

Наименование института: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт молекулярной генетики Российской академии наук  
(ИМГ РАН)**

**Отчет по основной референтной группе 10 Физико-химическая, молекулярная и  
клеточная биология, биотехнологии**

Дата формирования отчета: **22.05.2017**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Инфраструктура научной организации**

#### **1. Профиль деятельности согласно перечню, утвержденному протоколом заседания Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности науч- ных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструк- торские и технологические работы гражданского назначения от 19 января 2016 г. № ДЛ-2/14пр**

«Генерация знаний». Организация преимущественно ориентирована на получение новых знаний. Характеризуется высоким уровнем публикационной активности, в т.ч. в ведущих мировых журналах. Исследования и разработки, связанные с получением прикладных результатов и их практическим применением, занимают незначительную часть, что отражается в относительно невысоких показателях по созданию РИД и небольших объемах доходов от оказания научно-технических услуг. (1)

#### **2. Информация о структурных подразделениях научной организации**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук

Отдел молекулярной генетики клетки:

Лаборатория биохимической генетики животных. Исследование регуляции экспрессии генов на модельном объекте - дрозофиле.

Лаборатория геномной изменчивости. Исследование генов *Drosophila melanogaster*, влияющих на продолжительность жизни, и анализе молекулярных основ их воздействия на этот признак.

Лаборатория анализа регуляции генов. Исследование регуляции работы генов в зависимости от архитектуры хромосом в ядре. Изучение механизмов, определяющих хромосомную архитектуру.

Лаборатория молекулярной генетики микроорганизмов. Сравнительные исследования структуры и каталитических свойств РНК-полимераз различных бактерий, в том числе, экстремофилов; изучение механизмов инициации синтеза РНК с участием главной и альтернативных сигма-субъединиц РНК-полимеразы; исследование влияния поврежденных



в ДНК на процессы транскрипции и репликации; изучение взаимосвязи процессов транскрипции, репарации и репликации ДНК; получение аптамеров к РНК-полимеразе и факторам транскрипции.

Сектор хранения и анализа микроорганизмов. Изучение горизонтального переноса генов у бактерий - молекулярно-генетической структуры и механизмов транспозиции бактериальных транспозонов устойчивости к ртути; изучение генов устойчивости к антибиотикам и тяжелым металлам древних бактерий и различных типов мобильных элементов, участвующих в их горизонтальном переносе; изучение структуры и эволюции плазмид и их роли в адаптации бактерий к различным условиям обитания.

Отдел молекулярных основ генетики человека. Основные направления исследований: структурно-функциональная геномика; медицинская геномика; этническая (популяционная) геномика:

Лаборатория молекулярной генетики человека. Этническая геномика народов России и сопредельных стран. Анализ транскриптома клеток различных тканей в норме, при ишемии и фармакологических воздействиях. Молекулярно-генетические основы различий в реакции онкобольных на химиотерапию препаратами платины.

Лаборатория молекулярной генетики наследственных заболеваний. Изучение молекулярных механизмов развития моногенных и мультифакториальных заболеваний человека, в первую очередь - неврологических (хорея Гентингтона, торсионная дистония, болезнь Вильсона-Коновалова, спинально-мозжечковые атаксии, болезнь Паркинсона, острый инсульт) и на изучение механизмов действия коротких регуляторных пептидов и создаваемых на их основе лекарственных препаратов.

Отдел молекулярно-генетических основ биотехнологии и белковой инженерии. Основным направлением исследований является изучение фундаментальных механизмов функционирования биологических систем (от индивидуальных молекул до мультимолекулярных комплексов), имеющих выраженное прикладное значение:

Лаборатория белковой инженерии. Структурно-функциональная организация белковых молекул: протеализины – предшественники и сопутствующие белки; предшественники нейротрофинов и их функции; углевод-связывающие модули, организация и стратегия комбинирования. Новые векторные системы: сравнительная количественная оценка эффективности функционирования различных векторных систем;

вирусные протеиназы – взаимодействие с клетками и разработка искусственных токсинов;

Маркеры и модели для анализа патологических состояний: пропротеинконвертазы в опухолях человека. Danio rerio как модельная система для анализа биологически активных противоопухолевых соединений.

Лаборатория регуляции экспрессии генов микроорганизмов. Quorum Sensing (QS) регуляция экспрессии генов бактерий: молекулярно-генетические и функциональные исследования, роль в регуляции клеточных процессов. Регуляция образования биопленок бак-



терий. Летучие органические соединения (ЛОС), синтезируемые бактериями: природа, действие на различные биологические объекты, механизмы действия, функциональная роль. Взаимодействие наночастиц металлов с бактериальной клеткой. Биогенез наночастиц с использованием бактериальных культур.

Отдел химии физиологически активных веществ. Общим направлением исследований отдела являются развитие технологий синтеза изотопно меченных соединений, синтез и структурно-функциональные исследования пептидов с точки зрения их потенциала в качестве лекарственных средств:

Лаборатория изотопно-меченных физиологически активных веществ. Разработка общих принципов синтеза меченных тритием биологически важных органических соединений. Разработка биохимических методов синтеза радиоактивно меченых физиологически активных веществ. Исследование путей биodeградации физиологически активных пептидов *in vivo* и *in vitro* с применением радиоактивно меченых аналогов. Проведение биологических исследований, направленных на изучение процессов, связанных с функционированием иммунной, нервной и др. систем организма. Проведение экспериментов, необходимых для поиска и внедрения лекарственных средств в медицинскую практику.

Лаборатория молекулярных основ регуляции поведения. Исследование принципов регуляции физиологических функций эндогенными факторами; выяснение роли эндогенных регуляторных пептидов в организме и механизмов их действия; оценка влияния природных и синтетических пептидов на центральную нервную систему; разработка экспериментальных моделей ряда патологий центральной нервной системы.

Сектор регуляторных пептидов. Синтез и структурно-функциональные исследования различных пептидных последовательностей. Отбор на основе проведенных исследований наиболее интересных с точки зрения создания лекарственных препаратов направленного действия. Изучение влияния наиболее перспективных пептидов на различные органы, метаболизм пептидов в организме и механизм их действия. Создание новых лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

Сектор нейрофармакологии. Изучение структуры, биологических и фармакологических свойств глипролинов. Конструирование на основе глипролинов новых лекарственных соединений. Изучение механизмов нейродегенерации на моделях диабетических осложнений: ретинопатии, энцефалопатии и нейропатии. Поиск новых стратегий терапии диабетических осложнений нейродегенеративного характера. Изучение роли системы поли-АДФ-рибозилирования белков в патологических процессах, вызванных противоопухолевой терапией, хроническим диабетом и старением организма.

Отдел вирусной и клеточной молекулярной генетики. Основные направления исследований - молекулярные основы злокачественной трансформации клеток;

направленная дифференцировка эмбриональных стволовых клеток млекопитающих *in vitro* и *in vivo*; получение и изучение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от больных с нейродегенеративными заболеваниями; молекулярно-генетические основы



функционирования нервной системы, участие в этих процессах регуляторных пептидов и факторов роста; репарация и репликация генома в норме и при различных патологиях (злокачественное перерождение, нейродегенеративные заболевания, старение); трансгеноз и регуляция экспрессии генов:

Лаборатория репликации и репарации генома. Репликация и репарация ДНК в норме и при различных патологиях человека (рак, нейродегенеративные заболевания, старение): ori-репликации ДНК и склонные к ошибкам ДНК-полимеразы; роль гена *trim14* в дифференцировке и злокачественном перерождении клеток и во врожденном иммунном ответе.

Лаборатория молекулярной генетики соматических клеток. Исследование дифференцировки и функционирования индуцированных плюрипотентных стволовых (ИПС) клеток в норме и при некоторых нейродегенеративных заболеваниях человека. Разработка подходов к клеточной терапии. Молекулярно-генетические основы функционирования нервной системы, включая процессы формирования памяти, нейродегенерации и нейропротекции. Роль регуляторных пептидов и нейротрофических факторов в этих процессах.

Лаборатории, не входящие в состав Отделов.

Лаборатория исследования геномных повторов эукариот. Исследования сосредоточены на фундаментальных проблемах в области геномики высших эукариот - изучение структуры, эволюции и функционирования гетерохроматических последовательностей и роли малых РНК в регуляции активности мобильных элементов у модельного объекта *Drosophila*. Исследуются различные аспекты биохимического пути с участием piРНК (PIWI interacting RNA) в зародышевой линии *Drosophila* и в процессе раннего эмбриогенеза, в том числе роль коротких РНК в эпигенетическом механизме, связанном с наследованием материнских piРНК. Изучаются структуры теломерного комплекса в герминальных тканях и в процессе раннего развития, а также роли piРНК в биологии теломер.

Лаборатория регуляции экспрессии генов мобильных элементов прокариот. Исследуются бактериальные токсины – микроцины; молекулярные машины – ДНК-гиразы и РНК-полимеразы; системы иммунитета бактерий CRISPR; вирусы бактерий – бактериофаги.

Лаборатория молекулярной диагностики. Генодиагностика инфекционных заболеваний человека и животных. Популяционная вариабельность генетических маркеров, определяющих индивидуальные или групповые свойства микроорганизмов, разработка систем детекции и генотипирования вирусов и бактерий. Микробиота женской репродуктивной системы и ее изменение в различные периоды жизни и под действием различных факторов. Внеклеточные циркулирующие нуклеиновые кислоты, их значение в качестве диагностических маркеров особых и патологических состояний, включая беременность и онкологические заболевания.

Лаборатория молекулярной биофизики. Изучение механизмов действия ферментов гомологичной рекомбинации из разных организмов; Изучение взаимодействия с ДНК низкомолекулярных лигандов разной химической природы и реакции обмена нитей ДНК в комплексах с такими лигандами.



Лаборатория биоинформатики. Исследование эволюции центромер приматов путем анализа последовательностей альфаидных повторов. Математическое моделирование метаболизма целой клетки. Компьютерные исследования свойств хроматина и взаимодействия хромосом.

Центр клеточных и генных технологий. Модификация эмбриональных стволовых (ЭС) клеток генетическими конструкциями, несущими клеточные и вирусные гены; создание трансгенных организмов; исследование направленной дифференцировки ЭС и РСТ клеток *in vitro* и *in vivo*; создание клеточных моделей для тестирования потенциальных лекарственных препаратов; создание клеточных моделей тяжелых заболеваний человека, включая нейродегенеративные и злокачественные; исследование функций генов на клеточном уровне.

Группа "специализированные днк-полимеразы". Основными направлениями исследований являются: изучение механизмов репликации и регуляции активности высокоошибочных специализированных ДНК-полимераз человека (Pol iota, Pol eta, Pol zeta и PrimPol), синтез через поврежденные участки ДНК.

### **3. Научно-исследовательская инфраструктура**

Центр коллективного пользования «Центр клеточных и генных технологий».

Turphoon 9500 FLA - многофункциональный лазерный сканер для анализа флуоресцентных, хемилюминесцентных и радиоактивных образцов.

Уникальная установка: Цельнометаллическая высоковакуумная установка для работ с мультикюриевыми количествами газообразного трития, предназначенная для проведения работ по введению тритиевой метки в органические соединения. Представляет собой комплекс вакуумных, электронных и дозиметрических устройств для хранения, измерения, дозировки и проведения различных реакций с газообразным тритием. Обеспечивает хранение запаса газообразного трития до 2000 Кюри в виде гидрида урана – UT<sub>3</sub>, безопасное проведение экспериментов с газообразным тритием в количестве до 25 Кюри в одном опыте, дезактивацию реакционного сосуда и хранение отработанного трития.

На установке исследуются различные реакции изотопного обмена, восстановления, гидрирования, дегалогенирования в растворе и без растворителя – в твердой фазе. Коллектив имеет почти 40-летний опыт работы по использованию газообразного трития для синтеза меченых соединений. Способы получения меченных тритием соединений защищены более 130 патентами.

### **4. Общая площадь опытных полей, закрепленных за учреждением. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена



**5. Количество длительных стационарных опытов, проведенных организацией за период с 2013 по 2015 год. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

**6. Показатели деятельности организаций по хранению и приумножению предметной базы научных исследований**

Информация не предоставлена

**7. Значение деятельности организации для социально-экономического развития соответствующего региона**

«Разработка генно-терапевтического противоопухолевого препарата АнтионкоРАН-М принципиально нового действия» - Премия Правительства Москвы молодым ученым 2015 года по направлению «Фармацевтика» (Алексеенко И.В. - н.с. Лаборатории Онкогеномики ИМГ РАН.

Сумма премии 1 000 000 руб.

Премия выдана за разработку генно-терапевтического противоопухолевого препарата «АнтионкоРАН-М» принципиально нового действия. Препарат представляет собой комплекс генной конструкции, содержащей терапевтические гены и специального носителя, обеспечивающего доставку терапевтической конструкции в клетки опухоли. В ходе доклинических испытаний на базе МНИОИ им. П.А. Герцена была доказана высокая противоопухолевая эффективность и безопасность препарата «АнтионкоРАН-М». В настоящее время достигнута договоренность с ведущими клиницистами Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в частности с проф. д.м.н., проф. Е.В. Хмелевским (руководитель отделения лучевой терапии, гл. внештатный радиолог МЗ РФ) об инициации и планировании клинических испытаний АнтионкоРАН-М.

**8. Стратегическое развитие научной организации**

При участии Института организовано инновационное производство ряда разработанных уникальных, не имеющих мировых аналогов пептидных лекарственных препаратов на базе Закрытого акционерного общества «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», отвечающее требованиям стандарта GMP, мощности которого полностью удовлетворяют потребности РФ и позволяют уже в настоящее время экспортировать эти лекарственные препараты в другие страны. Разработаны схемы синтеза и налажен серийный выпуск десятков новых меченных тритием соединений, которые нашли широкое применение в научных исследованиях в области биологии, медицины и сельского хозяйства, как у нас в стране, так и за рубежом. В ИМГ РАН продолжают разрабатываться фундаментальные научные основы направленного конструирования аминокислотных последовательностей пептидов с заданными физиологическими свойствами с целью ис-



пользования их в медицине. «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген» является долгосрочным партнером Института по производству и внедрению новых лекарственных препаратов в фармацевтику.

## **Интеграция в мировое научное сообщество**

### **9. Участие в крупных международных консорциумах (например - CERN, ОИЯИ, FAIR, DESY, МКС и другие) в период с 2013 по 2015 год**

Информация не предоставлена

### **10. Включение полевых опытов организации в российские и международные исследовательские сети. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

### **11. Наличие зарубежных грантов, международных исследовательских программ или проектов за период с 2013 по 2015 год**

1. РФФИ, № 12-04-90444-Укр\_а. Украина. Институт физиологии им. А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины, Киев. Выяснение природы нейротропных эффектов пептидов группы глипролинов в норме и на моделях повреждения нейронов. 2012-2013. Установлено, что пептиды-глипролины влияют на синаптогенез тормозных и возбуждающих нейронов и предотвращают развитие патологических морфологических и функциональных нарушений нервной ткани при ишемии мозга и диабетической ретинопатии.

2. РФФИ №13-04-92106 ЯФ. - росс. сторона, Япония – японская сторона. Япония. Graduate School of Science the University of Tokyo. 2013-2014. Изучение сайленсинга, направляемого белком Piwi в ядрышках клеток яичников *Drosophila*. Впервые обнаружена локализация ядерного белка Piwi дрозофилы в ядрышке соматических и герминальных клеток яичника, а также в пересеваемой культуре соматических клеток яичника. Белок Piwi, связывающий короткую piRNA, известен как компонент системы сайленсинга транспозонов, но его другие неканонические функции в гонадах дрозофилы не исключены, поскольку ортологи Piwi вовлекаются в регуляцию экспрессии генов в нервной ткани моллюска и в обеспечение геномного импринтинга генов у млекопитающих. Ядрышковая локализация белка Piwi была доказана его колокализацией с тремя разными известными маркерными белками этой органеллы. Было обнаружено, что охарактеризованная нами ранее мутация piwi<sup>Nt</sup>, приводящая к образованию дефектного Piwi, лишенного способности транспортироваться в ядро, приводит к усилению экспрессии генов рДНК, транскрибируемых в ядрышке с участием РНК-полимеразы I. В культуре клеток, экспрессирующих Piwi, была показана ассоциация Piwi с синтезом рРНК: РНКазы удаляли Piwi из ядрышка; добавление недавно описанного специфичного ингибитора РНК-полимеразы I, эллиптицина, а также актиномицина D, но не ингибитора элонгации РНК-полимеразы II - DRB



приводило к удалению Piwi из ядрышка и его перемещению в нуклеоплазму. Полученные результаты указывают на роль Piwi в модуляции экспрессии в ядрышке генов рибосомной РНК. Известно, что ядрышко вовлечено в ответы клетки на стрессовые воздействия, в результате которых некоторые белки перемещаются из нуклеоплазмы в ядрышко. Мы обнаружили, что в культуре клеток, подвергнутой тепловому шоку, Piwi концентрируется в ядрышке и практически не обнаруживается в цитоплазме. Это наблюдение может дополнительно свидетельствовать о роли Piwi в сайленсинге генов при стрессовых воздействиях.

3. RENAUT-BIOTECH 511426-TEMPUS-1-2010-1-RU-TEMPUS-JPCR 2011-2015 гг. Проект Темпус Европейской комиссии «Реформа высшего образования по биотехнологии: разработка и усовершенствование стандартов и учебных планов по подготовке бакалавров и магистров». По результатам проекта написано и издано 3 тома методического пособия "Реформирование биотехнологического образования на основе Болонского процесса".

4. РФФИ- рос. сторона, Украина - украинская сторона. Института физиологии им. А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины (г. Киев, Украина) "Исследование клеточных механизмов нейропротекторного действия глипролинов при системных повреждениях нейронов". 10.01.2014 - 31.12.2015. В рамках выполнения Проекта были проведены исследования, направленные на выяснение механизмов нормализующего действия глипролинов на ряд показателей ионного гомеостаза и биоэнергетического статуса нейронов в условиях воздействия на них повреждающих факторов (гипергликемии, окислительного стресса, гиперстимуляции глутаматных рецепторов), а также их модулирующего действия на связывание нейромедиаторов с рецепторами, синаптогенез и сетевую электрическую активность нейронов. Обнаружено, что глипролины при длительном воздействии на культивируемые нейроны гиппокампа оказывали выраженное модулирующее действие на формирование Glu- и GABA-эргических синапсов, а также стимулирующее действие на генерацию потенциалов действия нейронов и на синхронность их возникновения. Показано, что длительное культивирование смешанной культуры нейронов из спинальных ганглиев и дорсального рога с глипролинами вызывало стимулирующее действие на активность Glu-эргических синапсов в нейронных сетях, а также положительно модулировало кратковременную пластичность в сенсорных синапсах. Установлено, что культивирование нейронов мозжечка в условиях гипергликемии вызывает повышенную чувствительность к повреждающему действию цитотоксических доз глутамата (Glu), а глипролины значительно снижали чувствительность нейронов к Glu в условиях гипергликемии. Таким образом, совокупность полученных в ходе выполнения Проекта результатов указывает на выраженное нормализующее и защитное действие глипролинов, направленное на сохранение целостности нейронов, а также поддержание и стабилизацию их важнейших функций при патологиях, сопровождаемых нейродегенеративными процессами. Эти положительные эффекты обусловлены способностью глипролинов регулировать ионный гомеостаз, модулировать работу рецепторов нейромедиаторов и стимулировать синаптогенез.





5. Россия - Казахстан. Каждая сторона финансировала свою часть работы самостоятельно. Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан. "Структурно-функциональные особенности генома при раке молочной железы для ранней диагностики и прогностики". 05.05.2015 - 15.11.2015. С использованием специально разработанных ДНК-микрочипов проведено генотипирование более 700 однонуклеотидных полиморфных локусов в 768 образцах ДНК больных раком молочной железы и контрольной выборки, принадлежащих к казахской и русской этническим группам. Исследованы взаимосвязи между генетическим полиморфизмом соответствующих локусов и риском развития рака молочной железы в каждой из этнических групп. Обнаружено выраженное перекрытие между наборами ассоциированных с риском развития заболевания полиморфных локусов, выявленных в каждой из групп. Предполагается значительное сходство молекулярно-генетических механизмов патогенеза рака молочной железы в популяциях казахского и русского населения, риск развития которого в значительной степени может коррелировать с полиморфизмом в генах CYP3A4 (rs3735451), UGT2B7 (rs6600892), ABCC1 (rs4148378), AKR1C3 (rs11252906) и MAP3K1 (rs62358073).

6. РФФИ - росс. сторона. Турция - турецкая сторона. Hacettepe University, Ankara. "Широтные, сезонные и годовые модификации изменчивости генома, транскриптома и количественных признаков в популяциях *Drosophila melanogaster*". 10.01.2015 - 31.12.2016. Образцы из популяций были использованы для полногеномного секвенирования в рамках консорциума DrosEU (<https://sites.google.com/site/droseuweb/home>), объединяющего более 20 европейских лабораторий, занимающихся популяционной генетикой *Drosophila*. Проводится биоинформатический анализ полученных данных. Были созданы коллекции инбредных линий (ИЛ), полученных от самок, выловленных в 2014, 2015 и 2016 гг из пяти популяций. В ИЛ были охарактеризованы признаки, которые могут быть связаны с широтой места обитания и адаптацией к длительности летнего сезона: (1) устойчивость к высоким и низким температурам (Турция), (2) продолжительность жизни (Россия), (3) морфология крыла (Турция). Проведенные измерения не выявили межпопуляционных различий по продолжительности жизни. Форма крыла, устойчивость к высоким и низким температурам различалась в выборках ИЛ из популяций. Наименее устойчивыми к тепловому шоку были ИЛ из самой северной популяции – Валдай, а наименее устойчивыми – ИЛ из наиболее южной популяции Есилос. Полученные результаты являются хорошей основой для исследования взаимосвязи между экологическими характеристиками среды обитания, структурными и функциональными свойствами генома и фенотипами.

## НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ

**Наиболее значимые результаты фундаментальных исследований**



## 12. Научные направления исследований, проводимых организацией, и их наиболее значимые результаты, полученные в период с 2013 по 2015 год

### Направление 53. Общая генетика

1. Обнаружена новая генетическая ветвь в европейском генофонде, представленная населением крайнего северо-востока Европы, в первую очередь – популяциями народа коми. Показано высокое сходство генофонда русских из центра Европейского региона России и резкое отличие от них русских Европейского Севера.

2. Разработан вариант экспериментального образца диагностикума для прогнозирования эффективности назначения цисплатина онкологическим больным.

1. Khrunin AV, Khokhrin DV, Filippova IN, Esko T, Nelis M, Bebyakova NA, Bolotova NL, Klovins J, Nikitina-Zake L, Rehnström K, Ripatti S, Schreiber S, Franke A, Macek M, Krulišová V, Lubinski J, Metspalu A, Limborska SA. A genome-wide analysis of populations from European Russia reveals a new pole of genetic diversity in northern Europe // PLoS One. 2013;8(3):e58552. doi: 10.1371/journal.pone.0058552. WoS - 4,092

2. Khrunin AV, Khokhrin DV, Moisseev AA, Gorbunova VA, Limborska SA. Pharmacogenomic assessment of cisplatin-based chemotherapy outcomes in ovarian cancer. Pharmacogenomics. 2014;15(3):329-37. doi: 10.2217/pgs.13.237. WoS - 3,9.

3. Medvedeva EV, Dmitrieva VG, Povarova OV, Limborska SA, Skvortsova VI, Myasoedov NF, Dergunova LV. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: genome-wide transcriptional analysis. BMC Genomics. 2014;15(1):228. doi: 10.1186/1471-2164-15-228. WoS - 4,4

4. Alieva AKh, Filatova EV, Karabanov AV, Illarioshkin SN, Limborska SA, Shadrina MI, Slominsky PA. miRNA expression is highly sensitive to a drug therapy in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Jan;21(1):72-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.018. WoS - 3,972

5. Filippenkov IB, Sudarkina OY, Limborska SA, Dergunova LV. Circular RNA of the human sphingomyelin synthase 1 gene: Multiple splice variants, evolutionary conservatism and expression in different tissues. RNA Biol. 2015 Sep 2;12(9):1030-42. doi: 10.1080/15476286.2015.1076611. WoS - 4,974

Направление 57. Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ

1. Разработан новый пептидный лекарственный препарат для борьбы с метаболическим синдромом, обладающий нейропротекторными свойствами на основе пептида глипролиновой группы тетрапептида Pro-Gly-Pro-Leu, показавший полную его безвредность и специфичность действия в отношении патологий метаболического синдрома. Препарат обладает нейропротекторными свойствами на различных моделях ишемического инсульта.



2. Впервые установлено, что в раковых опухолях пищевода человека повышен уровень экспрессии генов пробелоконвертаз MBTPS1 и PCSK9, регулирующих метаболизм липидов.

3. Обнаружены новые эффекты пептида семакс в коррекции негативных последствий неонатальных воздействий различной природы и гипоксических повреждений головного мозга в пренатальном периоде. Эти исследования являются научной основой использования лекарственных препаратов на основе пептида семакс в педиатрии,

1. Medvedeva EV, Dmitrieva VG, Povarova OV, Limborska SA, Skvortsova VI, Myasoedov NF, Dergunova LV. Effect of semax and its C-terminal fragment Pro-Gly-Pro on the expression of VEGF family genes and their receptors in experimental focal ischemia of the rat brain. // *J Mol Neurosci*. 2013; v.49(2):328-33. doi: 10.1007/s12031-012-9853-y. WoS - 2,504

2. Demidyuk I.V., Shubin A.V., Gasanov E.V., Kurinov A.M., Demkin V.V., Vinogradova T.V., Zinovyeva M.V., Sass A.V., Zborovskaya I.B., Kostrov S.V. Alterations in gene expression of proprotein convertases in human lung cancer have a limited number of scenarios. // *PLoS ONE*, 2013, v. 8, p. e55752. doi:10.1371/journal.pone.0055752. WoS - 4.092

3. Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Borisov Yu.A., Kozik V.S., Nazimov I.V., Ziganshin R.H., Bocharov E.V., Chizhov A.O., Myasoedov N.F. New Development in the Solid State Isotope Exchange with Spillover Hydrogen in Organic Compounds, // *Journal Physical Chemistry*, august 22, 2013, 117, 33, 16878-16884. 10.1021/jp4015299. WoS - 4,8144.

4. Gasanov E.V., Rafieva L.M., Korzh V.P. BDNF-TrkB axis regulates migration of the lateral line primordium and modulates the maintenance of mechanoreceptor progenitors. // *PLoS One*, 2015. 10(3): e0119711. 10.1371/journal.pone.0119711. WoS - 3,234

5. Shubin A.V., Demidyuk I.V., Lunina N.A., Komissarov A.A., Roschina M.P., Leonova O.G., Kostrov S.V. Protease 3C of Hepatitis A Virus Induces Vacuolization of Lysosomal/Endosomal Organelles and Caspase-independent Cell Death. // *BMC Cell Biology*. 2015. Feb 27;16:4. doi: 10.1186/s12860-015-0050-z. WoS = 2,341

Направление 58. Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия

1. Впервые установлено, что различие CRISPR/Cas системой типа I-E чужеродной от своей ДНК происходит через прямое узнавание нуклеотидов PAM последовательности. Изучена специфичность CRISPR/Cas адаптации в системе типа I-E у *E. Coli*. Изучен механизм ингибирования хозяйской РНПК *Pseudomonas aeruginosa* бактериофагами группы φKMV. Получены данные о молекулярном механизме праймированной CRISPR адаптации у *Escherichia coli*, указывающие на существования короткоживущего интермедиата фрагментов ДНК-мишени с белками адаптации Cas1/Cas2. Впервые осуществлена сборка интерференционного комплекса Cascade-CRISPR РНК *Escherichia coli* in vitro и определена минимальная длина CRISPR РНК, достаточная для узнавания ДНК-мишени. В гетерологичной системе получены модели для изучения праймированной (в присутствии спейсера CRISPR кассеты, комплементарного протоспейсеру чужеродной ДНК) и непраймированной



адаптации в CRISPR-Cas системе I-F *P.aeruginosa*. Показано, что для обоих процессов необходимы не только белки адаптации Cas1,2, но и крРНК и белки комплекса Csy, необходимые для процесса CRISPR интерференции. Полученные результаты расширяют представления о разнообразии механизмов CRISPR адаптации в системах различных типов.

2. Открыт новый механизм узнавания сигналов пауз транскрипции РНК-полимеразой. В ходе элонгации транскрипции РНК-полимераза (РНКП) должна взаимодействовать с ДНК-матрицей с низкой специфичностью, что необходимо для эффективной транслокации фермента и удлинения РНК. Однако, было обнаружено, что РНКП способна специфически взаимодействовать с нематричной цепью ДНК спереди от активного центра. Показано, что эти взаимодействия играют важную роль на разных стадиях транскрипции у бактерий, включая узнавание и уход с промотора, элонгацию и терминацию транскрипции. В частности, контакты РНКП с нематричной цепью ДНК стимулируют образование пауз транскрипции, вызываемых наличием шпильки в синтезируемой РНК. Таким образом, образование вторичных структур в РНК влияет на распознавание регуляторных сигналов РНКП.

3. Построены карты топологически-ассоциированных доменов (ТАДов) хромосом в четырех культурах клеток дрозофилы различного происхождения (совместно с лабораториями С.В. Разина (ИБГ РАН) и М.С. Гельфанда (ИППИ РАН)). Показано, что ТАДы в основном представляют собой неактивный хроматин, в то время как границы ТАДов состоят из активного хроматина, свойственного генам с вездесущей экспрессией. Предложена модель, согласно которой ТАДы являются самоорганизующимися плотными глобулами, состоящими из слипающихся друг с другом нуклеосом неактивного хроматина, а границы ТАДов состоят из неструктурированных линкерных участков активного хроматина, в которых нуклеосомы неспособны к взаимодействию.

1. Savitskaya E, Semenova E, Dedkov V, Metlitskaya A, Severinov K., High-throughput analysis of type I-E CRISPR/Cas spacer acquisition in *E. coli*// *RNA Biol.*, 2013, ,10(5), 716-25. 10.4161/rna.24325. doi: 10.4161/rna.24325. WoS - 4,933

2. S. Shpiz, S. Ryazansky, I. Olovnikov, Y. Abramov, A Kalmykova. Euchromatic transposon insertions trigger production of novel pi- and endo-siRNAs at the target sites in the *Drosophila* germline, *PLOS Genetics*, 10:e1004138, 2014. doi: 10.1371/journal.pgen.1004138. WoS - 7,481

3. Klenov MS, Lavrov SA, Korbut AV, Stolyarenko AD, Yakushev, EYu, Reuter M, Pillai R, Gvozdev VA. Impact of nuclear Piwi elimination on chromatin state in *Drosophila melanogaster* ovaries. *Nucl Acids Res.* 2014. 42 N 10:6208-6218. doi: 10.1093/nar/gku268. WoS - 8,3

4. Petushkov I, Pupov D, Bass I, Kulbachinskiy A. Mutations in the CRE pocket of bacterial RNA polymerase affect multiple steps of transcription. // *Nucleic Acids Res.*, 2015, 43:5798-5809. doi: 10.1093/nar/gkv504. WoS - 9,1



5. Esyunina D., Klimuk E., Severinov K., Kulbachinskiy A. 2015. Distinct pathways of RNA polymerase regulation by a phage-encoded factor. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2015, 112: 2017-2022. doi: 10.1073/pnas.1416330112. WoS - 9,67

Направление 59. Молекулярные механизмы клеточной дифференцировки, иммунитета и онкогенеза

1. В ходе доклинических испытаний антираковый препарат АнтионкоРАН-М проявил высокую эффективность (увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных на 62-86%, торможение роста опухоли на 75-83%, торможение метастазирования на 80-82% в зависимости от типа опухоли) и безопасность. Эффективность увеличивается при комбинированном использовании АнтионкоРАН-М и лучевой терапии, не приводя к появлению дополнительной токсичности.

1. Sverdlov ED, Mineev K. Mutation rate in stem cells: an underestimated barrier on the way to therapy. Trends Mol Med. 2013 May;19(5):273-80. doi: 10.1016/j.molmed.2013.01.004. Epub 2013 Mar 5. Review. WoS - 10,355.

2. Alekseenko IV, Snezhkov EV, Chernov IP, Pleshkan VV, Potapov VK, Sass AV, Monastyrskaya GS, Kopantzev EP, Vinogradova TV, Khrantsov YV, Ulasov AV, Rosenkranz AA, Sobolev AS, Bezborodova OA, Plyutinskaya AD, Nemtsova ER, Yakubovskaya RI, Sverdlov ED. Therapeutic properties of a vector carrying the HSV thymidine kinase and GM-CSF genes and delivered as a complex with a cationic copolymer.// J Transl Med. 2015. V.13:78. 10.1186/s12967-015-0433-0. WoS - 3,9

Направление 60. Клеточная биология, теоретические основы клеточных технологий

1. Получены и охарактеризованы индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) клетки от пациентов, страдающих спорадической и наследственной формами болезни Паркинсона. Полученные линии экспрессируют необходимый паттерн генов, характерных для эмбриональных стволовых клеток, способны формировать эмбрионидные тела и при спонтанной дифференцировке давать начало трем зародышевым листам. Сравнительный транскриптомный анализ дифференцированных в нейрональном направлении ИПСК, полученных от здоровых доноров и пациентов с болезнью Паркинсона с мутациями в гене протеинкиназы LRRK, позволил выявить гены, экспрессия которых отличается в этих двух типах клеток.

1. О.С. Лебедева, М.А. Лагарькова, С.Л. Киселев, И.В. Мухина, М.В. Ведунова, О.В. Усова, А.В. Ставровская, Н.Г. Ямщикова, Е.Ю. Федотова, И.А. Гривенников, Л.Г. Хаспеков, С.Н. Иллариошкин. Морфофункциональные свойства индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи человека и дифференцированных в дофаминергические нейроны. // Нейрохимия, (2013), т. 30, 3, 233-241. (Neurochemical journal). 10.1134/S1819712413030082. WoS - 0,314

2. Е.В. Новосадова, И.А. Гривенников. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: от получения до применения в биохимических и биомедицинских исследований. Биохимия, 2014, 79 (13), 1425-1441. doi: 10.1134/S000629791413001X. WoS -1,149



3. Nenasheva V.V., Kovaleva G.V., Khaidarova N.V., Ekaterina V. Novosadova E.V., Manuilova E.S., Antonov A.A., Tarantul V.Z. Trim14 overexpression causes the same transcriptional changes in mouse embryonic stem cells and human HEK293 cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*, 2014, 50, №2, 121-128. doi: 10.1007/s12026-015-8653-1. WoS - 1,149

**13. Защищенные диссертационные работы, подготовленные период с 2013 по 2015 год на основе полевой опытной работы учреждения. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».**

Информация не предоставлена

**14. Перечень наиболее значимых публикаций и монографий, подготовленных сотрудниками научной организации за период с 2013 по 2015 год**

1. Olovnikov I, Chan K, Sachidanandam R, Newman DK, Aravin AA., Bacterial Argonaute samples the transcriptome to identify foreign DNA, // *Mol. Cell*, v. 51, 594-605, 2013. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.014. WoS - 15,28

2. Ripke, S; ...; Khrunin, A; ... ; Limborska, S; ...Slominsky P; O'Donovan, MC. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 2014. Volume: 511, Issue: 7510, Pages: 421-427. doi: 10.1038/nature13595. WoS - 38,6

3. Tagami S., Sekine S., Minakhin L., Esyunina D., Akasaka R., Shirouzu M., Kulbachinskiy A., Severinov K., Yokoyama S. 2014. Structural basis for promoter specificity switching of RNA polymerase by a phage factor. *Genes Dev.* 28: 521-531. doi: 10.1101/gad.233916.113. WoS - 12,4

4. Hur JK, Olovnikov I, Aravin AA Prokaryotic Argonautes defend genomes against invasive DNA. *Trends Biochem Sci.* 39:257-9, 2014. doi: 10.1016/j.tibs. WoS - 13,1

5. Miropolskaya N, Esyunina D, Klimasauskas S, Nikiforov V, Artsimovitch I, Kulbachinskiy A. Interplay between the trigger loop and the F loop during RNA polymerase catalysis. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan;42(1):544-52. doi: 10.1093/nar/gkt877 WoS - 8,3

6. Shmakov, S., Savitskaya, E., Semenova, E., Datsenko, K. A., and Severinov, K. (2014) Pervasive generation of oppositely-oriented spacers during CRISPR adaptation. *Nucleic Acids Res.*, 42(9), 5907-5916 doi: 10.1093/nar/gku226. WoS - 8,3

7. Bulik-Sullivan BK, ...; Khrunin, A; ... ; Limborska, S; ...Slominsky, P...., Yang J. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet.* 2015;47(3):291-5. doi: 10.1038/ng.3211. WoS - 31,661

8. Morgunova V, Akulenko N, Radion E, Olovnikov I, Abramov Y, Olenina LV, Shpiz S, Kopytova DV, Georgieva SG, Kalmykova A., Telomeric repeat silencing in germ cells is essential for early development in *Drosophila* // *Nucleic Acids Res.* V. 43, 8762–8773, 2015. doi: 10.1093/nar/gkv775. WoS - 9,112



9. Petushkov I, Pupov D, Bass I, Kulbachinskiy A. Mutations in the CRE pocket of bacterial RNA polymerase affect multiple steps of transcription. // *Nucleic Acids Res.*, 2015, 43:5798-5809. doi: 10.1093/nar/gkv504. WoS - 9,1

10. Esyunina D., Klimuk E., Severinov K., Kulbachinskiy A. 2015. Distinct pathways of RNA polymerase regulation by a phage-encoded factor. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* , 2015, 112: 2017-2022. doi: 10.1073/pnas.1416330112. WoS - 9,67

**15. Гранты на проведение фундаментальных исследований, реализованные при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда и другие**

Общее количество грантов - 98.

Наиболее значимые научные гранты:

РФФИ

1. 12-04-33093 МОЛ А ВЕД

Тема: Роль РНК –хеликаз Spindle En Vasa в поддержании гаметогенеза и целостности генома в тканях зародышевого пути *Drosophila melanogaster* с помощью регуляторных рi РНК

Срок: 2012-2013 гг., 6 000 000 руб.

2. 12-04-33187 МОЛ А ВЕД

Тема: Регуляция работы активного центра бактериальной РНК-полимеразы транскрипционными факторами и малыми молекулами

Срок: 2012-2013 гг., 6 000 000 руб.

3. 13-04-40376-Н КОМФИ

Тема: Транскриптомный анализ в изучении пластичности мозга при болезни Паркинсона и поиске РНК маркеров ранней симптомной и досимптомной стадий заболевания

Срок: 2013-2015 гг., 5 200 000 руб.

4. 13-04-4088-Н КОМФИ

Тема: Полногеномное исследование изменений, происходящих в структуре ламина-ассоциированных доменов в ходе сперматогенеза у дрозофилы

Срок: 2013-2015 гг., 5 200 000 руб.

5. 15-34-2031 МОЛ А ВЕД

Тема: Роль белка Piwi и коротких РНК в регуляции транскрипции с помощью РНК-полимеразы I

Срок: 2015-2016 гг., 4 000 000 руб.

6 15-34-20862 МОЛ А ВЕД

Тема: Нейропротекторные пептиды и компенсаторные возможности мозга при развитии болезни Паркинсона

Срок: 2015-2016 гг., 4 000 000 руб.

РНФ



1.№ 14-14-00988

Тема: Молекулярные механизмы CRISPR/Cas адаптации у *E. coli*.

Срок: 2014-2016 гг., объем финансирования: 15 000 000 руб.

Основные результаты: CRISPR/Cas системы адаптивного иммунитета прокариот состоят из CRISPR-кассет ДНК, содержащих идентичные повторы, разделенные уникальными спейсерами, и набора *cas* генов. CRISPR/Cas системы защищают клетки от чужеродного генетического материала, уничтожая ДНК фагов и плазмид, в которых имеются последовательности (т.н. протоспейсеры), идентичные последовательностям спейсеров CRISPR-кассет. Процесс приобретения новых спейсеров - CRISPR адаптация - это единственный известный случай адаптивной/ламарковской эволюции: наследственные адаптивные изменения генома приобретаются в результате внешних воздействий (заражения фагов, трансформации плазмидой и т.п.). Различают два механизма CRISPR-адаптации: праймированный и непраймированный. Непраймированная адаптация имеет место при первичной встрече с чужеродным агентом и осуществляется белками Cas1-Cas2, наиболее консервативными компонентами всех CRISPR/Cas систем. Намного более эффективная праймированная адаптация осуществляется в случае, если в CRISPR-кассете уже есть спейсеры против чужеродной ДНК. Для приобретения дополнительных спейсеров в ходе праймированной адаптации из этой же чужеродной ДНК кроме белков Cas1, Cas2 необходимы также компоненты CRISPR-Cas системы, обеспечивающие узнавание и деградацию мишени. Механизмы CRISPR адаптации оставались до недавнего времени крайне мало изученным.

В ходе данной работы в результате опытов по хроматин иммунопреципитации с антителами, специфично узнающими белковый комплекс Cas1-Cas2 I-E типа у *Escherichia coli*, ответственный за процесс приобретения новых спейсеров, показано, что в клетках с активной праймированной адаптацией наблюдаются одноцепочечные фрагменты, появление которых связано с активностью адаптационного комплекса Cas1-Cas2, а также с активностью хеликазы-нуклеазы Cas3. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что Cas1-Cas2 комплекс связывается с короткими одноцепочечными фрагментами ДНК, соответствующими по длине будущему спейсеру. *In vivo* картированы сайты нуклеазного расщепления, приводящие к появлению таких фрагментов. Полученные данные позволяют предположить модель праймированной адаптации, согласно которой Cas3 генерирует одноцепочечные фрагменты, являющиеся субстратом для адаптационного комплекса Cas1-Cas2, активность которого приводит к появлению новых спейсеров.

В экспериментах с искусственно экспрессированными зрелыми крРНК было показано, что роль белка Cas3 ограничивается участием в созревании крРНК, комплекс Cascade в отсутствие этого белка сохраняет полную функциональность, процессы CRISPR интерференции и праймированной адаптации остаются незатронутыми. Этот результат имеет прикладное значение, так как позволяет упростить состав интерференционного комплекса, что может иметь значение в биотехнологии и позволяет быстрое таргетирование опреде-





ленных локусов за счет клонирования соответствующих крРНК, что намного эффективнее, чем внесение изменений в геномные CRISPR-кассеты.

Созданы модельные системы для изучения процесса праймированной адаптации CRISPR-Cas системами типов IIIA, IIIB, I-E и гибридного типа *Thermus thermophilus*, и I-F типа у *E. coli* штамм ED1a и *Pseudomonas aeruginosa*, проведены эксперименты по изучению особенностей адаптации в CRISPR/Cas системах указанных типов.

Полученные результаты были представлены в 8 научных статьях, опубликованных в высокорейтинговых научных журналах.

## 2. № 14-14-00526

Тема: Разработка подходов к обеспечению межклеточной передачи белков – продуктов экспрессии терапевтических генов

Срок: 2014-2016 гг., объем финансирования: 12 000 000 руб.

Основные результаты: Получен набор белков – вариантов протеазы 3С вируса гепатита А человека (3Сpro), несущих белоктрансдуцирующие и эндосомолитические модули, и изучена их способность проникать в клетки человека в культуре и вызывать их гибель. Также получен набор генетических конструкций, обеспечивающих экспрессию в клетках человека секреторных вариантов 3Сpro, в том числе несущих белоктрансдуцирующие и эндосомолитические модули. Изучено опосредованное данными конструкциями цитотоксическое действие на клетки человека в культуре. Получены прототипы геннотерапевтических конструкций на основе 3Сpro. Основным результатом проекта является демонстрация способности 3Сpro, опосредовать эффекта свидетеля – гибель клеток, которые не несут гена протеазы, но находятся с клетками, экспрессирующими 3Сpro, в той же культуре.

## 3. № 14-14-01074

Тема: Механизмы транскрипции у радиорезистентной бактерии *Deinococcus radiodurans*

Срок: 2014-2016 гг., объем финансирования: 15 000 000 руб.

Основные результаты: Целью проекта являлось изучение механизмов транскрипции и ее регуляции у *Deinococcus radiodurans* – бактерии, устойчивой к действию высоких доз радиации, а также к другим ДНК-повреждающим воздействиям. В задачи работы входила разработка *in vitro* системы для анализа механизмов транскрипции у *D. radiodurans*, изучение структуры и функций РНК-полимеразы (РНКП) и механизмов регуляции ее активности при транскрипции нормальных и поврежденных ДНК-матриц. В работе были изучены детальные молекулярные механизмы регуляции активности РНКП *D. radiodurans* факторами транскрипции, установлено их влияние на конформационные перестройки транскрипционных комплексов и структуру активного центра РНКП, а также разработаны новые подходы к генетической инженерии *D. radiodurans*. Важнейшим результатом работы явилось открытие новых механизмов регуляции элонгации и терминации транскрипции с участием факторов, связывающихся во вторичном канале РНКП. Ярким примером таких факторов являются Gfh-белки, которые способны останавливать транс-



крипционные комплексы, стимулируя паузы и терминацию транскрипции. Замечательно, что ингибирующая активность Gfh-факторов проявляется только в присутствии ионов марганца, которые накапливаются в клетках дейнококка в стрессовых условиях. Поскольку структура РНКП высоко консервативна в эволюции, можно предполагать, что похожие механизмы действуют и у других организмов, с участием видоспецифичных факторов, связывающихся с РНКП.

#### 4. № 14-14-01076

Тема: Изучение механизма самообновления и дифференцировки герминальных стволовых клеток, происходящего с участием белкового комплекса рiРНК-сайленсинга и длинной некодирующей РНК

Срок: 2014-2016 гг., объем финансирования: 15 000 000 руб.

Основные результаты: Известно, что мутации по компонентам системы рiРНК-сайленсинга приводят к дерепрессии мобильных элементов и стерильности самок, связанной с появлением «герминальных опухолей» в яичниках дрозофилы. Цель проекта РФФ №14-14-01076 состояла в выяснении механизма влияния компонентов этой системы, в первую очередь рiРНК-кластера flamenco и ключевого белка Piwi, на оогенез дрозофилы. Было показано, что нарушение дифференцировки герминальных стволовых клеток у мутантов piwi и flamenco не связано с предполагаемым снижением активности сигнальных путей Wnt и BMP в соматических клетках дифференцировочной «ниши». Было обнаружено что в фолликулярных клетках яичников транскрипты flamenco служат не только источником рiРНК, но и скэффолдом для сборки телец Yb, в которых осуществляется их процессинг на рiРНК. Методом тканеспецифичного DamID был впервые получен полногеномный профиль контактов Piwi с хромосомами в соматических клетках яичников. Эти районы значительно перекрываются с участками прикрепления хромосом к ядерным порам. Оказалось, что хотя Piwi связывается со множеством клеточных генов и их транскриптов, он не подавляет экспрессию этих генов, что подчеркивает необходимость полной комплементарности между загруженными в Piwi рiРНК и транскриптами для репрессии мобильных элементов.

#### **16. Гранты, реализованные на основе полевой опытной работы организации при поддержке российских и международных научных фондов. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».**

Информация не предоставлена

## **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Наиболее значимые результаты поисковых и прикладных исследований**



**17. Поисковые и прикладные проекты, реализованные в рамках федеральных целевых программ, а также при поддержке фондов развития в период с 2013 по 2015 год**

Общее количество проектов - 5.

Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Подпрограмма «Доклинические исследования инновационных лекарственных средств»:

1. Г/К 11411.1008700.13.084 от 15.09.2011 г.- 02.12.2013 г.

Тема: «Доклинические исследования генно-терапевтического противоопухолевого средства, сочетающего гены цитокинов с генами ферментов, синтезирующих в раковых клетках диффундирующие ингибиторы репликации ДНК».

Министерство промышленности и торговли РФ, 25 500 000 руб.

2. Г/К 13411.1008799.13.161 от 04.07.2013 г.- 31.12.2015 г.

Тема: «Доклинические исследования генно-терапевтического противоопухолевого средства с иерархическим усилением в раковых клетках экспрессии генов ферментов, синтезирующих диффундирующие ингибиторы репликации ДНК».

Министерство промышленности и торговли РФ, 28 380 000 руб.

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы».

Подпрограмма «Науки о жизни»:

1. Г/К № 14.512.11.0014 от 07.03.2013 г.-03.09.2013 г.

Тема: «Создание многофункциональной невирусной транспортной системы для доставки терапевтической конструкции, предназначенной для лечения онкологических заболеваний».

Министерство образования и науки РФ, 8 500 000 руб.

2. Г/К №14.512..11.0043 от 03.04.2013 г.-30.10.2013 г.

Тема: «Идентификация с использованием NGS секвенирования генетических маркеров, имеющих прогностическую ценность для диагностики и оценки наследственной предрасположенности при болезни Паркинсона».

Министерство образования и науки РФ, 7 500 000 руб.

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы».

Подпрограмма «Науки о жизни»:

1. Соглашение 14.604.21.0115 от 22.08. 2014 г. - 30.12. 2016 г.

Тема: «Разработка экспериментальной модели *in vitro* и *in vivo* для изучения патогенеза спорадической формы болезни Паркинсона, поиска биомаркеров заболевания и скрининга обладающих нейропротективными свойствами биологически активных соединений на основе природных регуляторных нейропептидов».

Министерство образования и науки РФ, 19 205 000 руб.



## **Внедренческий потенциал научной организации**

### **18. Наличие технологической инфраструктуры для прикладных исследований**

Информация не предоставлена

### **19. Перечень наиболее значимых разработок организации, которые были внедрены за период с 2013 по 2015 год**

Разработан уникальный, не имеющих мировых аналогов пептидный лекарственный препарат: «Селанк – капли назальные 0,15%», в качестве анксиолитика. Препарат прошел все необходимые стадии исследований, внедрен в клиническую практику и широко представлен в аптечной сети.

Обнаруженные новые эффекты пептида семакс в коррекции негативных последствий неонатальных воздействий различной природы и гипоксических повреждений головного мозга в пренатальном периоде легли в основу использования лекарственного препарата на основе пептида семакс в педиатрии. Представлен в аптечной сети.

Завершены доклинические исследования двух новых оригинальных лекарственных препаратов для профилактики и лечения метаболического синдрома на основе три- и тетрапептидов. Лекарственный препарат на основе тетрапептида успешно прошел I фазу клинических исследований.

При участии Института организовано инновационное производство этих препаратов на базе Закрытого акционерного общества «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», отвечающее требованиям стандарта GMP, мощности которого полностью удовлетворяют потребности РФ и позволяют уже в настоящее время экспортировать эти лекарственные препараты в другие страны.

## **ЭКСПЕРТНАЯ И ДОГОВОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Экспертная деятельность научных организаций**

### **20. Подготовка нормативно-технических документов международного, межгосударственного и национального значения, в том числе стандартов, норм, правил, технических регламентов и иных регулирующих документов, утвержденных федеральными органами исполнительной власти, международными и межгосударственными органами**

Информация не предоставлена

### **Выполнение научно-исследовательских работ и услуг в интересах других организаций**



**21. Перечень наиболее значимых научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ и услуг, выполненных по договорам за период с 2013 по 2015 год**

1. Контракт № 004-2/13/2013-6 от 10 января 2013 г.

Сумма: 5 000 000 руб.

Организация-заказчик: ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства

Тема: Разработка и реализация методов исследования механизмов действия регуляторных пептидов», шифр «Поиск-2-ИМГ-1»

Полученные результаты: При выполнении работ получены ценные результаты, касающиеся путей метаболизма тиролиберина при фармакологическом применении. Получены новые данные, касающиеся фармакодинамики тиролиберина и взаимодействия его с другими фармакологически активными пептидами. Полученные результаты помогут оптимизировать способы его доставки в целевые ткани для достижения наиболее сильного и пролонгированного действия. Проведенные исследования, разработанные методы и методики, синтезированные <sup>3</sup>H радиоактивно меченные производные пептидов и полученные результаты соответствуют мировому уровню.

2. Договор № 2006/13 от 20 июня 2013 г.

Сумма: 3 000 000 руб.

Организация-заказчик: Закрытое акционерное общество «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»

Тема: Разработка технологии производства и выпуск опытной партии новых лекарственных средств на основе синтетических пептидных соединений» (шифр «Эксплуатация-Пептоген-2»)

Полученные результаты: При выполнении работ с использованием радиоактивно меченного АКТГ(6-9)-PGR подробно исследована фармакокинетика АКТГ(6-9)-PGR при внутривенном и интраназальном введении, получены ценные результаты, касающиеся путей метаболизма АКТГ(6-9)-PGR. Получены новые данные, касающиеся фармакодинамики АКТГ(6-9)-PGR и взаимодействия его с другими фармакологически активными пептидами. Полученные результаты помогут оптимизировать способы его доставки в целевые ткани для достижения наиболее сильного и пролонгированного действия. Все полученные при выполнении работы результаты получены впервые, соответствуют мировому уровню и могут быть использованы при выполнении дальнейших работ.

3. Договор № 01-МПП/13 от 09 января 2013 г.

Сумма: 500 000 руб.

Организация-заказчик: Закрытое акционерное общество «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»



Тема: Доклинические исследования лекарственного средства – нейропротектора на основе пептидов глипролиновой группы» Шифр «2.1 Нейропротектор глипролин 2011», утвержденной Государственным контрактом № 11411.1008700.13.092 от «13» сентября 2011 г.

Полученные результаты: На основании Государственной фармакопеи РФ XI и XII изд. и нормативных документов при выполнении работ по договору № 01-МПТ/13 от 09 января 2013 года разработан проект фармакопейной статьи предприятия на «Тетрапептид® капли назальные 0,2%», включающий таблицу стабильности. Все результаты получены впервые, соответствуют мировому уровню и будут использованы при выполнении дальнейших работ по проекту.

4. Договор №34/13 от 23 июля 2013 года

Сумма: 5 250 000 руб.

Организация-заказчик: Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан)

Тема: «Структурно-функциональные особенности генома при раке молочной железы для ранней диагностики и прогностики».

Полученные результаты: На основе анализа литературы составлен список генов, активность белковых продуктов которых может влиять на эффективность и токсичность химиотерапии рака молочной железы. В выбранных 26 генах с использованием базы данных генотипов популяции китайцев народности Хань из Пекина из проекта 1000 геномов отобраны полиморфизмы для генотипирования в выборках больных раком молочной железы и контроля из русского и казахского населения республики Казахстан. Для оптимизации численности генотипируемых полиморфных локусов в конечную выборку включались лишь, так называемые, «таговые» SNPs (tag SNPs) с частотой встречаемости минорного аллеля не менее 5%. Вычленение последних основывалось на анализе неравновесия по сцеплению в парах локусов с учетом порогового значения коэффициента неравновесия по сцеплению  $r^2 = 0.95$ . Всего было отобрано и верифицировано на предмет прогнозируемой высокой эффективности генетипирования с использованием GoldenGate технологии фирмы Иллюмина 768 SNPs.

5. Договор № 2101/14 от 21 января 2014 г.

Сумма: 3 500 000 руб.

Организация-заказчик: Закрытое акционерное общество «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»

Тема: Синтез и исследование аналогов протилерина в качестве потенциальных лекарственных средств» (шифр «Поиск-2-Пептоген»)

Полученные результаты: Проведенные исследования, разработанные методы и методики, синтезированные 3Н радиоактивно меченные производные пептидов, лигандов и получен-



ные результаты соответствуют мировому уровню и могут быть использованы при выполнении дальнейших работ.

6. Договор № 0002-1, 2014 г.

Сумма: 19 000 000 руб.

Организация-заказчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН), Москва

Тема: «Доклинические исследования лекарственного средства пептидной природы на основе фактора дифференциации лейкоцитов для лечения нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний».

Полученные результаты:

Выполнено изучение фармакокинетики инновационного и не имеющего мировых аналогов пептидного препарата HLDF-6 при его однократном и многократном введении самцам мышей Balb/c, крыс породы Вистар и кроликов породы Шиншилла. Получена характеристика фармакокинетического профиля пептида HLDF-6 и рассчитаны значения его основных фармакокинетических параметров в крови при внутривенном введении на кроликах породы Шиншилла. Проведен анализ биодоступности пептидного препарата HLDF-6 при интраназальном введении пептида на крысах линии Вистар. Показано, что пептид HLDF-6 при интраназальном введении обладает высокой биодоступностью, составляющей 34%. При выполнении фармакокинетического исследования пептида HLDF-6 на мышцах Balb/c при интраназальном и внутрибрюшинном введении были получены характеристики его фармакокинетического профиля в крови, рассчитаны значения его основных фармакокинетических параметров, проверена гипотеза линейности, изучен метаболизм и распределения пептида между кровью и периферическими тканями.

Выполнено также изучение фармакодинамики исследуемого пептидного препарата HLDF-6 при его многократном интраназальном введении самцам мышей Balb/c в течение 28-ти дней. В исследовании было использовано 5 группы самцов мышей Balb/c в количестве 150 голов. Препараты вводили в течение 4 недель ежедневно. В конце 1-й, 2-й и 3-й недели по 5 животных из каждой группы через 30 мин после инъекций тестировали в системе «открытое поле». В ходе эксперимента «открытое поле» определялся латентный период, количество стоек, двигательная активность в периферических и центральных сегментах для всех исследуемых групп. Тестирование мышей линии Balb/c в «открытом поле» показало, что хроническое введение исследуемого пептида в дозе, эквивалентной человеческой терапевтической, оказывает ноотропное действие, реализуемое в эксперименте «открытое поле» через повышение поисковой активности. Фармакологически значимый эффект развивается в течение 2-3 недель. Причем этот эффект более выражен и наступает быстрее при интраназальном, чем при внутрибрюшинном введении. Результаты исследования свидетельствуют о том, что тестируемый препарат на основе пептида HLDF-6 не вызывает изменений во внутренних органах мышей Balb/c в дозе, эквивалентной



человеческой терапевтической, с учетом пересчета для данного вида животных и пятикратной терапевтической дозе. На основании проведенного исследования может быть сделано заключение о том, что лекарственное средство на основе пептида HLDF-6 при многократном интраназальном введении самцам мышей Balb/c проявляет высокую активность, превышающую активность препаратов сравнения, и может быть рекомендовано для проведения дальнейших исследований.

7. Договор № Д. ЛНР-1, 2014 г.

Сумма: 969 688 руб.

Организация-заказчик: ОАО «ФАБЕРЛИК»

Тема: «Тестирование биологически активных добавок (пептидов и других соединений) на первичных культурах фибробластов кожи человека с перспективой использования их в практике»

Полученные результаты: Осуществлено получение, наращивание и криоаморазивание фибробластов из кожи здоровых доноров разных возрастов.

Проведено сравнение ростовых свойств фибробластов от молодых и пожилых доноров и показано, что фибробласты пожилых доноров существенно хуже растут в культуре по сравнению с «молодыми фибробластами».

Осуществлен синтез и характеристика согласованных соединений – пептидов (три пептида).

Показано, что все исследованные пептиды не оказывали заметного влияния на морфологию фибробластов в культуре.

Показано, что все исследованные пептиды в концентрации 10 мкМ (0,001% - семакс и селанк; RGP – 0,0003%) оказывали негативное влияние на рост клеток.

Показано, что семакс и селанк в концентрации 10 нМ (0,0000001%), но не RGP способны незначительно (15-20%) усиливать пролиферативную активность фибробластов в культуре.

8. Договор Д.43-2014, 2014 г.

Сумма: 4 900 000 руб.

Организация-заказчик: Федеральное бюджетное государственное учреждение науки Институт химической физики РАН

Тема: «Разработка аппаратно-методического комплекса для нано- и микрохирургии ранних эмбрионов млекопитающих с использованием фемтосекундных и непрерывных лазеров с излучением в окне прозрачности биологической ткани»

Полученные результаты: Разработано материально-техническое оснащение для проведения высокоэффективной минимально инвазивной нанохирургии эмбрионов млекопитающих с использованием фемтосекундных и непрерывных лазеров с излучением в ближнем ИК диапазоне в окне прозрачности биологической ткани. На основе этой технологии разработаны методы получения генетически модифицированных доимплантационных эмбрионов млекопитающих.

9. Договор № 1508/15 от 15 августа 2015 г.





Сумма: 700 000 руб.

Организация-заказчик: Закрытое акционерное общество «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»

Тема: Проведение исследования фармакокинетики препарата глипропол

Полученные результаты: Проведенное исследование было направлено на установление особенностей фармакокинетики пептида глипропола у человека, при однократном интраназальном введении препарата «ГЛИПРОПОЛ, капли назальные 0,2%» (ЗАО «ИНПЦ «Пептоген», Россия) здоровым добровольцам. Полученные данные указывают на то, что после введения PGPL быстро всасывается в кровь ( $T_{max}$  – 15 мин), достигая концентрации – ок. 1.4 нг/мл ( $C_{max}$ ). Выводится PGPL из организма с умеренной скоростью, время полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 50 мин. То есть полное выведение глипропола можно ожидать примерно через 4 ч. С учетом полученных данных для увеличения фармакологических эффектов препарата «ГЛИПРОПОЛ, капли назальные 0,2%» можно рекомендовать двух- или трехкратный прием препарата с интервалом 6-12 ч.

10. Договор № 2001/15 от 20 января 2015 г.

Сумма: 1 000 000 руб.

Организация-заказчик: Закрытое акционерное общество «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»

Тема: Разработка технологии производства и выпуска опытной партии нового лекарственного средства на основе синтетического пептидного соединения (шифр «Эксплуатация-2-Пептоген») от « 15 » января 2015 года № 008-2/13/2015-6

Полученные результаты: Полученные данные свидетельствуют о различных механизмах и возможно с различными мишенями действия, лежащих в основе эффектов тетрапептида RPGR и тиролиберина TRH. Проведенные исследования и впервые полученные результаты соответствуют мировому уровню и могут быть использованы при выполнении дальнейших работ при создании новых лекарственных препаратов, в том числе за счет совместного использования различных субстанций.

11. Договор № Д.ЕД-32351 от 15.10.2015 г.

Сумма: 90 000 руб.

Организация-заказчик: СПбГУ

Тема: проведение экспедиционных работ

Полученные результаты: Проведена экспедиция в Ямало –Ненецкий АО с целью сбора образцов биологического материала (кровь, соскобы слизистой щеки) коренного населения трех поселений ЯНАО: пос. Зеленый Яр, пос. Мужы, г. Салехард. Собрано 38 семейных трио, относящихся к одному этносу, и 150 образцов для популяционной выборки. Полученные образцы периферической крови переданы заказчику для выполнения работ по проекту «Российские геномы».

12. Договор № SD-01-10-15 от 01.10. 2015 г.

Сумма: 700 000 руб.



Организация-заказчик: Закрытое акционерное общество «ВЕРТЕКС» (ЗАО «ВЕРТЕКС»)

Тема: «Изучение распределения по органам препарата VR-0408».

Полученные результаты: Выполнено изучение фармакокинетики исследуемого препарата VR-0408 при его однократном внутривенном введении самцам крыс породы Вистар. При выполнении договора был разработан метод введения неселективной радиоактивной тритиевой метки в субстанцию VR-0408 и получен меченный тритием препарат [3H]VR-0408 с молярной радиоактивностью 4 Ки/ммоль в количестве 14 мКи. Для получения меченного тритием препарата [3H]VR-0408 использовалась реакция высокотемпературного твердофазного каталитического изотопного обмена (ВТКИО) с тритием, которую проводили на уникальной установке ОВТ-1 ИМГ РАН.

В исследовании были использованы крысы-самцы популяции Вистар, 20 голов, масса 290 - 310 г. Препарат вводился однократно, внутривенно, инфузионно (30 мг/мин) в дозе 300 мг/кг крысам самцам под наркозом. Для введения использовался раствор препарата [3H]VR-0408 в физрастворе с концентрацией 75 мг/мл. Изучение распределения по органам и тканям субстанции VR-0408 проводили через 10, 30, 60 и 120 мин после однократного введения препарата животным. Крыс умерщвляют методом декапитации. Содержание препарата определяли в следующих органах: тимус, печень, головной мозг, почки, сердце, легкие, кровь, кишечник, селезенка, кожа, мышцы, жировая ткань. Для изучения фармакокинетики и распределения препарата VR-0408 по органам и тканям применяли метод количественного определения с использованием радиоизотопной метки. Кроме того, была получена характеристика фармакокинетического профиля препарата VR-0408 в почках при внутривенном введении самцам крыс породы Вистар. В результате проведенного исследования было показано, что препарат подвергается быстрому выведению из крови. Уже к десятой минуте после внутривенного введения препарата, его общее содержание в крови составляет менее 9 % от введенной дозы в 90 мг. Показано, что распределение препарата по органам и тканям происходит неоднородно. Наблюдается высокое включение препарата в ткани легкого, печени и почки. В начальный период времени концентрация препарата VR-0408 в тканях этих органов почти на порядок выше, чем в остальных исследованных органах и в крови. В последующий период времени снижение концентрации препарата происходит с наибольшей скоростью в почках за счет его элиминирования в мочу. Показано, что время полувыведения препарата из почек составляет 15.8 мин. Отмечено, что концентрация препарата в головном мозге была значительно ниже, чем в остальных органах и крови, при этом его общее содержание в мозге составило около 0,15% от введенной дозы.

**Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении  
организации в соответствующем научном направлении  
(представляются по желанию организации в свободной форме)**



**22. Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении, а также информация, которую организация хочет сообщить о себе дополнительно**

Проекты ФЦП (всего - 11 проектов):

Федеральная целевая программа «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (всего - 11 проектов).

Подпрограмма «Стимулирование закрепления молодежи в сфере науки, образования и высоких технологий»:

1. Г/К № 16.740.11.0630 от 02.06.2011 г.- 25.10.2013 г.

Тема: «Поиск молекулярно-генетических маркеров риска развития спорадической формы болезни Паркинсона: геномные и транскриптомные исследования».

Министерство образования и науки РФ, 1 500 000 руб.

2. Соглашение № 8593 от 01.10.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Роль транскрипционной активности нейрональных генов в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 177 000 руб.

3. Соглашение № 8307 от 10.08.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Разработка методов борьбы с биопленками бактерий - источником хронических инфекций».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 365 000 руб.

4. Соглашение № 8805 от 04.10.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Персонализированные подходы к выбору схем лечения онкологических больных: изучение возможности назначения цисплатина на основе данных индивидуального геномного полиморфизма».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 956 000 руб.

5. Соглашение № 8106 от 23.07.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Сравнение механизмов регуляции транскрипции вирусными и клеточными факторами и разработка подходов к направленной регуляции активности РНК-полимеразы»

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 825 000 руб.

6. Соглашение № 8129 от 23.07.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Сравнительное изучение клинически важных свойств условно-патогенных бактерий рода *Stenotrophomonas* и ассоциированных с ними нитчатых фагов».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 409 000 руб.

7. Соглашение № 8475 от 07.09.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Изучение взаимодействий бактериальных РНК-полимераз с ДНК-субстратами и анализ механизмов регуляции транскрипции транскрипционными факторами и различными типами ингибиторов с использованием высокочувствительных флуориметрических методов».



Министерство образования и науки РФ и РАН, 3 276 000 руб.

8. Соглашение № 8605 от 01.10.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Широкомасштабное изучение транскрипционного профиля токсической модели болезни Паркинсона: поиск РНК- маркеров ранней стадии заболевания».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 177 000 руб.

9. Соглашение № 8785 от 04.10.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Изучение регуляции экспрессии микроина В в клетках E. coli».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 1 761 000 руб.

10. Соглашение № 8047 от 20.07.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Исследование на модельных организмах (дрозофиле и бактериях) систем защиты от мобильных генетических элементов с участием коротких РНК, а также пространственной архитектуры хромосом как регуляторных механизмов клетки».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 7 320 000 руб.

11. Соглашение № 8851 от 01.11.2012 г.- 15.11.2013 г.

Тема: «Поиск молекулярных мишеней и анализ механизма действия регуляторного пептида тафтцина и его производных».

Министерство образования и науки РФ и РАН, 2 719 000 руб.

В ИМГ РАН работают 3 академика и 1 член-корреспондент РАН.

Академики РАН: Владимир Алексеевич Гвоздев, Николай Федорович Мясоедов, Евгений Давидович Свердлов.

Член-корреспондент РАН: Сергей Викторович Костров.

Гранты Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ:

1. НШ-3575.2012.4, тема «Исследование механизмов РНК-интерференции и компартиментализации генов в ядре как путей регуляции генной активности» (рук. академик А.В. Гвоздев), 2012-2013 гг.;

2. НШ-4294.2012.4, тема «Молекулярная генетика человека: медико-генетические и популяционные исследования» (рук. проф. С.А. Лимборская), 2012-2013 гг.;

3. НШ-2628.2012.4, тема «Синтез и исследования фармакологически важных пептидов, включая изотопномодифицированные» (рук. Академик Н.Ф. Мясоедов), 2012-2013 гг.;

4. НШ-360.2014.4, тема «Исследование роли коротких РНК и белков, связывающих короткие РНК, в функционировании и дифференцировке клеток гонад» (рук. академик А.В. Гвоздев), 2014-2015 гг.;

5. НШ-2017.2014.4, тема «Молекулярная генетика человека: медико-генетические и популяционные исследования» (рук. проф. С.А. Лимборская), 2014-2015 гг.;

6. НШ-4222.2014.4, тема «Синтез и исследования фармакологически важных пептидов, включая изотопно-модифицированные» (рук. Академик Н.Ф. Мясоедов), 2014-2015 гг.

Гранты Президента РФ для поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук:

1. МК-7156.2012.4, тема «Структурно-функциональные особенности РНК-полимераз термофильных бактерий» (рук. к.б.н. Н.А. Миропольская), 2012-2013 гг.;



2. МК-641.2013.4, тема «Изучение экспрессии микроРНК при болезни Паркинсона: поиск новых механизмов нейродегенерации» (рук. к.б.н. Е.В. Филатова), 2013-2014 гг.;

3. МК-2959.2014.4, тема «Изучение воздействия нейропептидов на транскриптом клеток мозга крыс в условиях экспериментальной ишемии» (рук. к.б.н. В.В. Ставчанский), 2014-2015 гг.;

4. МК-6185.2015.4, тема «Исследование физиологических эффектов нового генно-терапевтического противоопухолевого препарата АнтионкоРАН-М в организме» (рук. к.б.н. И.В. Алексеенко), 2015-2016 гг.

Стипендия Президента РФ для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики:

1. СП-1119.2012.4, Т.А. Коломин, тема «Транскриптомный подход к изучению механизма действия лекарственных средств на основе природных регуляторных пептидов», 2012-2014 гг.

#### Мероприятия

1. Юбилейная научная конференция «ИМГ РАН 2013 – гены, геномы, генетика и биомедицина», 19-20 июня 2013 г., общее количество участников – 150 чел., из них зарубежных ученых – 4 чел.

2. Международный семинар «Молекулярные основы генетики человека», 2013 г., общее количество участников – 51 чел., из них зарубежных ученых – 11 чел., ученых из других научных организаций – 6 чел.

3. VI Международная школа молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика и системная биология», 2014 г., общее количество участников – 180 чел., из них зарубежных ученых – 27 чел., ученых из других научных организаций – 89 чел.

4. XXIII Ежегодная научная конференция ИМГ РАН, 23-25 июня 2014 г.

5. XXIV Ежегодная научная конференция ИМГ РАН, 22-24 июня 2015 г.

#### Награды

1. Диплом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России» 2013 г. За патент РФ от 27 октября 2011 №2432398 (Лимборская С.А., Хрунин А.В., Флегонтова О.В., Вербенко Д.А. Способ определения гаплотипического полиморфизма участка аутосомной ДНК индивидуума).

2. Академик Свердлов Евгений Давидович - золотая медаль имени В.А. Энгельгардта за выдающиеся работы в области молекулярной биологии. 2014 г.

3. Академик Мясоедов Николай Федорович – государственная премия им. Ю.А. Овчинникова РАН. 2015 г.

4. Академик Свердлов Евгений Давидович – государственная премия в области науки и технологий. 2015 г.



5. К.б.н. Миропольская Наталия Александровна – международная премия L'Oreal. 2015

г.

ФИО руководителя

*С.В. Костро*



Подпись

*[Handwritten signature]*

Дата

*22.05.2017 г.*



057235