матриц ученые провели эксперимент, в котором проанализировали рост нейронов гиппокампа крысы на скаффолдах, образованных нейлоновыми волокнами диаметром 60 и 300 нм с произвольной и направленной ориентацией, и выявили явные преимущества скаффолдов из волокон 60 нм.

«Мы впервые показали, что на таких подложках улучшается как пролиферация клеток (увеличение количества клеток путем деления), так и направленный рост нейронов, и предложили молекулярный механизм этого явления. Полученные наноструктурные подложки с диаметром волокон менее 100 нм, мимикрирующие внеклеточный матрикс, могут служить в качестве эффективных скаффолдов для регенерации нервной ткани», – комментирует один из авторов работы, научный сотрудник ИТЭБ Ольга Антонова.

Дальнейшая работа группы будет направлена на получение материалов с возможностью дистанционного управления клеточной активностью. Планируется совместить в таких материалах описанную «пассивную» механическую стимуляцию роста нейронов с «активной» тепловой стимуляцией за счет направленного теплового воздействия. В таком случае можно будет добиться более быстрого восстановления иннервации мышц и нарушенных функций.

Работа поддержана грантом РФФ № 19-74-10097.

По результатам работы опубликована статья в журнале *Nanomaterials*.

Источник. *Antonova O.Y., Kochetkova O.Y. and Shlyapnikov Y.M. ECM-Mimetic Nylon Nanofiber Scaffolds for Neurite Growth Guidance // Nanomaterials. 2021, 11(2), 516.*

Шляпников Ю.М., Быкова Н.Н.

Ученые предложили новый подход для диагностики урологических онкозаболеваний по анализу мочи

Вовремя обнаружить онкологическое заболевание – почти всегда означает спасти жизнь человека. Множество исследователей по всему миру работают над проблемой ранней диагностики рака. Одно из перспективных направлений – поиск специфических для различных форм рака биомаркеров в биологических образцах, таких как кровь или моча. В идеальном случае человек должен регулярно сдавать недорогие анализы, чтобы не пропустить начальную стадию развития онкозаболевания. Но современная медицина пока не в состоянии предложить такой простой и доступный вариант диагностики. На данный момент в этой области сложилась парадоксальная ситуация: в научной литературе опубликовано немало статей с описанием биомаркеров различной природы, для которых заявлена высокая эффективность, но проверки в реальных условиях они не выдерживают и в клиники, соответственно, не поступают.



На фото: *зав. Лабораторией нанотехнологии ИТЭБ РАН, к.х.н. Юрий Шляпников*

Группа ученых Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и Сеченовского Университета поставила задачу найти способ определения онкомаркеров, который показал бы высокую эффективность не только в теории, но и на практике, и завоевал бы доверие врачей. В этом исследовании авторы работы отказались от использования традиционных подходов для выявления маркеров белковой природы – иммуноферментного анализа и Вестерн-блоттинга, поскольку становится очевидным, что потенциал этих методов в решении данного вопроса близок к исчерпанию. Очень низкие концентрации искомым белков, кото-

рые могут свидетельствовать о начале заболевания, с их помощью определить нельзя.

Примечательно, что альтернативу этим подходам ученые отыскивали не в медицине и не в биологии.

«Химики и физики предложили разнообразные высокочувствительные методы анализа, позволяющие определять намного более низкие концентрации биомаркеров, чем те, которые выявляют в лабораториях традиционными методами. Но биологи и медики, занимающиеся исследованием онкомаркеров, плохо знакомы с новыми методами и возможностями, которые они предоставляют. В лаборатории наноструктур и нанотехнологий ИТЭБ РАН разработан простой способ проведения ультрачувствительного иммуноанализа смесей сложного состава, в том числе, биологических жидкостей, с помощью магнитных частиц на специальных микрочипах. Основные преимущества – скорость и высокая чувствительность – достигаются за счет использования направленной магнитной силы для доставки детектирующей метки к поверхности микрочипа. При этом для детекции сигнала не требуется никакого дорогостоящего оборудования», – комментирует автор, заведующий лабораторией наноструктур и нанотехнологий, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Юрий Шляпников.

В подтверждение своих предположений по высокой эффективности нового метода ученые провели пилотное исследование по диагностике рака мочевого пузыря. На небольшой пока выборке образцов показано, что белковые онкомаркеры присутствуют в следовых количествах в моче только больных. В ближайшее время авторы планируют провести полномасштабное исследование, включающее более ста пациентов, чтобы оценить диагностическую ценность метода.

«Если нам повезет, то получится дешёвый способ диагностики рака мочевого пузыря на ранней стадии по анализу мочи. Выигрыш от этого очевиден: сдать анализ крови или мочи намного проще, чем биопсию. Поэтому мы говорим, что разрабатываем неинвазивный метод диагностики, который, как мы предполагаем, поможет сохранить множество жизней», – отмечает Юрий Шляпников.

Следующая задача, которую ставят перед собой авторы исследования, – заинтересовать медиков. Если врачи-онкологи признают метод убедительным и захотят его использовать в диагностике, проблем делать такой анализ в больших масштабах не возникнет.

Работа поддержана грантом РНФ № 19-75-10025.

Статья по результатам исследования опубликована в *Frontiers in Molecular Biosciences*.

Источник: *Shlyapnikov Y.M., Malakhova E.A., Vinarov A.Z., Zamyatnin Jr. A.A. and Shlyapnikova E.A. Can new immunoassay techniques improve bladder cancer diagnostics With protein biomarkers? // Front. Mol. Biosci. 15 February 2021.*

Кокос Ю.М., Быкова Н.Н.

Учёные ИТЭБ РАН исследовали механизм влияния протеинкиназы С на работу миокарда

Стимуляция определенного класса ферментов приводит к повышению концентрации кальция в сердечных клетках, а если при этом они уже были перегружены кальцием, цепочка реакций запустит патологический процесс в миокарде. К такому выводу пришла группа ученых ИТЭБ РАН в ходе работы, результаты которой опубликованы в журнале *Archives of Biochemistry and Biophysics*.

Вопрос о роли различных белков в организме волнует ученых более сотни лет. Еще Фридрих Энгельс определял термин жизнь как «способ существования белковых тел». И хотя известно, что живые организмы кроме белков, имеют в составе липиды, углеводы и их комбинации, ученые признают, что осуществление почти всех функций живых организмов немислимо без изменения активностей тех или иных белков. Активность белков – это фактически степень выполнения белками своих функций.



*На фото: в.н.с. Лаборатории экспериментальной нейробиологии ИТЭБ РАН,
к.ф.-м.н. Юрий Моисеевич Кокос*

Но как же происходит эта смена активностей в конкретных клетках, например, в кардиомиоцитах, которые составляют основную массу миокарда и являются критически важными для всего организма? Можно ли эту активность прогнозировать и ей управлять? Несмотря на огромное разнообразие живых форм, эволюция создала немного механизмов, регулирующих «поведение» функциональных белков (рецепторов, ферментов, ионных каналов). Одним из универсальных механизмов является фосфорилирование. Этот процесс

заключается в том, чтобы «нацепить» на белковую макромолекулу отрицательно заряженный остаток фосфорной кислоты (фосфат), который за счёт своего отрицательного заряда меняет конформацию белковой молекулы, заодно меняя её активность. Ферменты, отвечающие за присоединение остатка фосфата к белкам, называются протеинкиназами. Ферменты, которые действуют в обратном направлении, снимая этот фосфат, – фосфатазы. Таким образом, активность большей части белков зависит от складывающегося в текущий момент времени киназно-фосфатазного баланса. Известно несколько сотен протеинкиназ, а число функциональных белков исчисляется тысячами. Знания о том, как именно конкретная протеинкиназа влияет на конкретный белок (рецептор, фермент, ионный канал) зачастую отрывочны. Подробное выяснение ролей каждого из этих ферментов позволит лучше понять механизмы регуляции работы сердечных клеток, что поможет более точно контролировать сократимость миокарда.

Группа ученых Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН исследовала роль одного класса протеинкиназ – протеинкиназы С. «С» – от англ. *Calcium*, активность ферментов этого класса сильно зависит от концентрации кальция внутри клетки, а, как известно, кальций – это спусковой крючок для старта сокращения сердечных клеток. Нарушения обмена кальция в кардиомиоцитах связывают с развитием серьезных заболеваний сердца. В данной работе учёные активировали протеинкиназу С с помощью имидазолиновых рецепторов первого типа специфическим лигандом рилменидином (то, что активация этих рецепторов приводит к стимуляции протеинкиназы С – уже известный факт).

В обычных условиях протеинкиназа С всегда демонстрирует некий фоновый уровень активности (как и любой другой фермент). Стимуляция данного фермента – это сдвиг киназно-фосфатазного баланса в сторону увеличения вклада протеинкиназной активности.

Такой эксперимент помог ученым детально описать механизмы изменения кальциевой пластичности при переходе сердечных клеток из нормально-физиологического состояния в патологическое.

«Мы выяснили, что стимуляция протеинкиназы С в кардиомиоцитах активирует рианодиновые кальциевые каналы во внутриклеточных депо, приводя к повышению концентрации кальция внутри клетки. При этом конечный эффект зависит от концентрации кальция в сердечной клетке в текущий момент времени: если в клетке было мало кальция, то протеинкиназа С повышала его локально, на небольшие значения. Если кардиомиоцит был уже перегружен кальцием (т.е. в цитоплазме его было много), то протеинкиназа С запускала спонтанные кальциевые осцилляции большой амплитуды», – поясняет один из авторов работы ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Юрий Моисеевич Кокос.

Полученные данные показывают, что протеинкиназа С сенситизирует чувствительность миокардиальных сократительных белков к кальцию, что в

норме будет приводить к более эффективному выполнению сократимой функции миокарда, но при чрезмерной стимуляции может быть чревато нарушением нормальной работы сердца».

Также ученые провели скрининг возможных изоформ семейства протеинкиназы С в кардиомиоцитах левого желудочка сердца, который показал большое разнообразие экспрессирующихся изоформ. Эти данные могут быть полезны для дальнейшего прицельного выяснения роли каждой из изоформ в функционировании миокардиальных тканей.

Источник: *Maltsev A.V., Evdokimovskii E.V., Kokoz Y.M. Protein kinase C-mediated calcium signaling as the basis for cardiomyocyte plasticity // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2021, 701, 108817.*

Михеева И.Б., Дюкина А.Р.

Пушинские ученые исследовали влияние космического полета на мозг мышей

Во время длительного космического полета происходит значительное изменение вестибулярной функции, что может привести к развитию синдрома космической адаптации и космической болезни движения. Эти изменения происходят у космонавтов как во время космических полетов, так и во время их возвращения на Землю, но клеточная организация мозга при такой адаптации все еще плохо изучена. Одно из проявлений космической болезни движения включает нарушения глазодвигательных реакций, в частности появление спонтанного быстрого движения глаз – атипичного нистагма (особенно вертикального). Известно, что движение глазного яблока в вертикальном направлении осуществляется мышцами, которые иннервируются блоковым нервом и глазодвигательным нервом. Для выяснения клеточных процессов, лежащих в основе атипичного вертикального нистагма, возникающего в условиях микрогравитации, необходимо более детально изучить состояние этих ядер у животных после длительных космических полетов.

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН исследовали влияние космического полета на структуру блокового нерва мозга мышей. Результаты работы опубликованы в майском номере журнала *Brain Research*.

«Нами был проведен качественный и количественный светооптический и ультраструктурный анализ ядра блокового нерва у мышей после 30-дневного полета на биоспутнике Бион-М1. В результате было показано, что дендриты мотонейронов в ядре блокового нерва значительно реорганизовали свою геометрию и ориентацию в условиях микрогравитации. Дендриты являются основой пластичности зрелого мозга при различных воздействиях, и поэтому неудивительно, что они заметно реагируют на микрогравитацию. Количество дендритных ветвей было увеличено, возможно, для усиления уменьшенного притока сигналов в космосе. Для обеспечения таких пластических изменений увеличивались количество

и размер митохондрий в соме мотонейронов и аксонов, исходящих от вестибулярных структур», – сообщила пресс-службе ИТЭБ РАН автор статьи, старший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной нейробиологии, кандидат биологических наук Ирина Михеева.



На фото: авторы статьи – сотрудники Лаборатории экспериментальной нейробиологии и Лаборатории структуры и функции мышечных белков ИТЭБ РАН к.б.н. Гульнара Михайлова, к.б.н. Ирина Михеева, д.б.н. Любовь Леоновна Павлик и д.б.н. Владимир Иванович Архипов

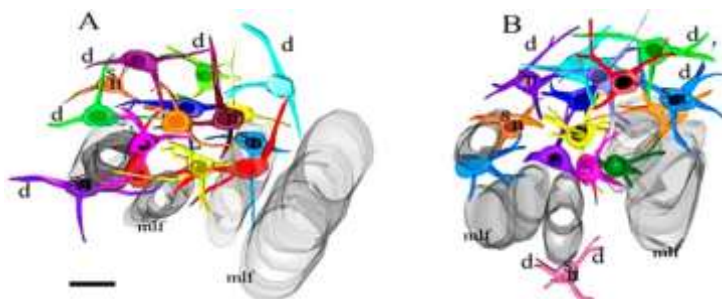


Рисунок. Трехмерная реконструкция мотонейронов блокового ядра в контрольной (А) и экспериментальной (Б) группах. Бар – 50 мкм; s – сомма, n – ядро, d – дендриты, mlf – медиальный продольный пучок. Видно, что дендриты мотонейронов ядра у экспериментальных животных имеют большие ветвей. Репрезентативная реконструкция сделана на основе срезов одного экспериментального и одного контрольного животных

Можно предположить, что основная роль в адаптации блокового ядра к условиям микрогравитации, по-видимому, принадлежит дендритам мотонейронов, которые перестраивают свою структуру и функции для усиления потока сенсорной информации. Эти результаты дополняют знания о причинах атипичного нистагма в условиях микрогравитации.

Источник: *Mikheeva I., Mikhailova G., Shtanchaev R., Arkhipov V., Pavlik L.* Influence of a 30-day spaceflight on the structure of motoneurons of the trochlear nerve nucleus in mice // *Brain Research*. 2021, 1758, 147331.

Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.

Пушинские ученые выявили новый механизм взаимодействия бактериофагов с полиэлектролитами

Разработка средств фаготерапии является актуальным направлением, поскольку бактериофаги рассматриваются как альтернативное средство применения антибиотиков. В процессе исследования выяснилось, что основная масса бактериофагов погибает в желудке, не достигнув цели терапии. Поэтому возник вопрос: можно ли доставить бактериофаги к определенному участку кишечника?



На фото: авторы статьи – сотрудники Лаборатории роста клеток и тканей Александр Ким, к.б.н. Сергей Тихоненко, Егор Мусин, к.б.н. Алексей Дубровский, Екатерина Борисовна Кудряшова и Елена Викторовна Арискина

Одним из способов такой доставки могут служить полиэлектролитные микрокапсулы – контейнеры микронного размера, состоящие из разно заряженных полиэлектролитов.

Коллектив авторов из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Всероссийской коллекции микроорганизмов Института биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН провели анализ влияния полиэлектролитов (из которых состоит разрабатываемый контейнер) на бактериофаги. Результаты работы представлены в журнале *Polymers*.

«Мы исследовали влияние биodeградебельных и небiodeградебельных полиэлектролитов в разных концентрациях на жизнеспособность бактериофагов. Из литературы известно, что некоторые полиэлектролиты разрушают бактериофаги электростатически. Наша работа показала, что влияет не только электростатика, но и гидрофобное взаимодействие», – прокомментировал работу кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Сергей Тихоненко.

Ученые обнаружили, что электростатическое влияние не идет по стандартной модели и ингибирование полиэлектролитами бактериофагов происходит при других концентрациях полимеров. Поскольку при данных концентрациях полиэлектролитов электростатическая модель не работала, ученые предположили, что существует еще один механизм. Для изучения возможного гидрофобного механизма были использованы не только полиэлектролиты, но и не заряженный полимер – декстран в результате чего было обнаружено, что и гидрофобное взаимодействие с полимером влияет на жизнеспособность фага.

Сергей Тихоненко добавил: «Выявили, что эти два процесса дополняют друг друга – при низких концентрациях полимера начинаются незначительные гидрофобные взаимодействия, а при высоких наблюдается электростатика, а при еще больших количествах полимера уже идет сильное гидрофобное взаимодействие».

В работе дополнительно рассмотрены два одинаково заряженных полимера – полиалиламин и полиаргинин, но оказалось, что они по-разному ингибируют бактериофаг, что опять не укладывалось в модель поведения, представленную в литературе. Выяснилось, что они отличаются, структурно, и сама структура полиэлектролита изменяет влияние электростатики. Чем длиннее цепочка полиэлектролита, тем больше она влияет на жизнеспособность бактериофага, по сравнению с короткой цепочкой.

Таким образом, ученые впервые выявили, что при прогнозировании влияния полиэлектролита на бактериофаги необходимо учитывать электростатическое и гидрофобное взаимодействие, а также структурные особенности молекул.

Источник: *Musin E.V., Kim A.L., Dubrovskii A.V., Kudryashova E.B., Ariskina E.V. and Tikhonenko S.A. The Influence of Polyanions and Polycations on Bacteriophage Activity // Polymers. 2021, 13(6), 914.*

Некрасов П.В., Перевязова Т.А.

Российские ученые изучают пользу и вред от газа с неприятным запахом

Сероводород – один из газов, играющих важную роль в различных физиологических процессах и старении. Длительное время он был известен в основном как токсичный газ, обладающий неприятным запахом. Однако недавние исследования показали, что его продукция и распад в организме хорошо сбалансированы, и он облегчает некоторые возрастные патологии у млекопитающих. Группа ученых из Института Молекулярной биологии им. Энгельгарта РАН, Института Биофизики клетки РАН, Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН изучают роль сероводорода в жизнедеятельности организмов. Свои выводы и анализ современных научных представлений о пользе и вреде сероводорода они изложили в обзоре, опубликованном в майском номере журнала *Ageing Research Reviews*.

Известно, что сероводород способен замедлять старение и увеличивать продолжительность жизни у *Caenorhabditis elegans* – свободноживущего круглого червя, служащего модельным организмом для изучения геропротекторов. Однако на другие модельные организмы сероводород оказывает неоднозначное действие. Целью исследования ученых является анализ таких противоречивых эффектов. Они предположили, что трудности с применением сероводорода в качестве терапевтического агента или геропротекторного соединения связаны с разным биологическим действием этого газа на организмы различных таксономических групп. Также, по мнению ученых, велика вероятность, что для организмов разных уровней биологической организации одинаковые концентрации сероводорода могут быть как токсичными, так и полезными. Воздействие может различаться и в зависимости от тканей, органов и даже от циркадных ритмов – «биологических часов» организма.

Анализ многочисленных данных показал, что положительным эффектам сероводорода можно противопоставить множественные отрицательные действия, и даже токсичность. Но, несмотря на возможное побочное действие, сероводород широко используется в лечебных целях (термальные воды). Научный сотрудник ИТЭБ РАН Павел Некрасов комментирует исследование: «В некоторых случаях, когда возрастное заболевание представляет серьезную опасность для здоровья, как например при болезни Альцгеймера, Паркинсона или артериальной гипертензии, положительный эффект перевешивает риски от использования сероводорода, что связано с пониженной продукцией этого газа при этих патологиях. Можно сказать, что применение доноров сероводорода оказывает положительное действие только на фоне его недостаточного производства в организме. Такой эффект, как мы предполагаем, касается и геропротекторных свойств сероводорода. В последнее время широко изучается

аспект влияния этого газа на регуляцию клеточного старения, характеризующегося образованием сенесцентных клеток, которые производят коктейль провоспалительных цитокинов и ускоряют старение организма. Сероводород является важным компонентом в регуляции образования клеточного старения в организме посредством различных механизмов. Однако мы полагаем, что эта регуляция может заключаться не только в уменьшении, но и в увеличении количества сенесцентных клеток».



На фото: м.н.с. Лаборатории структуры и функции мышечных белков ИТЭБ РАН Павел Некрасов (Фото предоставлено П. Некрасовым)

Исследователи полагают, что в будущем, возможно проще и безопаснее использования пахучего газа, может оказаться комбинирование терапевтических агентов, которые взаимодействуют с одной или несколькими молекулярными мишенями сероводорода. Также перспективными путями использования сероводорода в качестве геропротектора исследователям представляется либо попытка фармацевтического увеличения выработки эндогенного сероводорода, либо ингибирование ферментов, которые разлагают этот газ, что также должно привести к увеличению его концентрации.

Авторы исследования ставят под сомнение геропротекторные свойства сероводорода, и полагают, что его применение в комплексе с другими геропротекторами будет безопаснее.

Источник: *Sokolov A.S., Nekrasov P.V., Shaposhnikov M.V., Moskalev, A.A.* Hydrogen sulfide in longevity and pathologies: Inconsistency is malodorous // *Ageing Research Reviews*. 2021, 67, 101262.

Бобылев А.Г., Быкова Н.Н.

**Ученые нашли причину гибели клеток
при отложении амилоидов**

Амилоидозы – это группа заболеваний, которая характеризуется отложением белка в разных органах и тканях. Наиболее известные из них – болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, системный амилоидоз и другие. Причины, по которым белок, выполняющий свои функции в норме, переходит в нефункциональное состояние (амилоидную форму), до сих пор не изучены до конца. Также не полностью раскрыты пути токсического действия амилоидных структур на клетки органов. Принято различать олигомеры и зрелые амилоидные фибриллы. Олигомерами являются промежуточные формы амилоидных фибрилл. Амилоидные фибриллы являются конечной формой амилоидной агрегации, и именно из них в основном состоят отложения, обнаруженные в органах человека и животных при амилоидозах. Многие исследователи склонны считать, что губительное влияние на клетки оказывают именно олигомеры, а не амилоидные фибриллы. Для олигомеров показаны несколько возможных механизмов токсичности. Для амилоидных фибрилл таких механизмов показано не было. Поэтому, до сих пор в науке нет четкого понимания, каким образом эти структуры нарушают сложившийся порядок в организме.

Группа ученых Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института медико-биологических проблем РАН провела исследование токсичности на клетки амилоидных агрегатов мышечного белка тайтина (титина). Способность этого белка формировать амилоидные агрегаты была показана учёными ранее, хотя в организме амилоидных отложений данного белка никогда не находили. Тайтин был выбран в качестве модели для оценки способности его амилоидной формы влиять на клетки организма. Объектами его воздействия в эксперименте стали выращенные в лаборатории гладкомышечные клетки аорты. Выяснилось, что токсическое действия белка на клетки сопровождается теми же морфологическими изменениями, которые наблюдаются при нарушении адгезии клеток, что неминуемо приводит их к гибели. Предположения о таких эффектах высказывались и ранее, но причина нарушения адгезии оставалась неизвестной.

Чтобы прояснить этот механизм, учёные провели еще одно исследование, в ходе которого с помощью метода атомно-силовой микроскопии была изучена поверхность помещенных на стеклянную пластину заранее сформированных агрегатов тайтина.

«Выяснилось, что поверхность этих структур неровная (среднеквадратичная шероховатость), – рассказывает старший научный сотрудник ИТЭБ РАН Александр Бобылёв. – Полученные значения были сопоставимы со значениями сильных антиадгезивных поверхностей, специально разрабатываемых на основе

различных полимеров, для предотвращения образования фиброзного слоя вокруг имплантатов. В нашем случае подобные результаты могут свидетельствовать о том, что в местах отложения амилоидных агрегатов (это почти все органы и ткани человека) может происходить гибель клеток из-за отсутствия адгезии по причине неровностей амилоидных структур».



На фото: авторы работы: аспирант Лаборатории фарм. регуляции клеточной резистентности Маргарита Кобякова, с.н.с. Лаборатории структуры и функции мышечных белков к.б.н. Александр Бобылев, зав. Лабораторией наноструктур и нанотехнологий, к.х.н. Юрий Шляпников (фото пресс-службы ИТЭБ РАН)

Подобный механизм нарушения адгезии для амилоидов был показан впервые. Следующие исследования ученых будут направлены на поиск соединений, способных связываться с амилоидными агрегатами для того, чтобы изменять их поверхность (сглаживать, например). Исследователи надеются, что их работы помогут в поиске путей предотвращения гибели клеток при различных амилоидозах.

Результаты исследования опубликованы в International Journal of Molecular Sciences.

Источник: *Bobylev A.G., Fadeev R.S., Bobyleva L.G., Kobyakova M.I., Shlyapnikov Y.M., Popov D.V. and Vikhlyantsev I.M. Amyloid Aggregates of Smooth-Muscle Titin Impair Cell Adhesion // Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(9), 4579.*

Учёные создали флуорофор, высвечивающий вирусы

Синтезированный аминопиридинон поможет детектировать патогены методом иммуноферментного анализа. Статья по результатам работы опубликована в *Dyes and Pigments*.

Иммуноферментный анализ (ИФА) – один из прогрессивных методов диагностики, позволяющий обнаружить в биологических образцах практически любые патогены, включая коронавирусы. Наиболее доступной ферментной меткой в ИФА стала пероксидаза хрена – фермент, выделенный из популярного в кулинарии растения. Он, после модификации, обладает способностью связываться с патогенами. Для определения количества связанной пероксидазы используют специфические субстраты, в роли которых, как правило, выступают синтетические красители. По концентрации продуктов окисления этих субстратов уже определяется присутствие в клетках или тканях искомого вируса и бактерий. В России субстраты пероксидазы не производят. Имеющиеся на рынке импортные хромогенные или флуоресцентные красители для отечественного потребителя недешевы, к тому же, они являются защищенными патентами коммерческими продуктами, и об их ключевых химических параметрах в свободном доступе данных нет. Группа учёных Омского государственного технического университета при участии коллег Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН поставила цель синтезировать новые красители, с помощью которых иммуноферментный анализ для отечественных лабораторий может стать дешевле и надежнее.

Для получения новых флуорофоров омские ученые под руководством профессора Александра Фисюка разработали оригинальный метод синтеза органических соединений – 3-аминопиридинонов, с выходом целевого продукта более 90%. Учёные ИТЭБ РАН протестировали полученные красители на биохимической модели – реакции ферментативного окисления субстрата в буферном растворе, содержащем пероксидазу хрена, пероксид водорода и исследуемое вещество – 3-аминопиридинон.

«Выяснилось, что синтезированные соединения обладают ярко-выраженной зеленой флуоресценцией и, по мере окисления, флуоресценция раствора пропадает. По скорости пропадания окраски можно определить концентрацию фермента, катализирующего данную реакцию, т.е. пероксидазы хрена. В результате исследований было продемонстрировано, что синтезированные флуорофоры могут быть использованы в качестве субстратов пероксидазы и позволяют проводить количественную оценку концентрации пероксидазы хрена с высокой точностью и низким пределом детекции. Это означает, что с его помощью в организме можно обнаружить наномолярные количества бактерий и вирусов. Параметры чувствительности и стабильности (препарат стабилен в течении нескольких недель, что доста-

точно для его использования в лабораториях) синтезированных аминопиридонов сопоставимы с существующими на рынке коммерческими аналогами», – поясняет один из авторов работы, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН Юрий Шаталин.



На фото: авторы статьи из ИТЭБ РАН: кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии Юрий Шаталин и кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии Виктория Шубина

Дальнейшая работа учёных в этом проекте будут направлена на модификацию структуры флуорофоров для их лучшей адаптации под уже существующие диагностические приборы, оптимизацию методов синтеза и расширение области применения данных соединений. Также авторы планируют провести дополнительные исследования, чтобы понять насколько производные нового вещества позволят улучшить существующие методы иммуноферментного анализа. Но и на данном этапе они считают проект успешным, предполагая, что в перспективе синтезированный 3-аминопиридинон будет использован в медицинских лабораториях для диагностики бактериальных и вирусных инфекций.

Источник: Shatsauskas A., Shatalin Y., Shubina V., Zablodtskii Y., Chernenko S., Samsonenko A., Kostyuchenko A., Fisyuk A. Synthesis and application of new 3-amino-2-pyridone based luminescent dyes for ELISA // *Dyes and Pigments*. 2021, 187, 109072.

Зенченко Т.А., Быкова Н.Н.

Влияние Солнца на здоровье людей посчитают на малых отрезках времени

В журнале *Atmosphere* вышла статья учёных Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института космических исследований РАН, в которой систематизированы знания о воздействии солнечной активности на все живое на планете. Авторы убеждены: Солнце и биосфера Земли связаны на всех уровнях – от клеточных белков до популяции; и на всех частотах – от миллисекунд до столетий. О том, возможно ли посчитать эти эффекты, и какова их роль в жизни людей, мы поговорили с первым автором работы, старшим научным сотрудником ИТЭБ РАН и ИКИ РАН Татьяной Зенченко.

О том, что события на Солнце определенным образом влияют на земные живые системы, известно давно. Что нового в этих связях сегодня ищут ученые?

Не только на живые системы, но и на атмосферные процессы, и на сейсмическую активность. Действительно, еще сто лет назад люди знали, что 11-летняя цикличность солнечной активности прослеживается в колебаниях климатических параметров, толщины годовых колец деревьев, уровня озер, урожайности зерновых, развитии эпидемий. В 70-х годах прошлого века стало известно, что во время магнитных бурь увеличивается число обращений в скорую помощь по поводу инсультов и инфарктов, этот факт наблюдался

учеными в разных уголках мира, от Шпицбергена и севера России до южных стран: Греции, Мексики и Болгарии. А значит, возмущение магнитного поля Земли не менее важный глобальный экологический фактор, влияющий на здоровье человека, чем погода или загрязнения атмосферы.

Но здесь мы сталкиваемся с ключевой проблемой гелиобиологии: вариации геомагнитного поля даже во время сильных планетарных магнитных бурь имеют слишком малую интенсивность, менее одного процента от



*На фото: старший научный сотрудник Лаборатории физической биохимии ИТЭБ РАН и ИКИ РАН, доктор биологических наук
Татьяна Александровна Зенченко*

базовой величины. Для многих физиков отсутствие объясняющего механизма было причиной глубокого скепсиса относительно самой возможности гелиобиологических эффектов. Поэтому понадобилось несколько десятилетий и очень большое количество исследований, чтобы твердо убедиться в самом их существовании. Только в последние годы, наконец, появилась физическая теория, объясняющая возможный механизм влияния сверхслабых факторов, и действие магнитной бури на биологические объекты было воспроизведено в лабораторных экспериментах.

Это суть прошедшего этапа. Мы убедились, что биологический эффект космической погоды существует.

Задачи текущего этапа нужна конкретика. Во-первых, установить, через какие именно факторы космической погоды передается влияние Солнца на живые организмы. Во-вторых, выяснить, на кого именно в наибольшей степени влияют эти факторы, потому что мы уже знаем, что не на всех подряд. Или, точнее сказать, не все люди реагируют на эти факторы сильным изменением состояния организма. Уже установлено, что в группу риска входят пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. А еще кто? В-третьих, мы в настоящее время еще не понимаем, что является «первичной мишенью» в организме, воспринимающей воздействие тех же магнитных колебаний? Специфических органов или магниторецепторов в организме человека не обнаружено. На каком уровне организма происходит это восприятие атом, макромолекула, клетка, орган, система? Или на нескольких сразу? И, наконец, в-четвертых, по каким физиологическим путям дальше оно развивается, и почему у одного человека срабатывают компенсаторные механизмы, и его организм остается в пределах нормы, а для другого магнитная буря заканчивается если и не трагически, но сильным ухудшением самочувствия? Ведь магнитная буря действует на всех.

В чем сложность поиска ответов на эти вопросы?

В междисциплинарности задачи. Первый из перечисленных вопросов в наибольшей степени относится к солнечно-земной физике, второй – к медицине и эпидемиологии, третий – к теоретической физике и биофизике, а четвертый – к физиологии... А на самом деле во всех этих вопросах затрагиваются все эти области науки. И в реальности мы имеем ситуацию в чем-то даже комичную. В моем опыте встречались такие случаи. Физики говорили: «Мы знаем много классов различных магнитных бурь и их отличия, понимаем физику геомагнитных пульсаций. Дайте нам один комплексный параметр, характеризующий здоровье человека, и мы выясним механизм влияния космической погоды». Физиологи говорили: «У нас есть 28 биохимических показателей крови человека. Дайте нам один геофизический параметр, и мы установим, на какие биохимические механизмы он влияет». А математики разрабатывали новые улучшенные методы выявления взаимосвязей временных рядов, но поскольку этому методу для корректной работы требовались большие базы данных, то они предлагали результаты длительного мониторинга разных пациентов объединить в единый массив данных...

И очень сложно объяснить специалистам разных областей, что запредельное упрощение другой, «не их», части задачи «до одного обобщенного параметра» сводит возможность ее решения к нулю.

Вторая проблема – вариабельность эффекта. В одни дни или годы эффект отчетливо виден, в другие – слаб, в третьи – совсем не обнаруживается. На одной выборке данных он сильно выражен, на другой, аналогичной – крайне слабо. На одного человека магнитная буря действует сильно, а другой ее не ощущает. Фактически это говорит о том, что задача очень многофакторная, включающая пол, возраст, анамнез человека, сопутствующие факторы обычной погоды, текущий уровень солнечной активности, и т.д. И нам известны еще далеко не все факторы, влияющие на выраженность гелиобиологического эффекта. И выявление, и построение хотя бы непротиворечивой общей картины эффекта – это очень большая задача, которая сейчас в процессе решения.

Что было целью вашего исследования?

Попытка систематизации и структуризации накопленных результатов. Мы предложили три параметра, по которым сортировали все известные в литературе результаты: масштаб времени, на котором изучался эффект (минуты, дни, месяцы, годы); уровень биологической системы (клетка, орган, система организма, целый организм, группа людей, популяция); степень ответа биологической системы (небольшие сдвиги в пределах нормы, сдвиг нормы, необратимый сдвиг физиологических параметров или болезнь и смерть).

Еще одним отличием от ранее сделанных обзоров было специальное внимание к результатам, полученным для здоровых людей: кто из них реагирует, всегда ли один человек реагирует на изменения факторов космической погоды? в чем они проявляются? опасны ли они для самочувствия и здоровья?

И что здесь выяснили? Влияет ли космическая погода на здоровых людей, и каким образом это вообще можно зафиксировать?

Это относительно новый вопрос для медицинской науки, он был поставлен всего полвека назад, когда возникла задача сохранения здоровья людей, работающих в экстремальных условиях, например, космонавтов, летчиков, полярников. Для них были разработаны показатели оценки самочувствия, введены «категории здоровья». И именно на космонавтах и полярниках были получены первые результаты о влиянии космической погоды на здоровых людей. Было обнаружено, что на магнитную бурю они реагируют как на стресс, изменяются те же показатели организма, и в ту же сторону, что и при стрессе: сердечный ритм, его вариабельность, уровень синтеза стрессорных гормонов.

И еще было обнаружено, что у разных людей на одни и те же факторы бывает разная реакция, иногда вообще противоположная: например, во время магнитной бури у нескольких человек артериальное давление традиционно повышается, а у других понижается. Тогда же появилось понятие «типов реакции».

В последние 20 лет с внедрением методики измерений артериального давления и пульса в домашних условиях появились более-менее надежные и обширные данные о реакции здорового организма на события космической погоды – не только магнитных бурь, но и солнечных вспышек, приходов к Земле магнитных облаков и ряда других.

Также были серии наблюдений, в которых во время магнитных бурь у части людей ухудшался периферический кровоток, кровь становилась более вязкой, увеличивалось сверх нормы кровенаполнение капилляров. У кого-то возникали головные боли, возможно, это было связано именно с изменением состояния кровотока. Наблюдалось ухудшение параметров внимания и памяти, скорости слуховой и зрительной реакции.

То есть наблюдалось ухудшение самочувствия, иногда значительное. А у некоторых людей изменения физиологических показателей наблюдались, а жалоб на ухудшение общего самочувствия не было, т.е. они этих изменений не ощущали. Но в целом, когда заканчивалась магнитная буря, показатели приходили в норму, т.е. реакция была обратимой.

В последние лет десять стали появляться публикации, в которых описывалась реакция организма, вообще не выходящая за пределы нормальных значений, а проявлявшаяся в виде синхронизации колебаний: ритмы сердца или мозга изменялись в зависимости от вариаций магнитного поля. Обнаружить этот эффект можно только в экспериментах с длительной непрерывной регистрацией определенных параметров электрокардиограммы или электроэнцефалограммы. Сейчас таких работ уже много.

Но эти работы, наконец, экспериментально подтвердили уже довольно старую гипотезу, что связь между космической погодой и биологическими системами – это не только реакция в виде увеличения заболеваемости во время магнитных бурь или солнечных вспышек. Это непрерывная «подстройка» различных ритмов в живом организме под вариации факторов окружающей среды, не только космической погоды, но и, например, микроколебаний атмосферного давления.

Каковы главные выводы вашего обзора?

Главный результат заключается в понимании, что солнечная система и биосфера Земли связаны на всех уровнях, от клеточных белков до популяции, и на всех частотах, от миллисекунд до столетий. И каждому уровню требуются свои, специфические методологические подходы. Они были нами выявлены и сформулированы.

Когда мы распределили найденные результаты в пространстве трех координат: масштаб времени, уровень изучаемой биологической системы и степень ее ответа, то выяснилось, что в реальности эти три параметра тесно связаны. Чем крупнее масштаб времени, тем выше уровень организации биологической системы, которую можно изучать в данном масштабе, и тем сильнее степень ее ответа.

На годовом масштабе дискретизации данных исследуются исключительно популяционные массивы данных по заболеваемости и смертности, т.е. двум самым сильным из возможных степеней ответа биосистемы.

На суточном масштабе обнаруживается самый широкий разброс по уровню организации изучаемых биосистем, от небольших популяций (например, пациенты одной больницы) до отдельных систем организма, таких как сердечно-сосудистая или нервная. На этом масштабе можно изучать самые разные степени ответа системы, от смертности до обратимого сдвига среднего значения физиологических показателей.

Внутрисуточный масштаб, т.е. часовой и минутный, является наиболее новым и перспективным, поскольку дает надежду на экспериментальное решение очень важных вопросов: выявление первичных мишеней и конкретных путей и стадий формирования физиологической реакции организма. На этом масштабе уже невозможно изучать необратимые ответы живой системы, однако удобно наблюдать обратимую реакцию в режиме реального времени в виде подстройки частоты, без сдвига среднего значения.

Мы показали также, что для разных масштабов необходимо использовать разные наборы показателей космической погоды.

Что собираетесь делать в продолжении этой работы?

Исследовать эффекты самых малых временных масштабов, доступных в настоящее время. Это процессы на временах минут и секунд.

Сейчас мы можем регистрировать процессы синхронизации с вариациями геомагнитного поля в варибельности сердечного ритма и ритмике мозга. Недавно обнаружено, что и у животных наблюдаются похожие эффекты: ритм цикла сон-бодрствование у мышей также в значительной степени синхронизован с колебаниями геомагнитного вектора.

Однако данный подход (длительный мониторинг определенных физиологических параметров с высокой частотой оцифровки) позволяет проследивать в реальном времени изменения, происходящие в биохимических процессах синтеза гормонов, в агрегации крови, в электрохимических процессах распространения возбуждения по нейронам и кардиомиоцитам, и т.д. И потом сопоставлять их ритмику с ритмикой геомагнитных вариаций, быстрых колебаний атмосферного давления, потока вторичных нейтронов от галактических космических лучей.

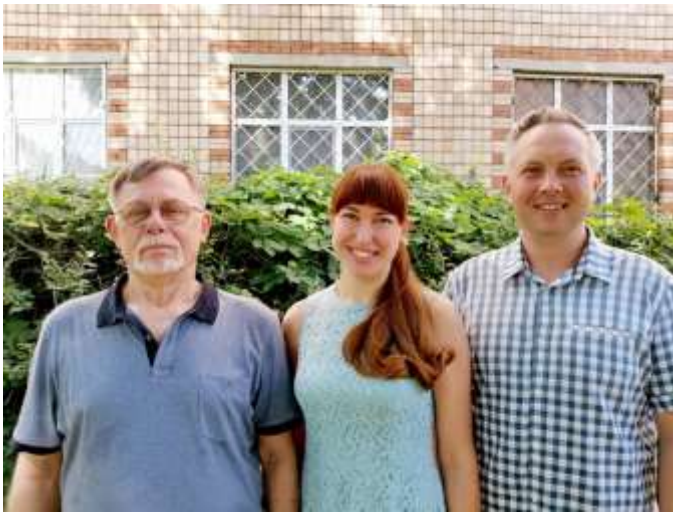
И данный масштаб позволяет исследовать пограничные режимы и возможные срывы функционирования, которые приводят к аритмиям, фибрилляциям, подъемам артериального давления, спазмам сосудов, и которые проявляются на более крупных временных масштабах в виде резких ухудшений самочувствия и возрастания уровня смертности.

Источник: *Zenchenko T.A. and Breus T.K. The Possible Effect of Space Weather Factors on Various Physiological Systems of the Human Organism // Atmosphere. 2021, 12(3), 346.*

Дынник В.В., Дюкина А.Р.

**Ученые из Пушкино дополнили представления о механизмах
регуляции сигнальных систем клеток жировой ткани
при патогенезе сахарного диабета**

Исследователи из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института биофизики РАН провели экспериментальные исследования механизмов регуляции кальций-зависимых сигнальных систем клеток жировой ткани в норме и при развитии диабета II типа и предложили модель регуляции этих систем с участием группы гормонов, позволяющую объяснить возникновение общей (а не только инсулиновой) сигнальной резистентности при патогенезе диабета II типа (Д2Т). В качестве маркера функциональной активности/дисфункции адипоцитов использована ритмическая активность клеток жировой ткани, обеспечиваемая наличием положительных обратных связей в исследуемых сигнальных системах в норме. Результаты работы опубликованы в журнале *International Journal of Molecular Sciences*.



На фото: авторы статьи –в.н.с. Лаборатории энергетики биологических систем, к.ф.-м.н. Владимир Дынник и сотрудники Лаборатории внутриклеточной сигнализации ИБК РАН к.б.н. Мария Туровская и к.б.н. Егор Туровский

Диабет II типа – пандемия XXI века. Число пациентов с Д2Т в период с 1980 г. по 2015 г. увеличилось в 4 раза и в настоящее время превышает 430–450 млн человек, а к 2040 г. может превысить 650 млн человек. В финальной стадии болезни, при дисфункции поджелудочной железы, Д2Т, как и диабет

I типа, становится инсулин-зависимым. Распространенность составляет от 8% до 13% от общего населения. В США более 30 млн пациентов в возрасте старше 18 лет болеют Д2Т (12%). В Китае – более 120 млн. В Индии – более 100 млн. В РФ в 2017 году зарегистрировано 4,14 млн пациентов с Д2Т. По независимым оценкам (ВОЗ) число пациентов с Д2Т в РФ составляет от 10 до 20 млн человек. В начале века большую часть пациентов составляли взрослые в возрасте старше 40–50 лет. Однако в последнее десятилетие Д2Т регистрируется у детей старше 10 лет. В Индии 25% пациентов с диабетом составляет молодежь в возрасте до 25 лет.

Определяющим фактором развития диабета является ожирение. Более 90% пациентов с Д2Т имеют избыточный вес и ожирение. Генетическая предрасположенность, высококалорийное питание и малоподвижный образ жизни рассматриваются в качестве ключевых факторов возникновения ожирения и последующего развития диабета. По данным ВОЗ избыточный вес и ожирение имеют от 30 до 50% взрослых людей и 10–20% детей и подростков в мире. Ожирение может приводить к развитию ряда метаболических заболеваний, включая Д2Т, неалкогольные жировые болезни печени и поджелудочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, дегенеративные изменения скелетных мышц, дисфункцию жировой ткани, дисбиоз (изменение состава кишечной микрофлоры) и нарушение пищеварения в ЖКТ и др. Отсутствие эффективной профилактики и лечения ожирения и Д2Т приводит к бесплодию и ранней инвалидности.

Инсулиновая резистентность (уменьшение чувствительности инсулин-зависимых органов и тканей к инсулину), приводящая к увеличению глюкозы в крови, рассматривается в качестве ведущего признака Д2Т. Ключевыми токсинами при патогенезе Д2Т являются глюкоза и жирные кислоты.

Жировая ткань играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы и жирных кислот в крови. Клетки жировой ткани (адипоциты) способны при действии инсулина, извлекать из кровотока глюкозу и жирные кислоты, запасая их в виде нейтральных липидов, или, наоборот, при действии других гормонов, превращать запасенные липиды в жирные кислоты (при голодании и физической нагрузке). Кроме того, жировые клетки сами синтезируют несколько типов гормонов, участвующих в регуляции различных физиологических процессов в организме (включая метаболизм глюкозы, аппетит, воспалительные ответы, ангиогенез, артериальное давление, репродуктивную функцию и др.). При ожирении наблюдается нарушение синтеза ряда гормонов и увеличение продукции провоспалительных цитокинов, а также подавление утилизации глюкозы и липидов, что способствует развитию гипергликемии, гиперлипидемии, инсулиновой резистентности и хронического воспаления. При дисфункции жировой ткани токсичные липиды накапливаются в печени, мышцах и поджелудочной железе, в области сердца и др. Таким образом, дисфункция жировой ткани является важным фактором патогенеза Д2Т и сопряженных метаболических болезней.

По мнению авторов статьи, ритмическая активность клеток разных типов может быть маркером функционального состояния соответствующих органов и тканей. Ритмические процессы, которые наблюдаются в изолированных клетках самых разных типов при действии различных гормонов, также проявляются в условиях *in vivo* как: эндогенные колебания тонуса сосудов; моторика ЖКТ; межклеточные кальциевые волны, интегрирующие ритмический выброс глюкозы печенью; периодический реципрокный выброс инсулина, глюкагона и соматостатина поджелудочной железой и др. Однако, механизмы, лежащие в основе таких процессов, остаются мало изученными, несмотря на их чрезвычайную важность. Очевидно, что утрата такой ритмической активности может быть связана с дисфункцией соответствующих органов и тканей. В течение многих лет в качестве базового рассматривается механизм генерации внутриклеточных колебаний (регистрируемых обычно как кальциевые колебания и волны), основанный на функционировании положительной обратной связи в Ca^{2+} -сигнальной системе с участием Ca^{2+} , фосфолипазы C (PLC) и IP3-рецептора (PLC-генератор). Декларируемая важность биодоступности оксида азота NO и NO-синтазой (NOS) Ca^{2+} -сигнальной системы в патогенезе диабета не подкреплена соответствующими исследованиями.

Группа Пущинских ученых много лет занимается изучением молекулярных механизмов регуляции/дисрегуляции Ca^{2+} -зависимых сигнальных систем адипоцитов жировой ткани и др. типов клеток в норме и при развитии ожирения и Д2Т. Исследования, проведенные с использованием флюоресцентной микроскопии, ПЦР-анализа, иммуноцитохимии, ингибиторного анализа и др. показали, что клетки жировой ткани и препараты сосудов здоровых животных обладают ритмической активностью, возникающей при действии различных гормонов. Было установлено, что эта ритмическая активность утрачивается при Д2Т, сочетаясь с развитием общей гормональной резистентности к Ацетилхолину и Норадреналину и группе пептидных гормонов в адипоцитах, а также к Ацетилхолину и Норадреналину в препаратах аорты крыс. Было обнаружено, что в адипоцитах, наряду с PLC-генератором, может функционировать Ca^{2+} , NO, cGMP-зависимая система, организованная как много петлевой грубый генератор (NOS-генератор). Оказалось, что Ацетилхолин вызывает Ca^{2+} -колебания, включая NOS-генератор, тогда как Норадреналин активирует PLC-генератор. Пептидные гормоны инсулин, соматостатин, холецистокинин, ангиотензин II и др. индуцируют колебания, активируя, в зависимости от условий, одну из этих систем.

Работу прокомментировал автор статьи, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории энергетики биологических систем ИТЭБ РАН Владимир Дынник: «Построена полная кинетическая модель системы, учитывающая выявленные и известные обратные связи, и интегральное действие G-белков и ТК, активируемых различными гормонами. Подавление экспрессии ключевых генов и белков при патогенезе Д2Т нарушает функционирование петель положительной обратной связи в обеих Ca^{2+} -

сигнальных системах, приводя к утрате ритмической активности и развитию общей сигнальной резистентности».

Таким образом, помимо известного снижения сродства рецепторов к гормонам, дисрегуляция (непропорциональное изменение активностей ключевых белков) Ca^{2+} -зависимых сигнальных систем также может вносить существенный вклад в механизмы развития общей сигнальной резистентности, проявляющейся как нарушение трансляции входных сигналов от G-белок и ТК-зависимых рецепторов к соответствующим клеточным мишеням. Очевидно, что при таких условиях использование инсулинотерапии недостаточно для устранения дисфункции жировой ткани и др. органов и тканей.

Градualная дисфункция различных органов и тканей, наблюдающаяся при патогенезе Д2Т, может быть обусловлена сходными (универсальными) молекулярными механизмами дисрегуляции ряда метаболических и сигнальных систем клеток разных типов».

Источник: *Turovsky E.A., Turovskaya M.V. and Dynnik V.V. Deregulation of Ca^{2+} -Signaling Systems in White Adipocytes, Manifested as the Loss of Rhythmic Activity, Underlies the Development of Multiple Hormonal Resistance at Obesity and Type 2 Diabetes // Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(10), 5109.*

Фахранурова Л.И., Быкова Н.Н.

Ученые сыграли миноры РНК

Важнейшие элементы структуры рибонуклеиновых кислот детально описаны и классифицированы. Это позволит точнее их выявлять в автоматическом режиме и даже предсказывать. Статья по результатам работы опубликована в RNA.

Несмотря на химическое сходство с хорошо изученной молекулой ДНК, биология РНК (рибонуклеиновой кислоты) находится в зачаточном состоянии. Повышенный интерес к ней наука проявляет лишь несколько десятков лет – во многом благодаря теории о том, что именно РНК была первой структурой, способной к самовоспроизводству, и современной жизни предшествовал «древний мир РНК». Сегодня биологи исследуют эту макромолекулу как для познания фундаментальных основ возникновения всего живого, так и для решения узких прагматических задач в области биохимии и синтетической биологии. Особое внимание уделяют так называемой некодирующей РНК (нкРНК) – молекулам рибонуклеиновых кислот, по последовательности которых не синтезируются белки. Доказано, что нарушения экспрессии нкРНК сопровождают многие заболевания, в том числе онкологические и наследственные. Но в этой молекуле много неизведанного.

Группа ученых из МФТИ, МГУ, ИМПБ РАН – филиала ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, Института теоретической и экспериментальной

биофизики РАН и ряда других научных институтов занималась как раз «тёмной материей» нкРНК – псевдоузлами и третичными мотивами. Псевдоузлы представляют собой элементы вторичной структуры молекулы РНК. Они чрезвычайно важны – в частности, для активности РНК-компонента «фермента молодости» – теломеразы, для функционирования фермента-катализатора – РНКазы Р, и даже для проникновения некоторых вирусов в клетку-хозяина, но сложны для изучения. Без них предсказывать и анализировать структуры можно быстро и удобно, а с ними все алгоритмы становятся неполиномиальными, т.е. время их выполнения растёт экспоненциально от длины цепи РНК.



Рисунок. Пример классификации А-минора. Граф вторичной структуры лизинового рибосвитча из PDB-файла 3D0U построен с помощью программы VARNA [94]. Петли и стега аннотированы в соответствии с предложенной моделью описания вторичной структуры РНК. Нуклеотиды А-минора A124/A20-G66, принадлежащего геометрическому типу X, выделены на графе красным, зеленым и синим цветами соответственно, а также изображены отдельно в виде 3D структуры. Каждый нуклеотид А-минора аннотирован соответствующим элементом вторичной структуры РНК. Каждая пара нуклеотидов А-минора аннотирована типом их взаимного расположения.

Рисунок предоставлен Л. Фахрануровой

«Из-за того, что они неудобны именно вычислительно, на них перестали смотреть системно. То есть по отдельности конкретные функциональные псевдоузлы исследуют, конечно, но мы практически первые, кто систематически подошел к вопросу, а какие псевдоузлы вообще бывают, какие в них есть структурные закономерности. У нас получилось выделить в псевдоузлах повторяющиеся типы петель, аналогичные петлям структур без псевдоузлов, что

позволило единым образом описывать любые типы вторичных структур РНК, и это описание мы использовали для разработки универсальной классификации третичных мотивов, которые встречаются в известных пространственных структурах РНК», – поясняет один из авторов работы с.н.с. ИТЭБ РАН Лилия Фахранурова.

Третичные мотивы – более слабые повторяющиеся фрагменты третичной структуры РНК – выполняют тоже множество важных функций, таких как регуляция транскрипции и трансляции, посттрансляционная модификация и клеточная локализация белков. От их работы, возможно, зависит продолжительность жизни. Например, с 2000-го года известно, что некоторые антибиотики – ингибиторы белкового синтеза – фиксируют в рибосоме один из третичных мотивов – А-минор, что приводит к неспособности рибосомы различать определенные нуклеотидные фрагменты, а в конечном итоге – к накоплению нефункциональных белков, что выражается в ускоренном старении организма.

Ученые составили полное описание самого часто встречающегося третичного мотива – А-минора, во всех известных пространственных структурах некодирующих РНК и определили, в каких участках спиралей и петель «сидят» нуклеотиды этого мотива. Кроме того, ученым удалось найти новый повторяющийся ко-мотив А-минора (его назвали across-bulged мотив), который ранее не был описан. Всего в молекуле было обнаружено 34 таких мотива. За что этот элемент отвечает на молекулярном уровне, каково может быть его значение для организма в целом, только предстоит узнать.

Главный смысл всех этих описаний – глубокое понимание самых «тонких настроек» РНК, благодаря которым можно лучше узнать потенциал одной из «молекул жизни».

«Если ранее разрозненно изучались отдельные классы А-минов, то мы ввели классификацию, в которую все известные классы хорошо уложились. То есть, грубо говоря, люди знали про ноги, хобот и бивни независимо, а мы пришли и сказали, что это всё на самом деле части одного слона, у которого к тому же ещё и хвост между прочим имеется. Например, все знали, что мотив Kink-turn содержит в себе хотя бы один А-минор. А мы показали, что есть класс А-минов с аденином из внутренней петли, который взаимодействует с близлежащим участком спирали. Такой класс дальше делится на мотивы kink-turn и across-bulged мотивы, и т.д., – комментирует Лилия Фахранурова. – В результате мы выявили соответствие между отдельными классами А-минов и известными „ко-мотивами“ А-минов (более сложными фрагментами структуры, которые обязательно в себе содержат хотя бы один А-минор). Таким образом, теперь можно автоматически выявлять ко-мотив А-минора, зная его структурное окружение на уровне вторичной структуры, а А-мины, находящиеся внутри псевдоузла, можно даже предсказывать, зная последовательность нуклеотидов и вторичную структуру».

По мнению авторов работы, эту классификацию, успешно опробованную на примере А-минов, можно применять практически к любому заданному

набору нуклеотидов. В дальнейшем ученые планируют заняться именно этим: объединением в систему на базе изученного принципа других распространенных третичных мотивов и взаимодействий, а также детальным исследованием более редких неканонических типов А-минов.

Источник: *Shalybkova A.A., Mikhailova D.S., Kulakovskiy I.V., Fakhranurova L.I. and Baulin E.F.* Annotation of the local context of the RNA secondary structure improves the classification and prediction of A-minors // Published in Advance May 20, 2021.

Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.

Ученые обнаружили дрейф полимеров в слоях микрокапсул. Новый взгляд на «старую» капсулу

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики впервые показали миграцию элементов слоев микрокапсулы. Результаты работы опубликованы в журнале *Scientific Reports*.

Молодой коллектив под руководством кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника ИТЭБ РАН Сергея Тихоненко много лет занимается микрокапсулами. Применение таких капсул охватывает все больше областей народного хозяйства. В связи с этим появилась необходимость в более глубоком понимании особенностей объекта. Многие научные статьи описывают капсулы как мультислойные системы, состоящие из заряженных полимеров. При этом предполагая, что слои располагаются примерно поочередно. Однако, при разработке системы диагностики заряда поверхности с помощью микрокапсул, группа Тихоненко обнаружила, что заряд поверхности готовых микрокапсул не зависит от того, какой полимер был нанесен на верхний слой, оказываясь всегда положительным.



На фото: авторы работы н.с. Лаборатории роста клеток и тканей Александр Ким, к.б.н. Алексей Дубровский, Мусин Егор и к.б.н. Сергей Тихоненко

«При разработке системы диагностики заряда мы увидели, что заряд микрокапсулы является одинаковым вне зависимости от заряда полимера верхнего слоя. Исходя из этого, мы решили изучить устройство данных полимерных капсул: пометили один из полиэлектролитов и поместили на разной глубине от поверхности микрокапсулы и проследили степень его диссоциации. Если диссоциирует только верхний слой, значит полиэлектролиты просто поочередно накладываются друг на друга. Но мы увидели, что в зависимости от типа микрокапсул наблюдается выход на поверхность и „внутренних“ полиэлектролитных слоев, хотя изначально предполагалось, что они очень электростатически устойчивы», – пояснил Сергей Тихоненко.

Авторы показали, что за счет перегруппировки полиэлектролиты постепенно слой за слоем перемещаются на поверхность микрокапсулы. Часть полимера за счет свободных заряженных групп хватается за другие полимеры и как по лестнице переходит из внутреннего слоя на поверхность.

Сергей Тихоненко продолжил: «После этого мы не стали отмывать кальциевую коровую частицу, на которой изначально формируется капсула, и увидели, что заряд капсулы меняется в зависимости от полимера верхнего слоя, при этом диссоциации внутренних полиэлектролитов не наблюдается. Получается, что когда внутри находится кальциевая частица, то она начинает замедлять процессы перегруппировки полимеров. Для сравнения мы рассмотрели другие капсулы, содержащие белок, и увидели два процесса. С одной стороны идет перемешивание, также с внутренних слоев полимер выходит, но уже с меньшей эффективностью. Из предыдущих работ нам было известно, что белковые капсулы имеют хорошо сформированную оболочку, которая препятствует перемешиванию полимеров за счет большей их укомплектованности и меньшего количества несвязанных групп».

Данная работа дает возможность будущим исследователям по-новому взглянуть на микрокапсулы. Выявленные структурные изменения влияют не только на сам заряд капсул, но и на их взаимодействие с веществом, которое в них капсулируется.

Источник: *Musin E.V., Kim A.L., Dubrovskii A.V., Tikhonenko S.A.* New Sight at the Organization of Layers of Multilayer Polyelectrolyte Microcapsules // Scientific Reports.

Кутышенко В.П., Дюкина А.Р.

Эндолизины бактериофагов как антибактериальные агенты

Группа ученых из Пушкино химически синтезировала фрагмент бактериальной клеточной стенки, способный разрушаться ферментом бактериофага – эндолизином. Данные исследования в перспективе помогут создать новые лекарственные препараты, альтернативные антибиотикам. Работа опубликована в журнале PeerJ.



На фото: заведующий лабораторией ЯМР-исследований биосистем ИТЭБ РАН, д.ф.-м.н., проф. Виктор Павлович Кутышенко. Фото пресс-службы ИТЭБ РАН

Бактериальные инфекции подрывают здоровье человека и входят в перечень ведущих причин смерти по данным ВОЗ. Пониженная восприимчивость к антибиотикам чрезвычайно затрудняет лечение инфекций, поэтому ученые в настоящее время пытаются расширить спектр альтернативных антибактериальных агентов. Подходящие кандидаты на эту роль – эндолизины – ферменты бактериофагов, разрушающие пептидогликан, основной компонент бактериальной клеточной стенки.

Бактерии защищены от непосредственного воздействия внеклеточной среды прочной клеточной стенкой, основным компонентом которой является пептидогликан (муреин). Чтобы помочь эндолизинам при воздействии извне уничтожить бактерию, нужно понимать механизм их воздействия на клеточную стенку, включая участки связывания с муреином.

Коллектив Лаборатории ЯМР-исследований биосистем ИТЭБ РАН под руководством д.ф.-м.н., проф. Виктора Павловича Кутышенко совместно с Группой молекулярной биотехнологии и Группой химии пептидов Отдела биотехнологии Филиала ИБХ РАН исследует эндолизины – ферменты бактериофагов. Они попытались выяснить, как именно происходит процесс разрушения пептидогликана.

Авторы рассмотрели три маленьких белка бактериофагов – эндолизины T5, RB43 и RB49. Они удобны для структурных исследований своим небольшим размером.

«Эндолизины, которые мы изучаем, это компактные белки молекулярной массой 14–15 кДа. Эндолизины синтезируются бактериофагом в конце фаговой инфекции, чтобы фаговое потомство могло выйти из бактериальной клетки в окружающую среду. Для этого исследуемые нами ферменты гидролизуют пептидную связь между D-глутамином и L-аланином в пептидогликане клеточной стенки. Это необычные ферменты, поскольку способны распознавать D-аминокислоты, в то время как большинство пептидаз „узнают“ только L-аминокислоты, из которых построены обычные белки.

Если мы поймем, как разрушается клеточная стенка, то решим фундаментальную задачу – установим связь структуры и функции ферментов, обладающих антибактериальными свойствами.

Нам удалось синтезировать растворимую структуру (миметик, т.е. аналог, участка клеточной стенки), состоящую из двух сахаров и четырехпептидной цепочки L-аланин-D-глутамат-L-аланин-D-аланин и моделирующую клеточную стенку бактерий. С помощью метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР) мы изучили работу выбранных ферментов. Обнаружили, с каким участком модельной структуры взаимодействует белок, чтобы разорвать связь», – прокомментировал работу Виктор Павлович.

Авторами была впервые синтезирована минимальная, удобная модель клеточной стенки; как и в природном субстрате, в модельном разрушается связь между D-глутаминовой кислотой и L-аланином. Ученые полагают, что дальнейшее исследование миметиков другого строения поможет понять, какие участки белка отвечают за связывание природной клеточной стенки.

Представленный водорастворимый миметик пептидогликана (клеточной стенки) и его деградация *in vitro* эндолизинами T5, RB43 и RB49 были охарактеризованы методом ЯМР в растворе. Показано, что модельный пептидогликан может гидролизываться данными эндолизинами, причем эффективность расщепления зависит от фермента и pH окружающей среды. Для гидролиза этого миметика гликопептида ферменты приближаются к гликопептиду рядом с метильными группами всех трех аланинов. Следовательно, разработанный в данном исследовании гликопептид может служить подходящей моделью для анализа гидролиза пептидогликана *in vitro*.

Антибиотикоустойчивые патогены подняли планку требований к новым противомикробным препаратам: в идеале они должны устранять возбудителей с множественной устойчивостью и успешно предотвращать дальнейшее развитие резистентности. Эндолизины бактериофагов обладают уникальными свойствами, которые делают их идеальными кандидатами на эту роль. Эти ферменты работают на поверхности клетки патогена и не подвержены действию внутриклеточных механизмов защиты. Мультидоменная природа эндолизинов позволяет конструировать белки с двумя или более литическими активностями, увеличивая терапевтический потенциал препаратов. Множество лабораторий по всему миру занимаются поиском и испытанием новых эффективных эндолизинов, и ближайшие успехи в данной области, вероятно, станут отправной точкой для широкомасштабного терапевтического использования этих ферментов.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 18-04-00-492; Галина Микулинская).

Источник: Azev V., Chulin A., Molchanov M., Prokhorov D., Mikouliniskaia G., Uversky V.N., Kutyshenko V. Chemical synthesis of peptidoglycan mimetic–disaccharide-tetrapeptide conjugate and its hydrolysis by bacteriophage T5, RB43 and RB49 L-alanyl-D-glutamate peptidases // PeerJ. 2021, 9:e11480.

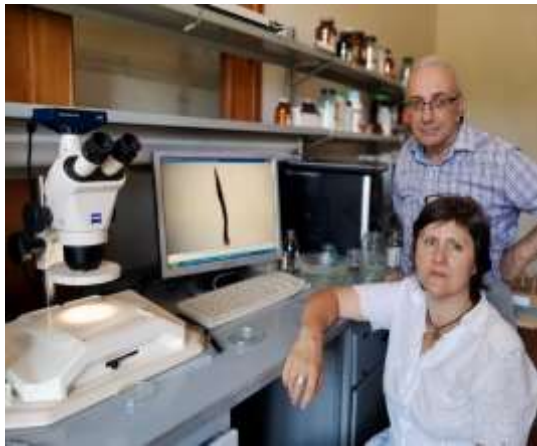
Тирас Х.П., Быкова Н.Н.

Учёные доказали связь цвета и состояния живого организма

Цвет до сих пор не рассматривали в качестве существенного показателя функционального состояния живого организма. Это связано со сложностью точной количественной характеристики цвета, определения его соответствия известным физическим параметрам. Несмотря на развитие цифровой техники, в частности, появление так называемых калибраторов мониторов (цифровых микроспектрофотометров), которые позволяют измерять спектральные и цветовые характеристики поверхности объекта, в современной биологии цвет объекта характеризуется лишь в ходе спектрального анализа классическими аналитическими методами с растворением образца и измерением спектров его составляющих.

Группа ученых Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и МГУ им. М.В. Ломоносова вышла за рамки этой стандартной в биологии модели определения цвета и впервые на простейших животных – планариях – показала, что отдельные фундаментальные процессы в живых организмах можно оценить неинвазивно – при помощи регистрации их цветовых характеристик. В частности, таким способом удалось изучить работу кишечника планарии – без проникновения во внутреннюю полость органа.

В эксперименте червей помещали в капли воды на лист белой бумаги, после чего воду максимально удаляли, а к животным прикладывали окно регистратора спектрофотометра-калибратора мониторов GretagMacbethEye-One, который через несколько секунд выдавал результат – спектр отражения объекта. Полученный спектр, также с помощью дополнительных функций спектрофотометра, впоследствии можно связать с цветом.



На фото: аспирант Светлана Нефедова и старший научный сотрудник Лаборатории энергетики биологических систем ИТЭБ РАН, к.б.н. Харлампий Тирас

Комментирует один из авторов статьи, старший научный сотрудник ИТЭБ РАН Харлампий Тирас:

«Мы кормили планарий разной по цвету и спектру пищи: мотылем, в котором доминирует красный цвет отокси-гемоглобина, и куколками мучного хрущака, у которого лимфа белесого цвета, поскольку их кормят отрубями. Путем измерения параметров спектра отражения индивидуальной планарии мы наблюдаем, как падает величина показателя гемоглобина (длина волны максимума спектра поглощения гемоглобина известна – 560 нм, при помощи прибора мы измеряли величину коэффициента отражения планарии в данной точке спектра по мере переваривания пищи). Отсюда легко оценить динамику пищеварения: сколько гемоглобина переварено на первый, второй и третий день после кормления. Принципиальный момент „моей“ биологии – неинвазивная регистрация на уровне целого организма, т.е. мы регистрируем процесс по мере его протекания, а не фиксируем его этапы, как это делает классическая биохимия».

Смысл этих измерений – как раз в демонстрации возможности неинвазивной оценки пищеварения у планарий. Важно и то, что у этих животных переваривание пищи осуществляется методом фагоцитоза, т.е. поглощением еды всеми клетками организма (кроме нервных). Этот же процесс – фагоцитоз – является важнейшей основой функционирования иммунной системы человека, ответственной за «поглощение» чужеродных клеток в организме – вирусов, бактерий, собственных измененных клеток и других нежелательных агентов. В данном случае планарии оказались удобной моделью для изучения и контроля фагоцитоза *in vivo*.

Проецировать результаты, полученные на планариях, на человека, конечно, пока рано. Черви сейчас «работают» для снабжения науки новыми знаниями о возможном протекании в живом организме фундаментальных процессов, в частности, пищеварения, и вероятной связи этих процессов с цветом живых объектов.

Тем не менее, в планах исследователей проверить теорию на других животных – сначала на головастиках и лягушках, у которых пигментация играет важную роль, а потом на мышах и крысах. В существующем виде система может найти применение на этапе перед классическими доклиническими исследованиями, проводимыми на высших животных.



На фото: объект исследований группы Х.П. Тираса – планария

«В настоящее время мы разрабатываем метод неинвазивного введения в планарий различных химических веществ – стимуляторов и ингибиторов фагоцитоза, что позволит создать систему быстрого скрининга такого рода молекул для дальнейшего применения в доклинических исследованиях. Мы также стараемся убедить медиков использовать данную тест-систему и валидировать наш подход, пока успеха не добились, но прогресс уже виден – медики начинают понимать, что простые модели на беспозвоночных животных полезны для научной работы. Это альтернативная система на первых этапах скрининга», – отмечает Харлампий Тирас.

По мнению ученого, также большие перспективы данный подход имеет в области физиологии растений – его применение позволит регистрировать их состояние прямо в полевых условиях, не разрушая объект, что актуально, например, для краснокнижных растений. Не исключено, что в будущем новые знания будут работать и применительно к человеку, – по меньшей мере, для неинвазивной диагностики заболеваний пищеварительной системы. Если удастся обеспечить корректную стандартизацию метода, вероятно, он станет основой для развития нового направления в биологии и биофизике – биофотографии живых организмов или биологической цветометрии.

Источник: *Apyaria V.V., Tiras Kh.P., Nefedova S.E., Gorbunova M.V. Non-invasive in vivo spectroscopy using a monitor calibrator: A case of planarian feeding and digestion status // Microchemical Journal. 2021, 166, 106255.*

Першина Е.В.

**Молодой ученый из Пушкино будет исследовать
пути подавления нейродегенерации в головном мозге
при поддержке Российского научного фонда**

Российский научный фонд подвел итоги Конкурса 2021 года «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ИТЭБ РАН Екатерина Першина, единственный победитель конкурса 2021 РНФ из Пушкино. Молодой ученый проведет исследование фармакологических путей воздействия подавления нейродегенерации в головном мозге.

Проект направлен на решение актуальной проблемы нейрофизиологии и медицины – поиск и разработка новых подходов для нейропротекции и репарации повреждений мозга различной этиологии. Имеющиеся в настоящее время подходы к терапии нейродегенеративных заболеваний в большинстве случаев неэффективны. Исследование механизмов нейродегенерации позволит продвинуться в решении данной проблемы. Новизна решения

задач заключается в исследовании звеньев нейродегенерации эксайтотоксичности и нейровоспаления и их взаимосвязи в условиях снижения эксайтотоксичности с помощью совместного применения блокады NMDA рецепторов и активации метаболитных рецепторов глутамата после запуска нейродегенерации на модели *in vivo*. Решение поставленных задач в Проекте планируется реализовать с помощью комплексного клеточно-молекулярного и системного подходов с применением современных методов исследования: моделирование нейродегенерации *in vivo*, применение фармакологических агентов, изучение когнитивных функций животных, иммуногистохимия, морфометрия при световой микроскопии, а также анализ уровня экспрессии генов.

Работу прокомментировала руководитель Проекта Екатерина Першина: «Результаты детального изучения механизмов повреждения нейронов с использованием нейротоксической модели нейродегенерации на крысах, позволят предложить новые способы фармакологического подавления эксайтотоксического компонента нейродегенерации благодаря совместному воздействию на ионотропные и метаболитные рецепторы глутамата. Ожидается, что предложенная нами фармакологическая модуляция глутаматергической системы приведет к снижению нейровоспаления в гиппокампе и префронтальной коре мозга животных, что будет способствовать морфо-функциональному восстановлению мозга. Исследуемые нами структуры мозга вовлечены в реализацию процессов обучения и памяти, поэтому мы надеемся, что наш подход снизит как повреждение и гибель нейронов, так и уменьшит когнитивный дефицит у животных. Это позволит предложить для доклинических исследований конкретные лиганды глутаматных рецепторов, применение которых после инициации нейродегенерации, способно снизить повреждение мозга при нейродегенеративных заболеваниях».



На фото: с.н.с. Лаборатории экспериментальной нейробиологии ИТЭБ-РАН, к.б.н. Екатерина Першина

Цеев В.Э., Быкова Н.Н.

Российские ученые изучают ультралокальные термодинамические процессы в живой клетке

Коллектив ученых из ИТЭБ РАН, Пущино (Лаборатория цитотехнологии, зав. лаб. Вадим Цеев), ИОФ РАН, Москва (Лаборатория углеродной нанофотоники, зав. лаб. Игорь Власов) и сотрудники компании Wonder Technologies LLC (резидент Сколково) / Lausanne, Switzerland впервые смогли создать нанотермометрический инструмент (нанотермометр/наноагреватель) позволяющий в ALL OPTICAL конфигурации прецизионно изучать термодинамические процессы, протекающие в нанобъемах в водных средах, живых тканях и клетках. Наноалмазный инструмент с кремниевыми центрами окраски обладает бесконечной фотостабильностью, полным отсутствием токсичности, не нуждается во внутриклеточной калибровке и демонстрирует беспрецедентные характеристики временного и амплитудного разрешения. Кроме того, это очень редкий случай, когда полностью оптическая система позволяет выйти в пространственном разрешении далеко за пределы дифракционного лимита.

Ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН и главный исследователь компании Wonder Technologies LLC, к.ф.-м.н. Вадим Цеев так описывает проблематику и этапы выполнения этого исследования: «В 1979 году в Институте Биологической физики АН СССР выступал Лауреат Нобелевской премии по химии 1977 года, Илья Пригожин, бельгийский физико-химик российского происхождения, один из создателей неравновесной термодинамики. Он был первым, кто отметил, что теория локальных равновесий при некоторой оглядке на времена релаксации (релаксации к локальному термодинамическому равновесию), позволяет использовать равновесные макроскопические термодинамические параметры (включая температуру) при неравновесных термодинамических процессах в плотных средах (например, в воде) опускаясь до характеристических размеров системы в 10 нм, т.е. практически до порядка толщины клеточной мембраны. В этой связи он также отметил, что живая клетка, возможно, совершенно иначе организует термодинамику химических процессов в отличие от человечества, которое ее изучает. Именно он указал на парадоксальную ситуацию, свидетельствующую о том, что все результаты, полученные в работах по синтетической биохимии проводятся в реакторах с интенсивным перемешиванием, и таким образом по определению исключаются из рассмотрения как процессы ультралокальной диффузии (в нанобъемах), так и ультралокального распространения тепла вблизи реакционных центров, важность которых во внутриклеточных явлениях вызывает сейчас пристальный интерес.

Сорок два года спустя после выступления проф. Ильи Пригожина в Институте Биологической физики АН СССР, температура оставалась последним параметром уравнения электрохимического потенциала, который не подда-

вался ультралокальному прецизионному контролю в том смысле, как, например, контролируется потенциал клеточной мембраны [Patch Clamp, 1981], или внутриклеточная концентрация ионов, главным образом Ca^{2+} [fluorescent dyes, 1985]. Возможность же прецизионного экспериментального изучения термодинамических явлений в столь малых объемах до сих пор была инструментально невозможна.



На фото: участники проекта – Вадим Цееб и Алексей Ромшин в Laboratory of Nanoscale Biology в инновационном кластере Лозанны, EPFL, Швейцария (фото предоставлено В. Цеебом)

Мы можем утверждать, что нам удалось создать инструмент, который впервые достоверно зафиксировал возможность наведения и измерения резких (до $20\text{ }^\circ\text{C}/\mu\text{m}$), стационарных температурных градиентов в водной среде в субмикрон-

ных объемах. Причем, благодаря чрезвычайно низкому коэффициенту теплопроводности воды можно, например, разогреть выбранный нанобъем внутри кубического микрона воды на десятки градусов (в steady-state режиме), в то время как соседний микронный кубик воды об этом ничего не узнает. Речь идет фактически о создании метода Nanoscale Temperature Clamp.

Этот подход открывает абсолютно новые горизонты, как в фундаментальных исследованиях, так и в практических применениях. Температура проявляет себя в нанобъемах водной среды как чрезвычайно быстрый и поддающийся полному контролю параметр. Достаточно подчеркнуть, что этот метод позволяет прецизионно выстраивать субмикронные стационарные температурные градиенты с невероятными скоростями (время стабилизации градиента 10–5 с), что на два порядка быстрее спайковой активности самых быстрых нейронов.

Отметим, что впервые эта научная тематика (использование наноалмазов с кремний вакантными центрами окраски для внутриклеточной термометрии) появилась именно в ИТЭБ РАН, как тематика работы аспиранта лаборатории Цитотехнологии – Виктории Аникиной в 2020 г. Спустя шесть месяцев одноименная тематика получила статус приоритетной в компании Wonder Technologies LLC и ее разработчики заключили пятилетний контракт на научные разработки с центром EPFL (École Polytechnique Fédérale de Lausanne), Laboratory of Nanoscale Biology в инновационном кластере Лозанны, поддерживаемая правительством кантона Вауд, Швейцария. Применение этого инструмента включено в работу, проводимую в EPFL (по глобальному европейскому проекту Blue Brain Project) – именно, в его экспериментальную часть, связанную с изучением внутриклеточной термодинамики».

Работа поддержана грантом (to Vadim Zeeb) Human Frontier Science Program RGP0047/2018 и контрактным финансированием от компании Wonder Technologies LLC.

Источник: *Romshin A.M., Zeeb V., Martyanov A.K., Kudryavtsev O.S., Pasternak D.G., Sedov V.S., Ralchenko V.G., Sinogeykin A.G. & Vlasov I.I. A new approach to precise mapping of local temperature fields in submicrometer aqueous volumes // Scientific Reports. 2021, 11, 14228.*

Круглов А.Г., Быкова Н.Н.

Ученые нашли пять стабильных состояний Ca²⁺-зависимой поры митохондрий

Неспецифическая кальций-зависимая пора (РТП) в митохондриях – один из важнейших «секретных» кодов организма, с которым связывают старение и гибель клеток. По сути это канал во внутренней мембране митохондрий. В идеале он должен открываться, чтобы выпустить из митохондрии накопившиеся токсины, и снова закрываться. В нештатных ситуациях, когда уровень токсических соединений слишком высок, пора открывается необратимо. Для митохондрий это

настоящая катастрофа, для клеток – очень опасное состояние. Клеткам нужно подключить целый набор инструментов, чтобы справиться с выходящими из митохондрий белками – активаторами клеточной гибели. Поэтому, если пора навсегда открывается во многих митохондриях, – клетка погибает. На уровне организма такой форс-мажор может привести к развитию самых разных патологий – от ишемической болезни сердца до нейродегенеративных процессов.

Несмотря на то, что необратимое открывание неспецифической Ca^{2+} -зависимой поры (РТР) в митохондриях считается ключевым событием в инициации гибели клеток, молекулярная природа РТР остается неизученной. Важнейшими характеристиками поры являются размер (принят близким к 1500 Да или 2.8 нм в диаметре) и возможность его быстрого изменения (переключение между различными состояниями проводимости).

Но до последнего времени ни возможность переходов РТР из одного состояния проницаемости в другое, ни факторы, определяющие размер РТР, ни сам размер РТР нельзя было считать однозначно установленными. В большинстве исследований размер поры определяли по ее проницаемости для крупных молекул, которые, в зависимости от их способности проходить через пору, вызывают или не вызывают осмотическое сжатие митохондрий. При этом разные авторы получали значения с большими расхождениями – от 650 до 4000 Да.

С другой стороны, переходы между различными состояниями РТР регистрировали с помощью единственного метода – пэтч-кламп, который при исследовании динамики пор часто дает ложноположительные результаты.

Группа ученых ИТЭБ РАН провела уникальный эксперимент, в котором применила новые подходы к измерению размера Ca^{2+} -зависимой поры митохондрий и обнаружила ранее неизвестное свойство РТР – пластичность, а также зависимость ее стабильности от внешней мембраны.

Комментирует один из авторов статьи, ведущий научный сотрудник Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН кандидат биологических наук Алексей Круглов.

«Сначала мы измерили размер РТР в большом количестве образцов митохондрий при помощи стандартного метода. Были обнаружены существенные (~500 Да) колебания среднего размера РТР между образцами митохондрий.



На фото: ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН, к.б.н. Алексей Круглов

Тогда мы стали последовательно измерять РТР в одних и тех же образцах и увидели, что средний размер имел тенденцию к увеличению со временем и концентрацией Ca^{2+} в среде инкубации. Данное увеличение не было следствием повреждения внешней мембраны или открывания новых крупных пор в изначально интактных митохондриях. Следовательно, рос размер каждой поры. Мы решили проследить динамику изменений размера РТР, непрерывно регистрируя проницаемость пор для молекул разного размера. Анализ полученных данных позволил установить существование нескольких стабильных состояний РТР с размерами около 700, 900–1000, 1350, 1700–1800 и 2100–2200 Да и переходов между ними. Переходы ускорялись при повышении концентрации Ca^{2+} , температуры и осмотического давления среды инкубации, что говорит о повышении пластичности белковой структуры поры. Также, к своему удивлению, мы установили, что внешняя мембрана имеет большое значение для стабилизации структуры поры: в нашем опыте повреждение и частичное удаление внешней мембраны, а также разрыв контактов между внутренней и внешней мембранами сильно замедляли проход крупных молекул через РТР».

По мнению авторов, полученные результаты помогут идентифицировать молекулярную структуру РТР и выяснить роль различных митохондриальных белков в регуляции ее состояния (открытое/закрытое) и размера. В дальнейшем ученые намерены исследовать динамику размера РТР в митохондриях из различных органов, тканей и организмов и отыскать белки, необходимые для формирования и стабилизации поры. Это в свою очередь поможет создать инструмент для предотвращения фатальной для организма гибели клеток при различных патологиях.

Источник: *Kruglov A.G., Kharechkina E.S., Nikiforova A.B., Odinkova I.V., Kruglova S.A.* Dynamics of the permeability transition pore size in isolated mitochondria and mitoplasts // *FASEB J.* 2021, 35(8):e21764. doi: 10.1096/fj.202100596R.

Антонова О.Ю., Быкова Н.Н.

Ученые случайно создали органоиды мозга на скаффолдах для скрининга лекарств

Каркасы из ультратонких нейлоновых волокон позволяют моделировать работу мозга с учетом взаимодействия нейронов с внеклеточным матриксом среды. Результаты опубликованы в *ACSChemicalNeuroscience*.

Создание трехмерных органоидов – выращенных в пробирке тканей, по строению очень близких к отдельным частям настоящих органов, – относительно новое направление в науке. Первые органоиды, представлявшие собой миниатюрное подобие человеческого мозга, были получены в Австрии в 2013 г. В последующие годы эта область развивалась достаточно бурно: были представлены органоиды

почек, печени, легких, сетчатки глаза. Эти прото-структуры считаются многообещающим инструментом для биологических и медицинских исследований. Но методы их создания пока не совершенны. В частности, выращивание из стволовых клеток человека 3D-органоидов мозга имеет существенный недостаток: не учитывает влияние внеклеточного матрикса среды (ВКМ), который играет ключевую роль не только во время развития, но и в физиологических и патологических состояниях взрослого мозга.

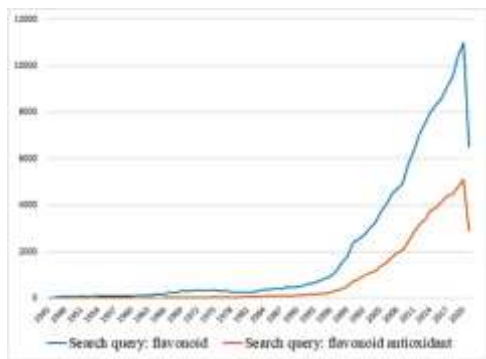
Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН предложили новый метод получения «мини-мозга». Он заключается в создании нейросфер на ультратонких нейлоновых нановолокнах, близких по размеру к структурам внеклеточного матрикса мозга. Идея разработки такой технологии родилась случайно, в ходе другого исследования – роста нейронов гиппокампа крысы на скаффолдах из ультратонких нановолокон.

«Изначально мы исследовали влияния нанотопологии материала на рост отростков нейронов с целью получения материала для ускоренной регенерации поврежденных нервов, – рассказывает один из авторов работы, научный сотрудник ИТЭБ РАН Ольга Антонова. – Было замечено, что при достаточно низкой плотности клеток начинают формироваться органоиды. Обычно их получают при более высокой плотности. Это наблюдение переросло в отдельное исследование. Оказалось, что рост нейросфер стимулируют наши скаффолды – близкие по размеру структурам ВКМ, они ускоряют миграцию клеток и обеспечивают благоприятную среду для выживания астроцитов в составе нейросферы. В дальнейшем мы выяснили роль рецепторов адгезии семейства интегринов в процессе миграции нейронов на подложке и образовании нейросфер и доказали, что полученные нейросферы имеют большую функциональную активность по сравнению с одиночными клетками, выращенными в 2D-культуре, т.е. наилучшим образом имитируют живую нервную ткань».

Главное преимущество нового метода – возможность исследования внеклеточных взаимодействий (клетка – матрикс). Кроме того, отмечают авторы работы, использование нового подхода позволяет оптимизировать исследова-



На фото: авторы работы н.с. Лаборатории роста клеток и тканей Ольга Кочеткова, Ольга Антонова и зав. Лабораторией наноструктур и нанотехнологий, к.х.н. Юрий Шляпников



тельский процесс. Во-первых, более экономно, примерно в 1,5–2 раза, расходовать биоматериал – клетки для получения нейросфер. Во-вторых, достаточно быстро, всего за 1 день создавать органоиды, тогда как у исследователей, ранее получавших «плавающие», не прикрепленные нейросферы из нейронов гиппокампа, этот процесс занимал 6–7 дней. Также предложенный метод позволяет более эффективно проводить микроскопические и электрофизиологические исследования, так как нейросферы оказываются прикрепленными к подложке.

По словам ученых, созданные 3D-органоиды могут быть использованы для скрининга лекарственных препаратов, моделирования процессов развития мозга и исследования нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и Паркинсона). Дальнейшая работа группы будет связана с детальным исследованием механизмов взаимодействия нейронов с ультратонкими волокнами, имитирующими внеклеточный матрикс.

Работа поддержана грантом РФФ № 19-74-10097.

Источник: *Antonova O.Y., Kochetkova O.Y., Kanev I.L., Shlyapnikova E.A., Shlyapnikov Y.M. Rapid Generation of Neurospheres from Hippocampal Neurons Using Extracellular-Matrix-Mimetic Scaffolds // ACS Chem Neurosci. 2021 Aug 4;12(15):2838-2850.*

Шубина В.С., Быкова Н.Н.

Будет ли польза от продуктов с токсичным соусом...

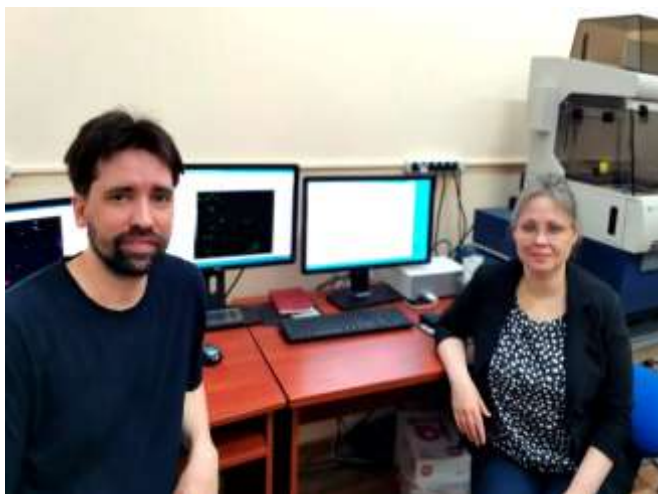
Ученые доказали: вступая во взаимодействие с опасными карбонильными соединениями, флавоноиды не теряют антиоксидантных свойств. Результаты работы опубликованы в журнале *Antioxidants*.

Флавоноиды представляют собой наиболее многочисленную группу соединений растительного происхождения. Они участвуют в процессах роста и развития растений, а также в защите растений от неблагоприятных факторов окружающей среды. В организм человека и животных они попадают вместе с растительной пищей. Широкий интерес к флавоноидам наука проявляет с 1940-х годов, когда были открыты эти соединения.

Количество работ, посвященных флавоноидам, растет с каждым годом – это видно по графику публикационной активности по запросам *flavonoid + antioxidant*. Более половины этих исследований связано с изучением антиоксидантных свойств флавоноидов.

В 1990-е годы стали популярны теории, доказывающие, что употребление продуктов питания с высоким содержанием данных соединений может снижать риск развития сердечнососудистых, нейродегенеративных и ряда других заболеваний. Флавоноиды рассматривали как «эликсир молодости», средство профилактики многих недугов, в том числе патологий сосудов и сердца.

Но, несмотря на пристальное внимание к ним ученых, остается много вопросов относительно механизмов их действия в различных ситуациях. Один из них – реакция флавоноидов с токсичными карбонильными соединениями. Это довольно частое явление. Например, в процессе хранения и созревания продуктов питания и напитков с высоким содержанием флавоноидов происходит конденсация последних с карбонильными соединениями. Кроме того, такие соединения могут образовываться в желудке после употребления некоторых видов пищи, в частности, жареного мяса. Считается, что флавоноиды способны нейтрализовать карбонильные токсины, но как влияют эти реакции на антиоксидантные свойства полифенольной фракции и свойства получаемых в результате таких реакций продуктов, не до конца изучено.



На фото: авторы статьи из ИТЭБ РАН: кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии Юрий Шталин и кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии Виктория Шубина

Группа ученых ИТЭБ РАН исследовала антиоксидантную активность продукта конденсации таксифолина с глиоксиловой кислотой и нескольких флавоноидов – кверцетина, таксифолина, катехина, эриодиктиола, геспертина, нарингенина.

В результате было обнаружено, что продукт конденсации таксифолина с глиоксиловой кислотой имеет самую высокую активность по улавливанию активных форм кислорода и продемонстрировало более низкую способность восстанавливать ионы металлов переменной валентности.

«Это свидетельствует о том, что продукт с меньшей вероятностью будет действовать как прооксидант и будет проявлять более высокую способность связывать ионы железа. Для организма это означает то, что совместное употребление продуктов питания и напитков, содержащих различные полифенолы и ионы металлов (например, ионы железа) оказывает различное влияние на абсорбцию и, соответственно, биодоступность обоих компонентов. Таким образом, одни полифенолы могут препятствовать сорбции металлов, и являться в некоторой степени энтеросорбентами при отравлении тяжелыми металлами, а другие наоборот могут использоваться для усиления сорбции необходимых микроэлементов, например при анемических состояниях», – поясняет один из авторов статьи, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН Виктория Шубина.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что конденсация флавоноидов с токсичными карбонильными соединениями приводит не только к утилизации последних, но и к формированию продуктов, проявляющих высокую антиоксидантную активность, и, возможно, способных улавливать дополнительные молекулы карбонильных соединений. В свою очередь, свойства исходных флавоноидов и продуктов, как и условия, в которых они проявляют максимальную антиоксидантную активность, могут отличаться. Таким образом, когда протекают данные реакции, изменяется состав и антиоксидантный профиль полифенольной фракции. Кроме того, биодоступность полифенолов и карбонильных соединений, участвующих в этих реакциях, а также определенных компонентов пищи, например, минералов (за счет металл-связывающих свойств продуктов) может быть изменена.

Источник: *Shubina V.S., Kozina V.I. and Shatalin Y.V. Comparison of Antioxidant Properties of a Conjugate of Taxifolin with Glyoxylic Acid and Selected Flavonoids // Antioxidants. 2021, 10(8), 1262.*

Корыстов Ю.Н., Быкова Н.Н.

Чёрный чай эффективнее зеленого в борьбе с окислительным стрессом в сосудах

Учёные поили крыс разными видами чая и пришли к выводу, что черный чай полностью предотвращает вызванный облучением окислительный стресс в аорте. Работа опубликована в *Biomedicine & Pharmacotherapy*.

Ученые Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН поставили точку в спорах о том, какой чай полезнее для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В эксперименте с крысами они показали, что черный чай в дозе, эквивалентной одной чашке чая обычной заварки, полно-

стью предотвращает окислительный стресс (ОС) в аорте после облучения. Исследование проводилось на грызунах, которым с помощью ионизирующей радиации создавали ОС в сосудах, провоцируя таким образом быструю инициацию атеросклероза.

Комментирует один из авторов исследования, заведующий лабораторией окислительного стресса ИТЭБ РАН Юрий Корыстов:

«Главным фактором инициации и прогрессии атеросклероза является увеличение образования активных форм кислорода (АФК) в сосудах. Значительный вклад в увеличение продукции АФК даёт рост концентрации ангиотензина II, продукта ангиотензин превращающего фермента (АПФ). Ранее нами было показано, что после воздействия ионизирующей радиации в радиотерапевтических дозах активность АПФ и производство АФК в аорте крыс увеличивается. Влияние чая на инициацию атеросклероза облучением не исследовалось. В нашей работе крысы поили чаем разной крепости заварки в разные сроки до облучения и регистрировали активность АПФ и образование АФК в аорте. Показано, что чай ингибировал инициированные облучением активацию АПФ и увеличение АФК в аорте.

Чёрный чай оказался эффективнее зелёного. Полное подавление окислительного стресса в аорте достигалось при на порядок меньшей дозе и в более ранний срок: при введении за 3 ч до облучения для чёрного и за 6 ч для зелёного чая. Показано, что меньшая эффективность зелёного чая объясняется тем, что в его составе содержится гораздо больше галлопроизводных катехина, которые сами вызывают ОС в аорте. Это приводит к уменьшению соотношения флавонолов, подавляющих ОС и галлопроизводных катехина, вызывающих ОС».

По мнению авторов исследования, практическим применением результатов работы может быть рекомендация использования чая для подавления окислительного стресса в сосудах, особенно при радиотерапии опухолей, когда облучаются также нормальные ткани. В продолжение этой работы ученые собираются исследовать влияние на окислительный стресс в аорте некоторых других флавоноидов чая и отыскать среди них оптимальное средство предотвращения ОС, с которым связывают развитие атеросклероза на начальной стадии.

Источник: *Korystova A.F., Kublik L.N., Samokhvalova T.V., Shaposhnikova V.V., Korystov Y.N.* Black tea is more effective than green tea in prevention of radiation-induced oxidative stress in the aorta of rats // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, 142, 112064.

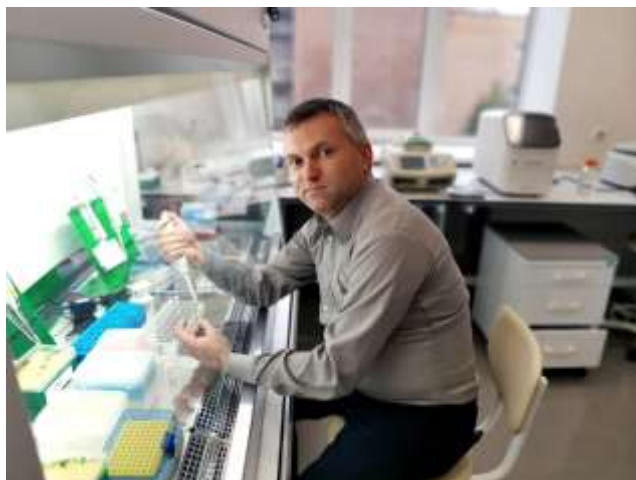


Ермаков А.М., Дюкина А.Р.

Ученые выявили механизм терапии опухолей аргонном

Коллектив ученых из ИТЭБ РАН показал, что низкотемпературная плазма убивает раковые клетки, не затрагивая при этом нормальные ткани окружения, и описал механизм его действия. Результаты пятилетней работы опубликованы в международном журнале *Int J Mol Sci*.

Терапия опухолей является одной из основных стратегий лечения человечества. В мире не только изучают, но уже внедряют в практику лечение раковых заболеваний с помощью низкотемпературной аргонной плазмы. В России в основном применяют плазменные скальпели, которые снижают риск метастазирования, из-за так называемого краевого эффекта, когда поток ионизированного газа убивает клетки вокруг.



*На фото: заведующий Лабораторией исследований генома ИТЭБ РАН,
к.б.н. Артём Ермаков*

«При одних и тех же режимах (экспериментально подобранных) можно убивать раковые клетки и при этом не влиять на нормальные, т.к. в раковых клетках сильнее развивается окислительный стресс, – рассказал Артём Ермаков. – Мы посмотрели различными методами механизм данного феномена по экспрессии комплекса генов, по развитию апоптоза и окислительного стресса. Рост и гибель клеток и показали, что раковые клетки быстрее гибнут, в них подавляются все жизненные процессы, отключается миграция метастазирования. Контрольные, стволовые клетки, оказались более устойчивыми, у них меньше развивался окислительный стресс».

Параллельно на бактериях обнаружены стрелизующие свойства холодной газовой плазмы, а также возможность активации регенераторного потенциала клеток и тканей, что может быть полезно для заживления ран.

Ученые создали экспериментальный прибор для доклинических исследований и терапии и в дальнейшем, на базе Пушкинской больницы, планируют лечение плохо заживающих ран и язв и онкологических заболеваний, в частности меланомы.

В зависимости от мощности подаваемой холодной газовой плазмы возможен широкий спектр ее биомедицинского применения. Применение газовой плазмы перспективно не только в онкологии, но и в омолаживании, через слушивание верхнего ороговевшего слоя кожи и активацию фибробластов. Аргон пожаро- и взрывобезопасный, что делает его перспективным в военной медицине, в том числе и в полевых условиях (заживление ран, борьба с кровотечениями).

Работа поддержана РФФИ (№ 20-33-70236) и Грантом Президента Российской Федерации (№ МК-138.2020.3).

Источник: *Ermakov A.M., Ermakova O.N., Afanasyeva V.A., Popov A.L.* Dose-Dependent Effects of Cold Atmospheric Argon Plasma on the Mesenchymal Stem and Osteosarcoma Cells In Vitro // *Int J Mol Sci.* 2021, 22(13):6797. doi: 10.3390/ijms22136797.

Белослудцева Н.В., Дюкина А.Р.

Уридин защищает сердце при острой ишемии и последующей реперфузии

Коллектив авторов из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института экспериментальной медицины применил уридин (пиримидиновый нуклеозид, компонент РНК) для защиты ткани миокарда крыс от ишемического и реперфузионного повреждения и выявил возможный механизм его защитного действия.

Результаты работы опубликованы в журнале *Scientific Reports*.

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении уже двух веков остаются основной причиной смерти в большинстве стран мира, поэтому поиск принципиально новых путей их предупреждения является одной из наиболее актуальных медицинских задач. В настоящее время во многих лабораториях мира установлено, что фармакологические активаторы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (миток-АТФ) обладают выраженным терапевтическим действием при патологиях, связанных с развитием окислительного стресса, таких как сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

Ранее учеными из Пушкино под руководством доктора биологических наук, профессора, заведующей Лабораторией митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, заслуженного деятеля науки РФ Галины Дмитриевны Мироновой



На фото: руководитель работы из ИТЭБ РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. митохондриального транспорта ИТЭБ РАН, з.д.н. РФ Миронова Галина Дмитриевна

обнаружен метаболический активатор калиевого канала митохондрий (миток-АТФ) – 5'-уридиндифосфат (УДФ) и показано, что его предшественник, проникающий в клетки – уридин, эффективно защищает ткани от окислительного стресса.

В развитии данного подхода исследователи провели серию экспериментов по изучению влияния уридина на ткань миокарда при нарушении кровотока: его прекращении – ишемии, и последующем резком восстановлении – реперфузии. Известно, что при восстановлении кровообращения в поврежденных тканях, поступающие

в большом количестве кислород и скопившиеся токсины (продукты перекисного окисления, кальций) могут в дальнейшем усилить повреждение миокарда.

«Работа проведена на двух экспериментальных моделях: острой ишемии и ишемии/реперфузии сердца, созданных у крыс. В обеих моделях лечение уридином предотвращало нарушения энергообеспечения клеток и активности антиоксидантной системы. Это приводило к уменьшению зоны некроза и восстановлению сердечного ритма. Для доказательства роли калиевого канала в кардиопротекторном действии уридина в работе был проведен ингибиторный анализ с использованием 5-гидроксидеканоата в качестве блокатора этого канала. Мы впервые показали, что внутривенно введенный уридин быстрее выводится из крови при гипоксии, чем при нормоксии, а уровень активатора калиевого канала – УДФ в миокарде после введения уридина существенно повышается. Это может усиливать работу калиевых каналов и способствовать активации внутриклеточных защитных механизмов при лечении сердечных патологий с помощью уридина», – сообщила один из авторов статьи, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН Наталья Белослудцева.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование уридина может быть потенциально эффективным подходом к лечению инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых патологий. Преимущество данного направления исследований в том, что предлагается использовать не синтетические активаторы миток-АТФ, что в последнее время широко используется за рубежом, а метаболический (натуральный) активатор, что, по мнению авторов, значительно перспективнее в плане его дальнейшего использования как лекарственного соединения.

Источник: Krylova I.B., Selina E.N., Bulion V.V., Rodionova O.M., Evdokimova N.R., Belosludtseva N.V., Shigaeva M.I. & Mironova G.D. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/reperfusion by activating the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // Sci Rep. 2021, 11, 16999.

Дубинин М., пресс-служба Российского научного фонда

Препарат против гепатита и ВИЧ улучшил состояние мышей с мышечной дистрофией

Противовирусный препарат алиспоривир может нормализовать состояние «энергетических станций» клеток – митохондрий – при миодистрофии Дюшенна. К такому выводу российские ученые пришли, проведя эксперимент на модельных мышах. Лекарство изначально применялось для лечения больных гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, но оказалось, что оно также способно улучшать обмен кальция в митохондриях – это может также благотворно влиять на состояние больных, страдающих мышечными патологиями. Результаты работы, поддержанной грантом РНФ, опубликованы в International Journal of Molecular Sciences и Biomedicines.



На фото: авторы работы Михаил Дубинин и Константин Белослудцев. Источник: Михаил Дубинин

Миодистрофия Дюшенна поражает одного из 3500–5000 новорожденных мальчиков и одну из 50 000 девочек. Эта болезнь вызвана мутациями гена белка дистрофина, расположенного на X-хромосоме – поскольку она у мужчин одна, сильный пол в данной ситуации оказался более уязвим. Дистрофин соединяет цитоскелет мышечной клетки с окружающей ее тканью – только так мышца может нормально работать. У больных миодистрофией Дюшенна он полностью или почти полностью отсутствует. Мышцы постепенно ослабевают, и к подростковому возрасту ребенок становится тяжелым инвалидом, прикованным к коляске и дыхательному аппарату. Рано или поздно патология также затрагивает сердце. При этом больные чаще всего умирают от дыхательной недостаточности в возрасте 20–25 лет.



Рисунок. Лабораторная мышь на макете верхней конечности человека.

Источник: Михаил Дубинин

становливают функции мышц, однако они не зарегистрированы в России и к тому же очень дороги: только годовой курс лечения стоит 53 миллиона рублей!» – рассказывает Константин Белослудцев, один из авторов статей, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН и профессор кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии Марийского государственного университета (Йошкар-Ола).

Биологи из Марийского государственного университета (Йошкар-Ола) и Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино) оценили альтернативный вариант терапии и опробовали ее на десяти мышцах со «сломаным» геном белка дистрофина. Препарат алиспоривир, который обладает противовирусным эффектом в отношении ВИЧ и гепатита С (также ведутся доклинические исследования по SARS-COV-2), воздействует на митохондрии («энергетические станции») мышечных клеток. Митохондрии также служат хранилищем для лишних ионов кальция: при сокращении мышц последние работают в цитоплазме клетки, а в покое возвращаются в «энергетические станции». Однако миодистрофия Дюшенна меняет их режим работы: особые белковые поры в мембранах более не способны удерживать кальций внутри митохондрий, а у самой органеллы нарушается дыхание и генерация энергии, и она прекращает нормальное функционирование. В итоге избыток ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток запускает процессы деградации и некроза, а без дыхания мышечные волокна не получают необходимой энергии. Алиспоривир специфически подавляет образование пор в мембране митохондрий, благодаря чему эти органеллы продолжают поддерживать нормальный уровень кальция в мышечном волокне и нормально функционировать.

В течение месяца авторы проводили эксперименты на четырех группах мышей: животные с миодистрофией без лечения и на ежедневных инъекциях препарата, здоровые без терапии и с ней. Оказалось, что введение препарата больным грызунам в полтора-два раза снизило интенсивность воспалительного процесса. Воспаление возникает из-за того, что при миодистрофии Дю-

«На данный момент наиболее распространенным вариантом терапии этой патологии является применение глюкокортикоидов, в частности преднизона и дефлазакорта, которые помогают подавить воспалительные процессы в мышцах. Но такая терапия часто сопровождается значительными побочными эффектами, а также нарушением работы генов, участвующих в регенерации мышц, что приводит к хронической миопатии. Есть препараты, которые действительно улучшают состояние больных и почти вос-

шенна мышцы не только слабеют, но и гибнут, что заставляет реагировать иммунную систему. По предположению ученых, это позволяет говорить о том, что разрушение мышц замедлилось. Кроме того, лечение приблизило состояние митохондрий и структуру мышечных клеток к обычной, обмен кальция в «энергетических станциях» также нормализовался.

Важно, что ученые наблюдали улучшение мышечной силы и выносливости животных. Больные мышцы, получавшие инъекции алиспоривира, были способны висеть на горизонтальной струне, цепляясь за нее передними лапами, дольше, чем их сородичи без лечения.

«В краткосрочной перспективе такой подход может быть действительно полезным. Тем не менее, мы отметили, что алиспоривир несколько подавляет процесс образования новых митохондрий в мышечных волокнах, что важно для роста мышц, а также модифицирует сердечный ритм. Так что в долгосрочной перспективе такое лечение может быть не слишком правильным. Но у нас уже есть предположения, как устранить эти негативные эффекты – в дальнейшем мы хотим это проверить. Если наша гипотеза верна, то можно будет говорить о том, что найден действенный способ поддерживающей терапии больных миодистрофией Дюшенна, не имеющий значительных побочных эффектов, в отличие от существующих подходов. Надеюсь, однажды эта разработка поможет улучшить качество жизни таких пациентов», – подводит итог Михаил Дубинин, руководитель проекта по гранту РФФИ, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии Марийского государственного университета (Йошкар-Ола).

Галзитская О.В., Быкова Н.Н.

Амилоидогенные пептиды могут стать основой для новых антибиотиков

Ученые ИТЭБ РАН синтезировали молекулы, способные уничтожить супербактерию – *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты опубликованы в *Int. J. Mol. Sci.* и *Frontiers in Molecular Biosciences*.

В настоящее время все больше ученых обращают внимание на проблему распространения бактерий, устойчивых к антибиотикам. На роль альтернативного средства борьбы с инфекциями, вызванными такими «суперпатогенами», рассматривают антимикробные пептиды – молекулы, состоящие из нескольких аминокислотных остатков. Их продуцируют разные организмы превентивно либо в ответ на инфекцию для защиты от патогенов, или синтезируют ученые в лаборатории. Известно, что устойчивость бактерий к таким соединениям развивается медленнее по сравнению с традиционными антибиотиками. К таким «неубиваемым» микробам относится и *Pseudomonas aeruginosa* – синегнойная палочка. Группа исследователей из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Ин-

ститута белка РАН и ряда других академических институтов синтезировала амилоидогенные пептиды, которые могут проявлять антимикробную активность, и предложила описание возможного механизма их действия на устойчивые к антибиотикам бактерии, в частности, синегнойную палочку. По мнению авторов статьи, полученные результаты могут лечь в основу стратегии по разработке антибактериальных препаратов нового типа.



На фото: авторы статьи - сотрудники ИБ РАН и ИТЭБ РАН Сергей Гришин, Станислав Курпе, д.ф.-м.н. Оксана Галзичская. Фото пресс-службы ИТЭБ РАН

В своем исследовании ученые основывались на гипотезе о направленном взаимодействии амилоидогенного пептида и белка-мишени *Pseudomonas aeruginosa*, имеющего высокую устойчивость к антибиотикам. Для эксперимента были синтезированы пептиды из последовательности рибосомного белка S1 *P. aeruginosa*, которые проверили исследовательские группы трех научных институтов.

«В итоге среди четырех синтезированных пептидов был выбран пептид, обладающий самыми значительными антимикробными эффектами. Механизм его действия будем проверять в дальнейшем. В продолжении гипотезы о направленной коагрегации мы предложили возможную модель антимикробного действия амилоидогенных пептидов. Она объясняет антимикробные эффекты через специфическое взаимодействие пептида и белка-мишени *in vivo*, что в результате приводит к нарушению биологической функции бактериального рибосомного белка S1», – комментирует руководитель проекта Оксана Валерияновна Галзичская, ведущий научный сотрудник Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и заведующая Лабораторией биоинформатических и протеомных исследований ИБ РАН.

В перспективе на основе синтезированных молекул возможно создание более эффективных лекарств для борьбы с возбудителями опасных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке РФФ.

Источник:

1. *Galzitskaya O.V.* Exploring Amyloidogenicity of Peptides From Ribosomal S1 Protein to Develop Novel AMPs // *Front. Mol. Biosci.* 2021.

2. *Grishin S.Y., Domnin P.A., Kravchenko S.V., Azev V.N., Mustaeva L.G., Gorbunova E.Y., Kobyakova M.I., Surin A.K., Makarova M.A., Kurpe S.R., Fadeev R.S., Vasilchenko A.S., Firstova V.V., Ermolaeva S.A., Galzitskaya O.V.* Is It Possible to Create Antimicrobial Peptides Based on the Amyloidogenic Sequence of Ribosomal S1 Protein of *P. aeruginosa*? // *Int J Mol Sci.* 2021, 10;22(18):9776.

Белослудцев К.Н., Дюкина А.Р.

Ученые предложили новый препарат для лечения сахарного диабета и его осложнений

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Марийского государственного университета применили алиспоривир (Debio-025) для защиты молекулярных компонентов клеток сердца и мышц от окислительного повреждения при сахарном диабете 2 типа и выявил возможный механизм его антидиабетического действия у мышей. В настоящее время данный препарат проходит вторую фазу клинических испытаний как средство для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты работы опубликованы в журналах *International Journal of Molecular Sciences* и *Biology*.



Сахарный диабет является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного общества и входит в четверку неинфекционных заболеваний, ежегодно уносящих жизни людей во всем мире. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ, включая энергетический, что обусловлено повреждением главных энергетических станций клеток –

митохондрий, в ряде жизненно важных внутренних органов и тканей организма. Нарушение работы сердца (диабетическая кардиомиопатия) всё чаще признается одним из наиболее опасных осложнений данного заболевания.

Группа ученых из Пущино под руководством Константина Белослудцева, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН и профессора МарГУ, ранее выявила специфические особенности митохондрий в клетках миокарда и скелетной му-

скулатуры при развитии сахарного диабета 2 типа. Исследователями было выдвинуто предположение, что предупреждение нарушений этих органелл в клетке с помощью высокоизбирательных фармакологических агентов можно использовать в качестве стратегии для борьбы с диабетом и его осложнениями.

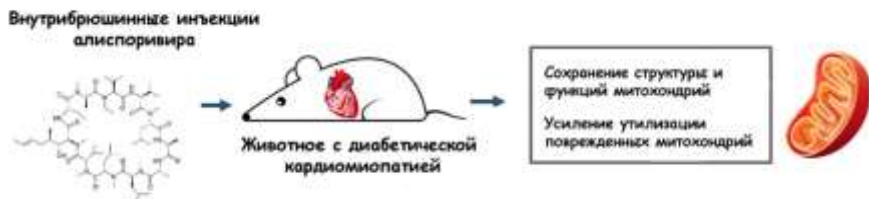


Рисунок. Алиспоривир направленно воздействует на митохондрии и может быть использован в составе комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений

Ученые провели серию экспериментов по изучению влияния митохондриально-направленного агента алиспоривира на развитие сахарного диабета 2-го типа у животных, вызванного длительной диетой с высоким содержанием жиров. Внимание было сосредоточено на одном из самых уязвимых органов при диабете – сердце и наиболее крупной инсулин-зависимой ткани организма – скелетной мускулатуре.

«Алиспоривир представляет собой высокоактивное селективное соединение с широким диапазоном терапевтического действия при различных патологиях. Наши результаты показали, что он направленно воздействует на белок-мишень внутри митохондрий (циклофилин D) и предупреждает развитие аномалий их ультраструктуры и функционирования, вызванных диабетом. Применение данного препарата усиливает процесс деградации поврежденных митохондрий (митофагию), предотвращает перекисное окисление биомембран, а также увеличивает скорость утилизации глюкозы из крови у мышей с диабетом. Кроме того, животные, получавшие алиспоривир, демонстрируют тенденцию к восстановлению частоты сердечных сокращений. Это говорит о том, что алиспоривир действует как агент метаболического репрограммирования, нацеленный на митохондрии и способный ослаблять окислительное повреждение сердечной и мышечной ткани у мышей с диабетом», – прокомментировал работу Константин Белослудцев.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что алиспоривир может быть использован в составе комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений. Его кардиопротекторное действие при диабете может быть обусловлено предотвращением развития дисфункции митохондрий и сопутствующего окислительного стресса в ткани миокарда.

Работа поддержана грантом РФФ (№ 20-15-00120).

Источники:

1. *Belosludtsev K.N., Starinets V.S., Talanov E.Y., Mikheeva I.B., Dubinin M.V., Belosludtseva N.V.* Alisporivir Treatment Alleviates Mitochondrial Dysfunction in the Skeletal Muscles of C57BL/6N^{Cr} Mice with High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus // *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9524.

2. *Belosludtseva N.V., Starinets V.S., Mikheeva I.B., Serov D.A., Astashev M.E., Belosludtsev M.N., Dubinin M.V., Belosludtsev K.N.* Effect of the MPT Pore Inhibitor Alisporivir on the Development of Mitochondrial Dysfunction in the Heart Tissue of Diabetic Mice // *Biology.* 2021, 10, 839.

Архипов В.Ю., Дюкина А.Р.

Птицы. Календарь для детей

Пушкинский ученый, орнитолог-биоакустик Владимир Архипов, совместно с коллегами художниками-анималистами создали прекрасный, красивый, «поющий» календарь 2022 года «Птицы» для детей, с замечательными иллюстрациями.

Владимир Архипов, старший научный сотрудник ИТЭБ РАН, уже много лет занимается биоакустикой, птицами и их голосами и является одним из немногих в России обладателем фонотеки лично записанных голосов птиц. Издательство «Аванта» предложило идею подарочного издания с красочными иллюстрациями и с живым пением птиц.



«В календаре много интересной информации, ежедневно можно смотреть, что происходит в природе, а на каждой странице представлено стихотворение наших классиков: Блока, Некрасова, Есенина, связанное с птицами. Иллюстрации подготовлены и подобраны современными художниками-анималистами (растения, цветы, птицы). Основной период записи голосов птиц – это весна, когда проявляется наибольшая гамма звуков и разнообразие песен. Например, соловей, поющий в календаре, записан на Пушкинском ФИАНе во время локдауна весной 2020 г. Представлены голоса 16 знакомых птиц обитающих по всей России (зарянки, синички, соловьи, рябчики), но большинство записей сделаны в средней части России», – рассказал Владимир Архипов.

Научный редактор календаря, сам Владимир, подобрал и уточнял по дням и месяцам события в природе связанные с птицами – День синички, День кукушки, когда прилетают и улетают некоторые виды птиц. Календарь рекомендован научными учреждениями – ИТЭБ РАН и Зоологическим музеем МГУ.

Календарь интересен детям, поскольку красочен и интерактивен, через QR-код можно сразу послушать певца с картинки. Послушав голоса птиц с детьми, можно будет на лесной прогулке или в парке «узнавать» певцов.

В дальнейшем Владимир планирует собрать энциклопедию звуков природы России, куда войдет коллекция звуков птиц и зверей и написать про каждый вид небольшой очерк.

Слушайте, любуйтесь и наслаждайтесь! Они рядом с нами. Они умеют петь и вызывать радостное настроение!

Владимир и сам пишет очерки о птицах некоторые его рассказы вошли в сборник писателей-натуралистов.

Уланова А.Д., Дюкина А.Р.

Ученые выявили новый механизм поддержания структуры мышц при действии опорного стимула даже в условиях имитируемой невесомости

Ученые из Института медико-биологических проблем РАН и Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН исследовали изменения молекулярной организации скелетных мышц в условиях имитируемой невесомости с помощью подошвенной стимуляции. Такая стимуляция была предложена еще в 70-е годы XX века выдающимся российским физиологом профессором И.Б. Козловской, разработавшей теорию опорной афферентации, но молекулярно-биологические эффекты этого воздействия стали изучаться российскими учеными только в последние годы. Эти исследования перспективны для создания методов немедикаментозной восстановительной медицины. Результаты одного из недавних исследований только что опубликованы в FASEB journal.

Проблема изучения изменений в различных органах и системах животных и человека в отсутствии гравитации является актуальной, несмотря на то, что полеты в космос совершаются уже более 60 лет. Известно, что в условиях невесомости происходит атрофия скелетных мышц, поэтому космонавтам жизненно необходимы тренировки в условиях полета. Интересным является тот факт, что разные мышцы подвержены атрофии в разной степени. Наиболее сильно страдают так называемые «медленные» мышцы, к которым относятся глубокие мышцы спины, поддерживающие вертикальное положение человека, а также камбаловидная мышца голени.

Камбаловидная мышца является гравитационно-зависимой, т.е., эта мышца не работает в отсутствие опоры. Именно поэтому эта мышца является наиболее интересной и удобной для моделирования и изучения атрофических процессов в мышцах при действии микрогравитации, т.е., в условиях отсутствия опоры.

Коллективы авторов из ГНЦ РФ – ИМБП РАН и ИТЭБ РАН давно занимаются изучением изменений в мышцах при моделировании гравитационной разгрузки. Ученые из ГНЦ РФ – ИМБП РАН использовали модель вывешивания по методу Ильина-Новикова: крыс подвешивали за хвост к потолку клетки таким образом, чтобы они могли свободно перемещаться по клетке на передних лапах, но задние лапы не касались пола. В течение 7 суток происходила

значительная атрофия камбаловидной мышцы задних конечностей животных. Атрофия проявлялась как на физиологическом уровне (в снижении силы, работоспособности, пассивной жесткости мышцы, уменьшении площади поперечного сечения мышечных волокон), так и на молекулярном (наблюдалось увеличение доли «быстрых» волокон, снижалась интенсивность синтеза белка, уменьшался объем митохондрий, происходила активация кальпаиновой системы, приводящая к разрушению гигантских белков титина и небулина, образующих «каркас» саркомера).



*На фото: авторы работы из ИТЭБ РАН
д.б.н. И.М. Вихлянцев и А.Д. Уланова.
Фото пресс-службы ИТЭБ РАН*

«В представленном исследовании мы с коллегами из ИТЭБ РАН попытались проанализировать эффекты активации опорной афферентации методом имитации ходьбы – подошвенной механической стимуляции на фоне опорной разгрузки. Известно, что один из важных факторов, обуславливающих изменения цитоскелетных белков в условиях безопорности – это активация кальций-зависимых протеаз кальпаинов. Их содержание в мышцах весьма значительно, а мышечные цитоскелетные белки, в первую очередь титин и небулин подвержены распаду под их действием. Как мы показали, такой распад при вывешивании крыс приводит к глубокому снижению мышечной жесткости, тонуса. Следовательно, для предотвращения атрофических процессов в мышцах при микрогравитации нужно применить ингибирование кальпаинов. Одним из ингибиторов кальпаинов является оксид азота-II (NO), и раньше мы показали, что увеличение его выработки действительно предотвращает мышечную атрофию. А недавно учеными ИТЭБ РАН было установлено, что оксид азота также способствует экспрессии титина в условиях безопорности.

В этой работе мы использовали четыре группы животных: контроль, группа вывешивания, группа вывешивания с подошвенной механической стимуляцией, группа вывешивания с подошвенной механической стимуляцией и инъекциями L-Name. L-NAME ингибирует NO-синтазу, катализирующую синтез эндогенного оксида азота (II). Таким образом, мы предположили, что подошвенная стимуляция, будет способствовать выработке оксида азота и, тем самым, способствовать предотвращению атрофии», – рассказали соавторы статьи, младший научный сотрудник Лаборатории структуры и функций мышечных белков ИТЭБ РАН Анна Уланова и заведующий лабораторией миологии ГНЦ РФ ИМБП РАН профессор Борис Стивович Шенкман.

«В группе вывешивания, как и ожидалось, мы с коллегами получили все признаки атрофии: уменьшение массы мышцы, площади поперечного сечения волокон, увеличение доли „быстрых“ изоформ миозина, деградацию гигантских саркомерных белков. При этом физиологические исследования выявили уменьшение силы и пассивной жесткости камбаловидной мышцы при вывешивании, тогда как при подошвенно-механической стимуляции вышеуказанные параметры соответствовали контрольным значениям, т.е. восстанавливался тонус мышцы. Также было обнаружено, что подошвенная механическая стимуляция предотвращала уменьшение содержания ряда мышечных белков, т.е., мы предотвратили развитие атрофии в этой мышце. Однако все эти положительные изменения не происходили, если под действием ингибитора NO-синтазы уровень оксида азота оказывался очень низким. Таким образом мы показали, что мышечная активность, запущенная подошвенной стимуляцией, позволяет предотвратить атрофические эффекты микрогравитации при участии NO-зависимых механизмов», – дополнили соавторы.

Таким образом, ученые показали, что подошвенная механическая стимуляция может предотвращать атрофию мышц в условиях микрогравитации и это действие является NO-опосредованным. Не исключено, что NO-зависимые механизмы играют важную роль в поддержании нормальной молекулярной структуры опорных мышц при нормальном стоянии и ходьбе. Важно отметить, что результаты этого исследования могут использоваться не только для разработки протоколов реабилитации космонавтов после космических полетов, но и в восстановительном лечении при инсультах, различных миодистрофиях и других неврологических заболеваниях.

Работа поддержана государственным заданием ГНЦ РФ ИМБП РАН.

Источник: *Tyganov S.A., Mochalova E.P., Melnikov I.Y., Vikhlyantsev I.M., Ulanova A.D., Sharlo K.A., Mirzoev T.M., Shenkman B.S.* NOS-dependent effects of plantar mechanical stimulation on mechanical characteristics and cytoskeletal proteins in rat soleus muscle during hindlimb suspension // The FASEB journal. 2021.

Асланиди К.Б.

Сотрудники ИТЭБ РАН выявили новые характеристические биологические постоянные

Сотрудниками ИТЭБ РАН в результате многолетней работы показано, что большинство живых организмов, обладающих нервной системой, включая беспозвоночных, гибернантов и даже человека, стремится к температуре 27 °С, а диапазон их жизнедеятельности простирается от 6,5 °С до 43 °С. Полученные характеристические биологические постоянные позволяют, в частности, создавать и поддерживать гипометаболические состояния после тяжёлых хирургических операций, а также в длительных космических полётах.

Результаты работы опубликованы в журнале Cell & Bio science.



На фото: авторы работы д.ф.-м.н. проф. Дмитрий Петрович Харакоз и д.б.н. Константин Борисович Асланиди. Фотографии предоставлены Асланиди К.Б.

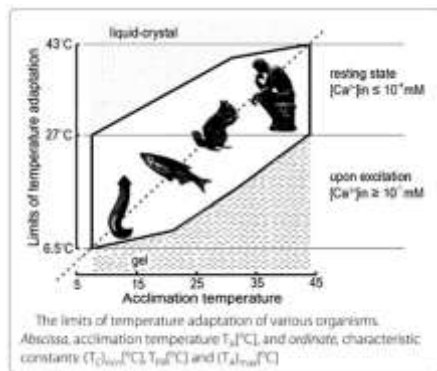
Более 20 лет назад началась совместная деятельность сотрудников Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН Дмитрия Петровича Харакоза и Константина Борисовича Асланиди. Д.П. Харакозом была высказана гипотеза о возможной физиологической роли фазового перехода «жидкое-твёрдое» в биологических мембранах, а К.Б. Асланиди была предложена схема экспериментальной проверки этой гипотезы.

В результате многолетней работы были, которые определяют пределы температурной адаптации для большинства организмов, обладающих нервной системой, включая беспозвоночных, гибернантов и даже человека.

Д.П. Харакоз скончался в 2012 году, а результаты этой работы были опубликованы в апрельском номере журнала Cell&Bioscience.

На рисунке представлена температурная адаптация различных организмов. Абсцисса – температура акклиматизации T_A [°C], ордината – характеристические биологические постоянные (TC)min [°C], TPR [°C] и (TA)max [°C]

Полученные характеристические биологические постоянные (6,5 °C, 27 °C, 43 °C) позволяют, в частности, создавать и поддерживать гипометаболические состояния после тяжёлых хирургических операций, а также в длительных космических полётах.



В работе выявлены следующие общебиологические закономерности:

- Диапазон температур фазового перехода липид-белковой композиции пресинаптической мембраны при $[Ca^{+2}] > 10-1 \text{ mM}$ простирается от $6,5 \text{ }^\circ\text{C}$ до $27 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Диапазон температур фазового перехода липид-белковой композиции пресинаптической мембраны при $[Ca^{+2}] < 10-4 \text{ mM}$ простирается от $27 \text{ }^\circ\text{C}$ до $43 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Увеличению концентрации Ca^{+2} в 1000 раз соответствует уменьшение температуры фазового перехода самых тугоплавких липид-белковой композиций пресинаптической мембраны на $15 \text{ }^\circ\text{C}$, а самых легкоплавких композиций – на $20 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Отношение диапазонов предельных температур $TTR - (TC)_{\min}/(TH)_{\max} - TTR = 1,3$ определяется температурами фазовых переходов липид – белковых композиций синаптических мембран при возбуждении и в состоянии покоя.

Источник: *Aslanidi K.B., Kharakoz D.P.* Limits of temperature adaptation and thermopreferendum // *Cell Biosci.* 2021 Apr 6;11(1):69. doi: 10.1186/s13578-021-00574-9.

Акатов В.С., Быкова Н.Н.

**ИТЭБ РАН вошёл в консорциум
«Медико-биологический кластер Республики Марий Эл»**



Объединение будет создано на базе Марийского государственного университета. В декабре подписано соглашение, юридически закрепляющее партнерство института и вуза в развитии новых научных и образовательных проектов. «Это будет выгодная кооперация для обеих сторон», – отметил д.ф.-м.н., проф. Владимир Акатов.

История сотрудничества Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Марийского государственного университета началась еще в середине «нулевых». Тогда в институте сформировалась своего рода диаспора учёных, которые были выпускниками МарГУ – вуза с традиционно сильным биологическим и медицинским образованием.

«ИТЭБ РАН стал для молодых специалистов замечательной площадкой для реализации своих талантов в науке. Многие из вчерашних выпускников добились больших успехов в профессии во многом благодаря Институту. Вуз не теряет с ними связи: предлагает совместные образовательные

и научно-исследовательские программы в области естественных наук и медицины, привлекает лучших студентов и аспирантов к реализации общих проектов. Это приносит свои плоды: увеличивается количество статей в рейтинговых научных журналах, растёт финансирование научных программ, растёт престиж биологической науки среди молодёжи МарГУ», – отмечает Михаил Дубинин, доцент кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии МарГУ, координатор и участник нескольких совместных проектов с ИТЭБ РАН.



*На фото: Зам. директора по науке ИТЭБ РАН, д.ф.-м.н.,
проф. Владимир Семенович Акатов*

Уходящий 2021 год оказался особенно успешным для организаций в области научного сотрудничества. ИТЭБ РАН и МарГУ вели ряд совместных работ по исследованию патогенеза и поиску новых путей коррекции сахарного диабета и миодистрофии Дюшена. В этих проектах был проведен отбор новых высокоэффективных таргетных фармакологических соединений, улучшающих функционирование митохондрий (энергетических станций клеток) и снижающих негативные симптомы данных патологий. Результаты опубликованы в высокорейтинговых международных журналах. На 2022 год запланировано продолжение работ по этим проектам.

Не менее активно развивается сотрудничество по линии образования. Ежегодно несколько студентов МарГУ отправляются на дипломные практики и научные стажировки в ИТЭБ РАН, а самые целеустремленные поступают в аспирантуру института и остаются работать в его лабораториях в качестве научных сотрудников.

И вот теперь отношения института и университета получили юридическое оформление. Этому предшествовало вхождение МарГУ в число 106 победителей престижного конкурса «Приоритет 2030», который проводился в 2021 году Министерством науки и высшего образования РФ среди всех вузов России. Одним из пунктов представленной на конкурс программы развития вуза было создание консорциума «Медико-биологический кластер Республики Марий Эл». Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН получил приглашение присоединиться к этому проекту и соответственно подписал соглашение о сотрудничестве. Цель кооперации – повышение качества высшего медико-биологического образования, увеличение эффективности научных исследований и прикладных разработок, создание единой научно-образовательной среды и адресной поддержки прорывных исследований.

К настоящему времени ИТЭБ РАН и МарГУ разработали дорожную карту сотрудничества, которая будет ежегодно обновляться. В ней, помимо проведения совместных научных исследований, прописано чтение лекций ведущими учеными – сотрудниками Института в стенах МарГУ, стажировки сотрудников вуза в ИТЭБ РАН, участие представителей обеих сторон в конференциях на базе организаций, а также написание совместных грантов.

«Все это поможет институту существенно увеличить ежегодный приток молодых кадров из университета, в том числе студентов-медиков, а вузу даст возможность реализации новых научных знаний в учебных программах, толчок в развитии науки и формировании новых научно-образовательных направлений», – поясняет ведущий научный сотрудник Лаборатории митохондриального транспорта ИТЭБ РАН и профессор МарГУ Константин Белослудцев.

Комментируя подписание соглашения, Владимир Акатов подчеркнул, что кооперация станет полезной для обеих сторон:

«Для Института сотрудничество с образовательным учреждением открывает перспективу для привлечения к работе молодых кадров – самых одаренных, увлеченных наукой выпускников. Для вуза партнерство с институтом интересно предоставлением определенных возможностей в части науки, оборудования, генерации научных тем и в целом опытом работы в области биофизики. Это, безусловно, взаимовыгодная кооперация. Кроме того, помимо сформировавшихся научных и образовательных контактов, мы намерены развивать и совместную опытно-внедренческую деятельность. Марийский госуниверситет имеет хорошие связи с производством, с региональными структурами. Создание консорциума, в который, кстати, вошел также Институт нефтехимии и катализа РАН из Уфы, ряд медицинских организаций, станет хорошим стимулом к расширению сотрудничества по всем ключевым направлениям».

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| <i>Бабурина Ю., Дюкина А.Р.</i> Пушинские ученые предложили использовать мелатонин в терапии опухолевых заболеваний | 3 |
| <i>Панчелюга В.А., Быкова Н.Н.</i> Учёные нашли универсальный спектр периодов в флуктуациях температуры тела млекопитающих и птиц | 5 |
| <i>Миронова Г.Д.</i> Новый метод восстановления памяти при нейродегенеративных заболеваниях | 7 |
| <i>Галзитская О.В., Быкова Н.Н.</i> Не двойная спираль, а лестница! Ученые исправили модель фибриллярного актина | 8 |
| <i>Шляпников Ю.М., Быкова Н.Н.</i> Учёные создали «щит» из фтора для биочипов | 11 |
| <i>Панчелюга В.А., Дюкина А.Р.</i> Ученые обнаружили корреляцию скорости радиоактивного распада внутри замкнутой периодической структуры с космической погодой..... | 12 |
| <i>Бобылев А.Г., Дюкина А.Р.</i> Ученые исследовали структуру мышечного белка при формировании амилоидных агрегатов | 14 |
| <i>Антонова О.Ю., Быкова Н.Н.</i> Ученые создали аналог натуральной матрицы для роста нервных окончаний | 17 |
| <i>Шляпников Ю.М., Быкова Н.Н.</i> Ученые предложили новый подход для диагностики урологических онкозаболеваний по анализу мочи | 19 |
| <i>Кокоз Ю.М., Быкова Н.Н.</i> Учёные ИТЭБ РАН исследовали механизм влияния протеинкиназы С на работу миокарда | 21 |
| <i>Михеева И.Б., Дюкина А.Р.</i> Пушинские ученые исследовали влияние космического полета на мозг мышей..... | 23 |
| <i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> Пушинские ученые выявили новый механизм взаимодействия бактериофагов с полиэлектролитами | 25 |
| <i>Некрасов П.В., Переязова Т.А.</i> Российские ученые изучают пользу и вред от газа с неприятным запахом | 27 |
| <i>Бобылев А.Г., Быкова Н.Н.</i> Ученые нашли причину гибели клеток при отложении амилоидов | 29 |
| <i>Шаталин Ю.В., Быкова Н.Н.</i> Учёные создали флуорофор, высвечивающий вирусы | 31 |
| <i>Зенченко Т.А., Быкова Н.Н.</i> Влияние Солнца на здоровье людей посчитают на малых отрезках времени | 33 |
| <i>Дынник В.В., Дюкина А.Р.</i> Ученые из Пушино дополнили представления о механизмах регуляции сигнальных систем клеток жировой ткани при патогенезе сахарного диабета..... | 38 |
| <i>Фахранурова Л.И., Быкова Н.Н.</i> Ученые сыграли миноры РНК | 41 |
| <i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> Ученые обнаружили дрейф полимеров в слоях микрокапсул. Новый взгляд на «старую» капсулу..... | 44 |
| <i>Кутышненко В.П., Дюкина А.Р.</i> Эндолизины бактериофагов как антибактериальные агенты | 45 |

| | |
|---|----|
| <i>Тирас Х.П., Быкова Н.Н.</i> Учёные доказали связь цвета и состояния живого организма | 48 |
| <i>Першина Е.В.</i> Молодой ученый из Пущино будет исследовать пути подавления нейродегенерации в головном мозге при поддержке Российского научного фонда | 50 |
| <i>Цееб В.Э., Быкова Н.Н.</i> Российские ученые изучают ультралокальные термодинамические процессы в живой клетке | 52 |
| <i>Круглов А.Г., Быкова Н.Н.</i> Ученые нашли пять стабильных состояний Ca^{2+} -зависимой поры митохондрий | 54 |
| <i>Антонова О.Ю., Быкова Н.Н.</i> Ученые случайно создали органоиды мозга на скаффолдах для скрининга лекарств | 56 |
| <i>Шубина В.С., Быкова Н.Н.</i> Будет ли польза от продуктов с токсичным соусом | 58 |
| <i>Корыстов Ю.Н., Быкова Н.Н.</i> Чёрный чай эффективнее зеленого в борьбе с окислительным стрессом в сосудах | 60 |
| <i>Ермаков А.М., Дюкина А.Р.</i> Ученые выявили механизм терапии опухолей аргоном | 62 |
| <i>Белослудцева Н.В., Дюкина А.Р.</i> Уридин защищает сердце при острой ишемии и последующей реперфузии | 63 |
| <i>Дубинин М., пресс-служба Российского научного фонда.</i> Препарат против гепатита и ВИЧ улучшил состояние мышечной дистрофией | 65 |
| <i>Галзитская О.В., Быкова Н.Н.</i> Амилоидогенные пептиды могут стать основой для новых антибиотиков | 67 |
| <i>Белослудцев К.Н., Дюкина А.Р.</i> Ученые предложили новый препарат для лечения сахарного диабета и его осложнений | 69 |
| <i>Архипов В.Ю., Дюкина А.Р.</i> Птицы. Календарь для детей | 70 |
| <i>Уланова А.Д., Дюкина А.Р.</i> Ученые выявили новый механизм поддержания структуры мышц при действии опорного стимула даже в условиях имитируемой невесомости | 71 |
| <i>Асланиди К.Б.</i> Сотрудники ИТЭБ РАН выявили новые характеристические биологические постоянные | 74 |
| <i>Акатов В.С., Быкова Н.Н.</i> ИТЭБ РАН вошёл в консорциум «Медико-биологический кластер Республики Марий Эл» | 76 |

