

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

«Согласовано»

постановление Бюро ОБН РАН

от _____ 201 г. № _____

Академик-секретарь

Отделения биологических наук РАН

академик РАН М.П. Кирпичников

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки**

**ИНСТИТУТ БЕЛКА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК
ОТЧЕТ**

2019 год

Утвержден на заседании
Ученого совета Института белка РАН
протокол №11 от 16 декабря 2019г.



директор Института белка РАН

В.А.Колб

Номер и наименование направления фундаменталь- ных исследований (по Программе)	Полученные результаты (в привязке к ожидаемым результатам)
57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ» Структурные и функциональные исследования белков и их комплексов (№0115-2019-0001)	В отчетном 2019 году на удалось выделить γ-субъединицу eIF2 человека в растворимой форме с помощью дробной ренатурации путем ступенчатого понижения концентрации мочевины в присутствии лиганда - α-субъединицы eIF2 и реконструировать гетеродимер $\alpha\gamma$. Этот результат является приоритетным, получен впервые. Полученный препарат был протестирован в экспериментах по кристаллизации. На данный момент получены микрокристаллы $\alpha\gamma$-гетеродимера eIF2 в нескольких условиях. В настоящее время ведется оптимизация этих условий с целью получения пригодных для рентгеноструктурного анализа кристаллов. В 2019 году вышла в свет наша статья [Nikonov O. <i>et al.</i>, <i>Acta Crystallogr D Biol Crystallogr</i>, 2019], посвященная структурным исследованиям архейной γ-субъединицы aIF2. Результаты наших исследований, описанные в этой статье проливают свет на понимание механизма инициации трансляции у архей. Нами была определена структура архейной γ-субъединицы aIF2 в комплексе с аналогом ГТФ и проведен сравнительный анализ этой структуры с другими известными структурами γ-субъединицы в ГТФ и ГДФ-связанном состояниях. Была выявлена дополнительная петля (третья), которая работает как переключатель во время гидролиза ГТФ, запуская гидролиз ГТФ, что подтверждает идею о спонтанном гидролизе ГТФ и отсутствие ГТФаза активирующего фактора у архей. Получена новая линейка мутантов дрожжевого фактора рециклинга рибосом TMA22 (DENR), направленных на выяснение роли каждого домена и отдельных структурных элементов белка TMA22.

	Были получены изолированные домены ТМА22: <i>N</i>-концевой и <i>C</i>-концевой и химера ТМА22, у которой <i>C</i>-концевой домен заменили на гомологичный фактор инициации трансляции eIF1. Функция eIF1 заключается в правильном распознавании инициаторной тРНК, другими словами влияет на точность трансляции. В прошлом году мы заменили “basic loop” ТМА22 на “basic loop” eIF1. Оказалось, что такая замена ингибирует реинициацию трансляции основной кодирующей части мРНК с такой же эффективностью, что и белок дикого типа ТМА22, т.е. не повлияла данная мутация на результат. В этом году мы решили посмотреть, сможет ли eIF1 выполнять те же функции в реинициации, что и ТМА22, заменив гомологичный домен фактором eIF1. В настоящее время ведётся работа по тестированию всех полученных мутантных форм белка ТМА22 на активность в бесклеточной системе трансляции. Для изучения влияния <i>Y</i>-бокс-связывающих белков 1 и 3 (<i>YBX1</i> и <i>YBX3</i>) на экспрессию клеточных генов были получены клетки HEK293T, в которых методом геномного редактирования CRISPR/Cas9 были одновременно выключены гены <i>YBX1</i> и <i>YBX3</i>, а также клетки HEK293T, в которых выключен только ген <i>YBX3</i>. Отсутствие экспрессии <i>YBX1</i> и <i>YBX3</i> было подтверждено методами вестерн-блоттинга и ОТ-ПЦР в реальном времени. Ранее мы выяснили, что наборы мРНК, с которыми связываются <i>YB</i>-1 и <i>YB</i>-3 очень похожи. В этом году мы сравнили между собой эффективности иммунопреципитации РНК за антитела против белков <i>YB</i>-1 и <i>YB</i>-3, полученные с использованием различных антител на <i>YB</i>-1 (3 разных антитела на <i>C</i>-конец белка) и разным способом очистки от рибосомальной РНК (очистка мРНК за олиго-dT-смола или ферментативное расщепление рРНК в составе ДНК-РНК гибрида после отжига комплементарной ДНК). Оказалось, что, несмотря на различные условия эксперимента, эффективности иммунопреципитации мРНК за антитела против белков <i>YB</i>-1 и <i>YB</i>-3 хорошо коррелируют (коэффициенты корреляции 0.79-0.99), что
--	--

	подтверждает наши данные о схожем наборе мРНК, взаимодействующих с YB-1 и YB-3. Были проанализировали функциональные группы мРНК, взаимодействующих с YB-1 и YB-3. Оказалось, что среди хорошо-взаимодействующих с Y-бокс-связывающими белками мРНК значимых функциональных групп не наблюдается, в то время как мРНК с наименьшим сродством к Y-бокс-связывающими белками обогащены мРНК рибосомных белков, факторов процессинга рРНК и оксидоредуктазами. Стоит отметить, что, несмотря на очень большое сходство, некоторые группы мРНК имеют предпочтение к определенному белку. Так мРНК РНК-хеликаз и РНК-связывающих белков связываются с YB-1 сильнее, чем с YB-3, а мРНК транскрипционных факторов и трансмембранных транспортеров связываются сильнее с YB-3. Недавно было высказано предположение, что от эффективности транскрипции может зависеть степень метилирования мРНК и последующий mTOR-опосредованный трансляционный ответ. Мы решили это проверить для гена YB-1. Ранее мы получили генетические конструкции на основе плазмиды pNL2.2 с короткоживущей люциферазой NlucP, находящейся под контролем промоторной области и 5'НТО гена YBX1 человека, содержащие мутации в сайтах связывания транскрипционных факторов E2F1 и YY1. Данные мутации приводят к снижению эффективности транскрипции. Мы ожидали, что пропадет mTOR-зависимое ингибирование трансляции мРНК, транскрибированной с мутантных промоторов. Однако трансляция мРНК, транскрибированных с мутантных промоторов, ингибируется Torin1 (ингибитор mTOR-киназы) или при аминокислотном голодании в той же степени, что и мРНК, транскрибированная с промотора дикого типа. Таким образом, mTOR-опосредованный трансляционный ответ для мРНК YB-1, вероятно, не зависит от
--	---

	эффективности транскрипции. Ранее в модельной системе ядерного импорта белков <i>in vitro</i> были получены данные о влиянии имитации фосфорилирования по остатку треонина 80 и серина 102 на транспорт белка YB-1. Для подтверждения этих данных было решено исследовать эффект фосфорилирования этих остатков на транспорт белка YB-1 в живых клетках HeLa. Для этого были получены генетические конструкции на основе вектора pcDNA 3, кодирующие белок YB-1 с мутациями по остаткам треонина 80 или серина 102. Мутации имитируют дефосфорилированное состояние белка YB-1 (замена треонина/серина на аланин) или его фосфорилированное состояние (замена треонина/серина на аспарагиновую кислоту). Исследованы условия, обеспечивающие образование инициаторного комплекса Qβ-репликазы с законной матрицей. Показано, что несмотря на то, что, наряду с 3'-концом, 5'-конец матрицы узнается Qβ-репликазой на стадии инициации, трифосфос-фатная группа, присутствующая на 5'-конце матрицы, не требуется ни для инициации, ни для более поздних стадий репликационного цикла. Показано также, что инициаторный нуклеотид можно заменить на олигонуклеотидный праймер, комплементарный 3'-концу законной матрицы. Это приводит к образованию полноценного инициаторного комплекса: Qβ-репликаза переходит в закрытую конформацию и способна удлинять праймер до полноразмерной комплементарной копии матрицы. При этом, хотя образование инициаторного комплекса происходит в отсутствие образования межнуклеотидных связей, ионы Mg²⁺ строго необходимы. Полученный результат указывает на то, что на стадии инициации ионы Mg²⁺ выполняют важную, неизвестную ранее, некаталитическую функцию. Исследована роль белка S1 в специфическом взаимодействии Qβ-репликазы с геномной РНК бактериофага Qβ. Было известно, что
--	---

	Qβ-репликаза специфически взаимодействует с двумя внутренними участками Qβ-РНК, называемыми М- и S-сайтами, и оба взаимодействия опосредованы белком S1. Однако было неизвестно, может ли белок S1 узнавать в составе Qβ-репликазы оба сайта одновременно. Чтобы исследовать этот вопрос, белок S1 смешивали в разных пропорциях с мечеными фрагментами Qβ-РНК, включающими М- и S-сайты, и образовавшиеся комплексы разделяли с помощью нативного гель-электрофореза. Это позволило обнаружить гибридный комплекс, в котором белок S1 связан одновременно с обоими фрагментами. Полученный результат указывает на наличие двух РНК-связывающих центров на молекуле белка S1 и имеет важное значение для понимания механизма действия этого белка. (ИБ РАН).
57 «Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ» "Разработка алгоритма направленного изменения сродства биологически значимых белков к их молекулярным партнерам" (№ 0095-2019-	С помощью программы PROSS были рассчитаны точечные замены аминокислотных остатков (направленные на увеличение стабильности, растворимости и т.д) глицил-тРНК синтказы человека (GARS). В результате этих расчетов нами был определен набор точечных замен (минимум 6, максимум 20). На данный момент нами получена мутантная форма GARS, содержащая минимальный набор точечных замен (Asp573Ser/Ala609Pro/Glu698Pro/Val382Met/Tyr416Phe/Ser423Asp). Введенные замены увеличили стабильность и растворимость белка, что помогло выделить глицил-тРНК синтетазу человека в препаративных количествах с чистотой, пригодной для кристаллизации. Было показано, что введенные замены не изменили сродство глицил-тРНК синтказы к фрагментам вирусных мРНК. В процессе жизнедеятельности клетки фактор инициации трансляции 2 эукариот и архей (e/aIF2) в ГТФ-связанном состоянии обеспечивает доставку метионилированной инициаторной тРНК (Met-tRNAⁱMet) на малую субчастицу рибосомы. После кодон-

0009)	антикодового узнавания e/aIF2 покидает рибосому, оставляя Met-tRNAⁱMet в ее Р сайте и открывая возможности для дальнейших этапов биосинтеза белка. Этот фактор состоит из трех субъединиц: α, β и γ. Наибольшая из них, γ субъединица, является ГТФ-азой и отвечает за все конформационные переходы в процессе функционирования e/aIF2. В ее состав входят три домена, при этом I домен является нуклеотид связывающим (G домен). Мы определили структуру γ-субъединицы фактора инициации 2 из <i>Sulfolobus solfataricus</i> (SsoIF2 γ), полученную без Mg²⁺. Анализ ее структуры и сравнение с известными структурами aIF2 γ показали, что: 1) ион магния необходим для формирования и поддержания активной формы SsoIF2 γ, 2) кроме двух ранее известных участков-переключателей γ субъединица e/aIF2 имеет еще один переключатель, функция которого может заключаться в инициации процессов гидролиза ГТФ и удаления фактора из рибосомы после успешного кодон-антикодового узнавания. Определена структура мутантной формы архейной γ-субъединицы aIF2 Pe181Thr, имитирующая соответствующую мутацию Pe222Thr в человеческой γ-субъединице eIF2, которая приводит к умственной недееспособности и микроцефалии. Раскрыт молекулярный механизм данной мутации. При образовании интерфейса между β и γ-субъединицами боковая цепь Tyr238 блокирует доступ растворителя к Pe222, что в мутанте Pe222Thr человеческой γ-субъединицы eIF2 приводит к появлению ненасыщенной водородной связи в треонине. В этом случае вероятность образования $\beta\gamma$-димеров значительно снижается и вместо полноразмерных гетеротримеров значительная часть eIF2 существует в виде $\alpha\gamma$-димеров. Потеря целостности фактора приводит, как отмечалось ранее, к умственной отсталости и микроцефалии (ИБ РАН)
58. «Молекулярная	Для изучения механизмов неканонической эукариотической инициации трансляции была создана матричная РНК, в которой 5'-

генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия» Изучение процесса биосинтеза белка и механизма его регуляции (№ 0115-2019-0003)	нетранслируемая (лидерная) область мРНК, кодирующей фотобелок обелин («обелиновый лидер»), была модифицирована добавлением к её 5' концу 45 дезоксицитидиловых нуклеотидов и флуоресцентной метки. Образования рибосомных 48S инициаторных комплексов на стартовом кодоне такой модифицированной мРНК исследовали с помощью метода ингибирования удлинения праймера (тупринтинг). Оказалось, что, в отличие от мРНК с исходной лидерной последовательностью, инициация на мРНК с модифицированным лидером может происходить в отсутствие фактора eIF4F, хотя и с меньшей эффективностью, чем с участием этого фактора и АТФ. Обнаруженное явление указывает на неизученную функцию фактора eIF4F, проявляемую на начальном этапе узнавания мРНК иницирующей рибосомной субчастицей. Ранее нами была выдвинута гипотезы о специальном механизме поддержания определённой плотности распределения транслирующих рибосом на РНК вирусов растений для оптимизации запрограммированного сдвига рамки считывания. Проверку этой гипотезы проводили на геномной РНК вируса деформирующей мозаики гороха, содержащей три структурных элемента, компактно расположенных в районе стоп-кодона вирусного белка р33 и стимулирующих функционально необходимый -1 сдвиг рамки считывания. Была сконструирована химерная РНК, состоящая из 1-1075 фрагмента вирусной РНК и цистрона светлячковой люциферазы, расположенного сразу после упомянутых структурных элементов со сдвигом рамки считывания. Были синтезированы как некэпированные РНК с исходной 5'-нетранслируемой областью вирусной гРНК, так и кэпированные РНК с лидерной последовательностью мРНК гермина – основной мРНК прорастающих зародышей пшеницы. Было показано, что при трансляции обеих РНК в системе из зародышей пшеницы количество продукта, содержащего последовательность светлячковой люциферазы, достаточно для детекции активности фермента с помощью высокочувствительного люмино-
--	--

	метра, т.е. полученные конструкции могут служить репортерами при изучении эффективности сдвига рамки считывания. Анализ с помощью центрифугирования в градиенте сахарозы показал, что средний размер полисом при трансляции кэпированной РНК с герминовым лидером заметно превышает размер полисом при трансляции РНК с вирусным лидером (5-6 против 2-3 рибосом). Если такое увеличение плотности полирибосом будет недостаточным для детектируемого уменьшения эффективности сдвига рамки считывания, мы предполагаем использовать более универсальный омега-лидер вируса табачной мозаики, способность которого обеспечивать высокий уровень кэп-независимой инициации была продемонстрирована нами ранее для большого набора репортерных конструкций. (ИБ РАН)
60 "Клеточная биология. Теоретические основы клеточных технологий "Изучение организации и функций белковых фибрилл в клетках." (№ 0115-2019-0002)	Для выполнения работы по исследованию взаимодействия белка CLASP2 с аппаратом Гольджи и микротрубочками получены ДНК-конструкции, кодирующие белки-участники этого взаимодействия. В частности, получена и верифицирована секвенированием ДНК-конструкция, кодирующая белок GCC185 (GOLGA2), слитый с зеленым флуоресцентным белком, и предназначенная для экспрессии в животных клетках. Подобная ДНК-конструкция синтезирована впервые. Для ее получения отдельные фрагменты кДНК GCC185 были синтезированы методом ПЦР на основе библиотеки кДНК, ранее полученной методом обратной транскрипции из мРНК, выделенной из культивируемых клеток человека. Фрагменты затем были последовательно соединены в единую ДНК-конструкцию. При экспрессии в культивируемых животных клетках продукт экспрессии локализовался в аппарате Гольджи. Также получена ДНК-конструкция, кодирующая изоформу-1 малой ГТФазы Arl7/Arl4c. Продукт ее экспрессии локализовался преимущественно в ядрах клеток. Высказано предположение, что в аппарате Гольджи локализуется изоформа-2 этого белка.

	Исследованы различия в регуляции археллинов-экопаралогов, путем мониторинга биосинтеза белков на уровнях транскрипции и трансляции, а также их сборки в состав нитей архелл. Было обнаружено, что при различных концентрациях соли в ростовой среде наблюдается различная экспрессия каждого из двух археллинов. Показано, что синтез архелл у <i>Har. marismortui</i> в основном регулируется на уровнях транскрипции и секреции. Эти данные показывают, что множественные археллины <i>Har. marismortui</i> не являются избыточными, и могут отображать тонкие функциональные различия, которые позволяют клеткам адаптироваться к различным условиям окружающей среды (Syutkin et al., 2019). Галофильные археи из группы <i>Halorubrum</i> характеризуются наличием одного оперона из двух археллиновых генов <i>flaB1</i> и <i>flaB2</i>, при этом аминокислотные последовательности соответствующих белковых продуктов сильно дивергированы (идентичность составляет не более 40%). Чтобы прояснить роль каждого из археллинов, мы сравнили археллы двух природных штаммов <i>Halorubrum lacusprofundi</i>: штамма DL18, содержащего оба археллиновых гена и типового штамма ACAM 34, геном которого содержит единственный археллиновый ген <i>flaB2</i>. Сигнальный пептид, кодируемый геном <i>flaB2 Hrr. lacusprofundi</i> ACAM 34, отличается от сигнального пептида <i>FlaB2 Hrr. lacusprofundi</i> DL18 и идентичен сигнальному пептиду <i>FlaB1</i>. Это указывает на то, что геном предка <i>Hrr. lacusprofundi</i> ACAM 34 содержал два археллиновых гена, но в дальнейшем ген <i>flaB1</i> был утрачен в результате рекомбинации с последующей делецией соответствующего сегмента ДНК археллинового оперона. Мы показали, что оба природных штамма синтезируют функциональные археллы, при этом подвижность штамма DL18 существенно выше. Филаменты архелл <i>Hrr. lacusprofundi</i> DL18 построены из обоих археллинов <i>FlaB1</i> и <i>FlaB2</i>. Молярное соотношение <i>FlaB1/FlaB2</i>, определенное по сканированию
--	---

	полиакриламидных гелей после ДСН-электрофореза, составляет приблизительно 1:1. Кроме того, используя гетерологичную экспрессию в штамме <i>Haloferax volcanii</i> с инактивированными собственными археллиновыми генами, мы получили три типа рекомбинантных филаментов, состоящих только из одного или обоих археллинов <i>Hrr. lacusprofundi</i>, включая не имеющие природных аналогов, однокомпонентные филаменты из FlaB1. Мы обнаружили, что экспрессия чужеродных археллинов <i>Hrr. lacusprofundi</i> в неподвижном штамме <i>Hfx. volcanii</i> приводит к восстановлению клеточной подвижности. Все три штамма, экспрессирующие археллины (FlaB1, FlaB2 и FlaB1B2), были подвижными, что указывало на функциональность рекомбинантных архелл. Электронная микроскопия выделенных филаментов показала, что как природные, так и рекомбинантные FlaB2-археллы более гибкие и часто скручены в петли и клубки. Рекомбинантные археллы FlaB1 и FlaB1B2 внешне напоминают природные и выглядят как типичные суперспиральные нити жгутиков. Гликозилирование природных и рекомбинантных архелл было подтверждено с помощью специфического окрашивания. Структура олигосахаридов, которые используются при гликозилировании археллинов <i>Hfx. volcanii</i> хорошо известна, в отличие от <i>Hrr. lacusprofundi</i>. Однако, имеются данные, указывающие, что представители этих двух родов используют для гликозилирования поверхностных белков различные типы сахаридов (Zaretsky et al, <i>Frontiers in Microbiol.</i>, 2018). Таким образом, несмотря на отличный от природного тип гликозилирования, археллины <i>Hrr. lacusprofundi</i> сохраняют стабильность и способность к сборке в функциональные структуры. С помощью сканирующей микрокалориметрии мы показали, что двухкомпонентные природные FlaB1FlaB2-археллы более стабильны, чем FlaB2-археллы. Температуры плавления двухкомпонентных нитей при одинаковых солевых условиях существенно выше, чем у однокомпонентных. Результаты
--	---

	экспериментов с использованием сканирующей микрокалориметрии для рекомбинантных филаментов согласуются с данными для природных архелл: FlaB1FlaB2-R нити более стабильны, чем нити FlaB1-R, а стабильность нитей FlaB2-R существенно ниже, чем у двух других типов рекомбинантных архелл. Температуры плавления рекомбинантных архелл FlaB1B2-R и FlaB2-R в одинаковых солевых условиях близки соответствующим температурам природных архелл. Таким образом, как нативные, так и рекомбинантные двухкомпонентные филаменты <i>Hrr. lacusprofundi</i> отличаются повышенной термостабильностью и более устойчивы к воздействию пониженной солености, чем однокомпонентные филаменты. Полученные данные свидетельствуют о взаимозависимости процессов термической денатурации археллинов FlaB1 и FlaB2, что указывает на тесное взаимодействие этих субъединиц в надмолекулярной структуре. Таким образом, функциональные археллы <i>Hrr. lacusprofundi</i> могут быть построены из единственного археллина FlaB2 или FlaB1 и двухкомпонентный состав не нужен для спирализации филаментов. Присутствие двух различных субъединиц отвечает за дополнительную стабилизацию структуры архелл и их адаптацию к более широкому диапазону внешних условий. Сравнительный геномный анализ археллинов показывает, что описанная комбинация из двух сильно отличающихся археллинов, характерная для рода <i>Halorubrum</i>, встречается и у организмов других родов галоархей. Ранее было показано, что дополнительные археллины могут участвовать в формировании второстепенных компонентов нити (крюк) или выступать в качестве экопаралогов. В данной работе мы впервые показали, что множественные археллины также могут быть важны для повышения стабильности филамента. Кроме того, мы приводим доказательства того, что обмен археллинами между различными видами галоархей может приводить к формированию функциональных архелл и способствовать эволюционной приспособляемости разных видов (Pyatibratov et al., 2019).
--	--

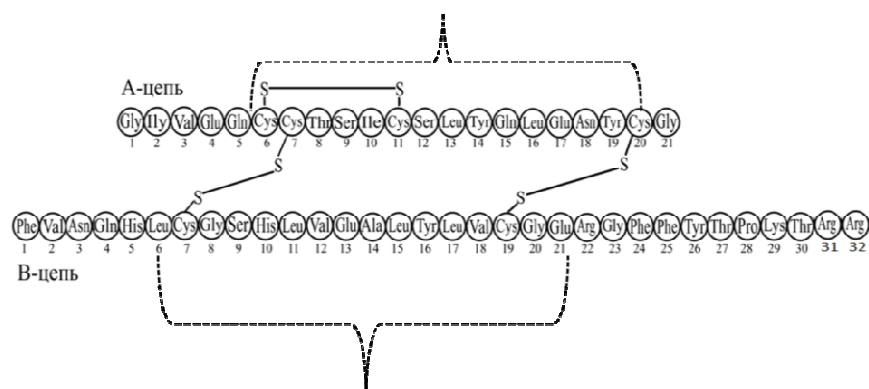
	Ранее мы показали, что штамм <i>Haloarcula hispanica</i> DF60 при определенных условиях наряду с жгутиками (диаметр 10-11 нм) продуцирует тонкие филаменты диаметром около 3 нм в 3 раза тоньше жгутиков. При ДСН-электрофорезе препаратов, содержащих тонкие филаменты, было обнаружено, что наряду с археллинами присутствует дополнительный белок, относительная доля которого возрастала при увеличении содержания тонких нитей в препаратах. Масс-спектрометрический анализ показал, что данный белок является продуктом гена HAH_0240. Аминокислотная последовательность соответствующего белка содержит т. н. твин-аргининовый (twinarg) паттерн MKLNRR (сигнальный пептид, используемый при т. н. твин-аргининовом способе секреции белков. Известно, что при сборке бактериальных пилей IV типа, архейных жгутиков и описанных архейных пилей используется путь Sec. До настоящего времени не было описано ни одного случая использования пути TAT при сборке нитевидных структур у архей. В 2019 г. были получены генетические конструкции для получения делеционных мутантов <i>Har. hispanica</i> DF60 по гену HAH_0240 и гетерологичной экспрессии данного гена в <i>Haloferax volcanii</i>. Исследования по созданию искусственных гибридных структур с заданными свойствами с использованием биополимерных структур бактериального происхождения бурно развиваются и считаются очень перспективными. Жгутики экстремально галофильных архей имеют преимущества перед бактериальными надмолекулярными структурами при использовании их в нанотехнологических целях. Ранее нами был разработан метод модификации аминокислотных остатков, расположенных на поверхности жгутика галофильной археи <i>Halobacterium salinarum</i>. Однако системы для генетических манипуляций на основе <i>Hbt. salinarum</i> имеют существенные недостатки из-за геномной нестабильности получаемых мутантов вследствие высокого содержания мобильных генетических
--	---

	элементов. Кроме того, из-за сложной организации археллиновых генов и высокого сходства между ними трудно получить археллы с высокой долей модифицированных субъединиц. В 2019 г. мы решили продолжить работу в этом направлении, используя систему на основе <i>Haloferax volcanii</i>. Были получены плазмидные конструкции для экспрессии генов археллинов flgA1 и flgA2 Hfx. <i>volcanii</i>, модифицированных вставкой, кодирующей FLAG-пептид между Ala88 и Ala89. Аналогичный сайт между двумя сайтами гликозилирования ранее успешно использовался нами для введения пептидной вставки в археллины Hbt. <i>salinarum</i>. К сожалению, в случае Hfx. <i>volcanii</i> модифицированные археллины не собирались в жгуты. В качестве альтернативных мест для пептидных вставок в археллины Hfx. <i>volcanii</i> нами рассматриваются участки I (M198-K205), II (V69-T77), III (T117-D122), IV (G167-G173). В настоящее время проводится работа по получению соответствующих генетических конструкций Продemonстрировано, что взаимодействие митохондрий с виментиновыми промежуточными филаментами регулируется кальций-зависимой протеазой кальпаином. Ингибиторный анализ показал, что эта митохондриальная протеаза относится к классу атипических кальпаинов. Выявлена роль виментиновых промежуточных филаментов в определении направленности миграции фибробластов. Нокаут гена виментина при помощи системы CRISP Cas9 приводил к полной дезориентации клеток. Анализ при помощи атомной силовой микроскопии показал, что в клетках, содержащих виментин, упругость на переднем крае клеток вдвое выше, чем сзади, в то время как у безвиментиновых клеток упругость была одинаковой и низкой. (ИБ РАН)
61 "Биофизика.	Изучение процесса амилоидообразования для инсулина и его

Радиобиология. Математические модели в биологии. Биоинформатика". Биоинформатические и протеомные исследования белков и их комплексов (№0115-2019-0004)	аналогов короткого и пролонгированного действия. Модельным объектом для исследования амилоидогенеза может служить инсулин, как хорошо изученный и образующий полиморфные агрегаты, амилоидогенный белок. Аналоги инсулина могут отличаться по скорости образования амилоидных фибрилл, поэтому следовало выяснить потенциальную амилоидогенность аналогов и сравнить ее с таковой у инсулина. <i>Целью</i> данной работы стало выявление особенностей фибриллогенеза инсулина и его аналогов короткого (инсулин “лизпро”) и длительного действия (инсулин “гларгин”). В исследовании впервые показано, что лаг-период роста амилоидных фибрилл для препаратов гларгина концентрацией 4 мг/мл составляет 23-25 часов, что в 3 и 2 раза больше по сравнению с инсулином ($T_{lag} = 8$ часов), а у лизпро ($T_{lag} = 11-12$ часов) при той же концентрации препарата в условиях 20 % уксусной кислоты (pH 2,0) и 140 mM NaCl при температуре 37 °C. 1. В работе продемонстрировано, что в наших условиях эксперимента препараты гларгина формируют фибриллы. С помощью электронной микроскопии подтверждено, что морфология фибрилл гларгина сходна с морфологией амилоидных На основе кинетик изменения интенсивности флуоресценции тиофлавина Т (ThT) для амилоидных фибрилл гларгина были определены наиболее вероятные значения размера ядер первичной Исследовано влияние различных L-аминокислот на процесс фибриллообразования аналогов инсулина короткого и длительного действия. Для гидролизатов фибрилл инсулина, лизпро и гларгина определены аминокислотные последовательности, входящие в осто́в фибрилл и защищенные от протеолитического расщепления смесью протеаз – трипсином, химотрипсином и протеиназой К.
---	--

Гларгин

A6-



B6-B21

Рис. 1. Результаты определения участков молекул, защищенных от действия трипсина, химотрипсина и протеиназы К, с помощью ВЭЖХ-масс-спектрометрии для фибрилл гларгина. Фигурными скобками выделена двухцепочечная последовательность, защищенная от протеолиза – A6-A20, B6-B21.

Существуют ли сайты сплайсинга в пре-мРНК, приходящиеся на гомо-повторы в белках человека?

Чтобы ответить на вопрос, существуют ли сайты сплайсинга в пре-мРНК, приходящиеся на гомо-повторы в белках человека, мы исследовали белки с гомо-повторами длиной больше, чем 4 а.о. Мы впервые показали, что в протеоме человека есть пара сотен белков с гомо-повторами, на которые приходится хотя бы один сайт сплайсинга в пре-мРНК. Мы получили значимый для дальнейших исследований функций гомо-повторов результат, свидетельствующий о том, что участки сплайсинга в пре-мРНК чаще приходятся на С-концевую часть гомо-повтора (60%), чем на середину или N-концевую часть гомо-повтора. Доля белков, сайты сплайсинга которых в пре-мРНК приходятся на гомо-повторы и в то же время ассоциированы с болезнями, составляет около 16%. Данный результат указывает на то, что доля таких белков в два раза больше доли белков в протеоме человека, ассоциированных с

тем или иным заболеванием. Полученные данные важны для дальнейшего изучения функций гомо-повторов.

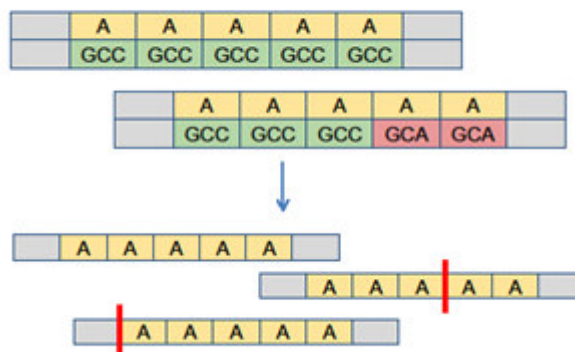


Рис. 2. Схематичное изображение кодирования аланинового гомоповтора из пяти остатков. Показан пример, когда данный гомоповтор кодирует как одинаковый кодон, так и разные. Внизу рисунка показаны возможные варианты расположения сайта сплайсинга для гомоповтора: его может и не быть, может приходиться на середину участка или на N- и С-концевые участки.

Исследование эволюционной и функциональной взаимосвязи специфичности гибких участков с таксономической принадлежностью организмов в семействах регуляторных белков и ферментов.

Структурно функциональный анализ характеристик S1 доменов на примере исследования семейства рибосомных белков S1

Оценка уровня гомологичности различных бактериальных S1 доменов показала, что для длинных белков S1 (пяти- и шестидоменных) центральная часть белков более консервативна, чем концевые домены, что, по-видимому, говорит о необходимости ее стабильности для функциональной активности. При этом, при выравнивании последовательностей между отдельными доменами в каждой группе выявляется довольно низкий процент

	идентичности, что указывает на то, что для общего функционирования этих белков структурный каркас (OB-fold) более важен, чем аминокислотная последовательность. С другой стороны, бактериальные S1 белки в классическом смысле отличаются от белков с тандемными повторами. Так, мы обнаружили, что однодоменные и двухдоменные S1 белки имеют более стабильную и жесткую структуру, исходя из анализа процента их внутренней гибкости/разупорядоченности. Увеличение количества структурных доменов способствует возможному переходу части белков из свернутого состояния в состояние “расплавленной глобулы” (MG). Например, для белков, содержащих три и четыре домена, отношение прогнозируемого состояния MG составляет около 70%. При этом, относительно небольшой процент внутренней гибкости/разупорядоченности в отдельных структурных доменах можно рассматривать как показатель стабильности и жесткости отдельных S1 доменов. В то же время, соотношение гибкости в отдельных доменах, по-видимому, напрямую связано с их биологической активностью. Более стабильная и компактная центральная часть в мультидоменных белках важна для взаимодействия РНК, терминальные домены - для других функций. В то же время, равное соотношение областей, соединяющих вторичную структуру в отдельных доменах и между структурными доменами, указывает на примерно одинаковую организацию мультидоменных S1 белков, а также положение и соотношение вторичной структуры в отдельных доменах.
--	--

IsUnstruct

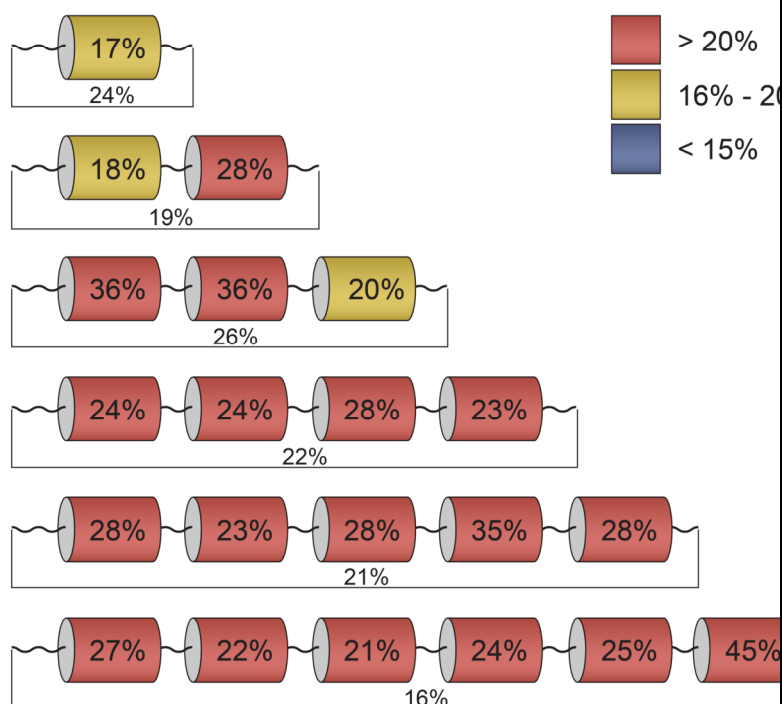


Рис.3. Доля неструктурированных остатков в различных доменах рибосомного белка S1 согласно предсказанию программы IsUnstruct для 1374 последовательностей S1 белка.

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

Начата отработка методик экстракции белков из мочи человека, обработки белков протеазами и анализ полученных гидролизатов методом tandemной масс-спектрометрии высокого разрешения. Целью данной работы является подбор условий пробоподготовки и анализа белковых компонентов мочи доноров, при которых идентифицируется максимальное число белков в образцах мочи.

На первом этапе нами были проведены предварительные эксперименты по выделению белков из мочи, их пробоподготовка и масс-спектрометрический анализ согласно обычным методам выделения белков, их гидролиза и проведения рутинного анализа идентификации белков с помощью tandemной масс-спектрометрии

	высокого разрешения. Далее, используя отработанные методики, нами были предприняты шаги по оптимизации каждого этапа исследования с целью достижения максимального результата по количеству идентифицированных белков в исследуемых образцах. Всю работу условно можно разделить на следующие этапы: осаждение белков мочи, подготовка осажденных белков для их последующего гидролиза и гидролиз белков, масс-спектрометрический анализ гидролизатов белка. В результате предварительной работы были подобраны базисные условия всех этапов заданного процесса, показано, что из трех рассмотренных нами вариантов осаждения белков (сульфатом аммония, ацетоном и спиртом) наиболее оптимальным является осаждение белков с использованием спирта. Осажденные белки ресуспензировали и разделяли при помощи гелеэлектрофореза. Далее проводили гидролиз белков в геле, предварительно разделив его на 4-5 фракций по молекулярным массам белков. Гидролизаты белков, полученных для каждой фракции, независимо анализировали методом ВЭЖХ-МС. Полученны данные ВЭЖХ-МС объединяли и идентифицировали белки с помощью коммерческих программ PeaksStudio 7.5 и IdentiPy (демо-версия). Данный подход позволил определить от 600 до 1000 различных белковых мишеней в различных образцах мочи человека. Существует ли предпочтение в использовании определённых кодонов для гомоповторов в белках? Гомоповторы - протяженные участки (более пяти аминокислотных остатков) в белковых последовательностях, состоящие из одного типа аминокислоты. В данной работе проведен статистический анализ распределения кодонов, кодирующих аминокислоты и вовлеченные в образование гомоповторов (ККГП) представленных в референсном протеоме человека. Нами было найдены 3696 белковых последовательностей из референсного протеома человека в которых встречаются гомоповторы. Вопрос, который нас интересовал, состоял в том - является ли распределение частот
--	---

встречаемости ККГП похожим на распределение частот встречаемости кодонов в протеоме. Известно, что распределение встречаемости кодонов в протеоме далеко от равномерного, некоторые кодоны по тем или иным причинам оказывались более предпочтительными и в ходе эволюции их частота встречаемости повышалась. Нами показано, что это утверждение справедливо также и для гомоповторов, при этом, для части ККГП сдвиг в распределении частот встречаемости довольно сильно отличается от такого сдвига в частотах встречаемости кодонов в протеоме, что особенно заметно для таких аминокислот как Cys, Tyr, Asn, Asp, Lys, Glu, His. Особый интерес представляет Glu - так как это одна из наиболее распространенных аминокислот, вовлеченных в гомоповторы. Таким образом, можно сделать два вывода: а) кодоны аминокислот, вовлеченных в гомоповторы, прошли отбор и не распределены равномерно; б) распределение частот встречаемости кодонов, кодирующих аминокислоты из гомоповторов, отличается от распределения встречаемости кодонов в протеоме, т.е. ККГП претерпели свой собственный отбор.

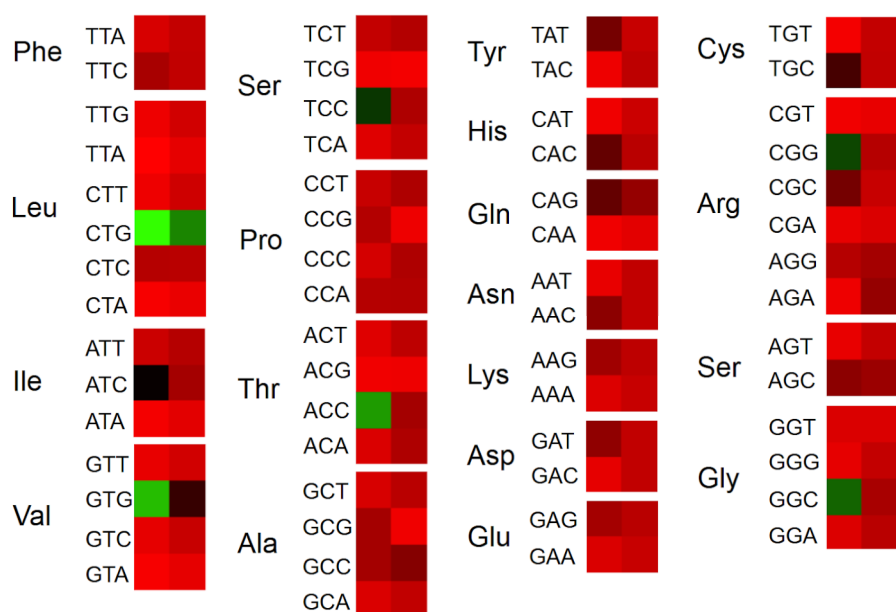


Рис.4. Рассчитанные значения RSCU (relative synonymous codon usage) - сравнение ожидаемой частоты (исходя из предполагаемого

	равномерного распределения) встречаемости кодона с действительной для данной аминокислоты) для каждого из кодонов. Левый столбец - RSCU на основе данных встречаемости кодонов в геноме, правый RSCU для гомоповторов (ККГП). (ИБ РАН)
VI. Биологические науки 61. Биофизика, радиобиология, математические модели в биологии, биоинформатик а Тема: "Теоретические и экспериментальные исследования пространственной структуры белков и других макромолекул" (№ 0115-2019-0005)	Исследовано влияние включения аспарагиновых и глутаминовых остатков на амилоидогенез белка Бенс-Джонса. Формирование амилоидных структур белка Бенс-Джонса часто сопровождается множественную миеломную нефропатию. Ранее было обнаружено, что высокое содержание аспарагиновых и глутаминовых остатков в полипептидной цепи белков играет определяющую роль в их амилоидоподобной агрегации, приводящей к нейродегенеративным заболеваниям. В настоящей работе исследована морфология агрегатов рекомбинантных белков Бенс-Джонса с введенными аминокислотными остатками аспарагина и глутамин в различные точки аминокислотной последовательности (замены Y187N, K170N, S157Q, R109N и D29Q (см. рис. 1)), - агрегатов, формирующихся в условиях, близких к условиям их существования в различных органах (pH 7.2 для кровотока, pH 6.5 для периферических и pH 4.5 для внутренних почечных протоков). С использованием атомно-силовой микроскопии и малоуглового диффузного рассеяния рентгеновских лучей показано, что амилоидогенные свойства мутантов сильно зависят от локализации остатков Asn или Gln в полипептидной цепи белка Бенс-Джонса.

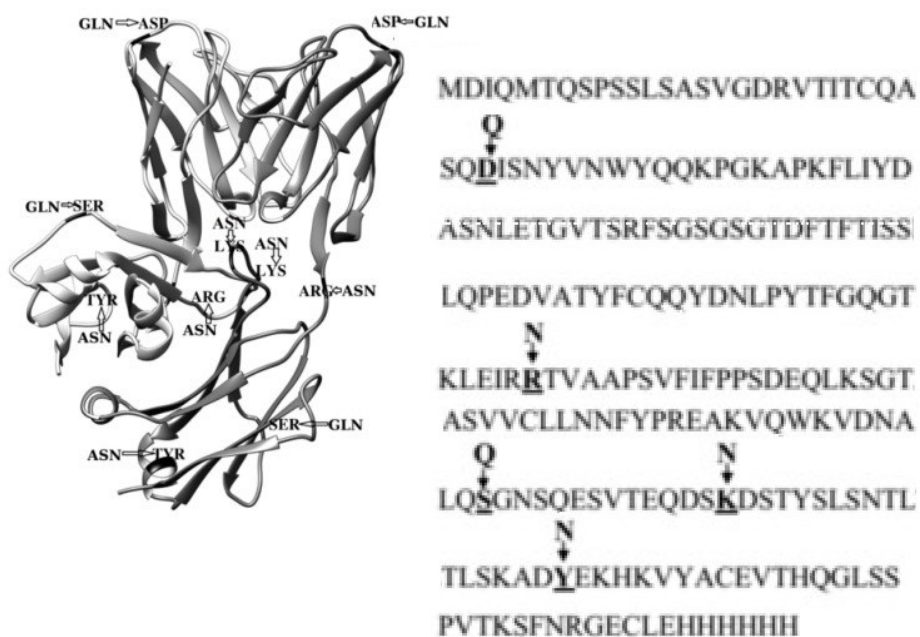


Рисунок 1. Схема локализации точечных замен на глутаминовые (GLN) и аспарагиновые (ASN) остатки в аминокислотной последовательности белка Бенс-Джонса.

Показано, что молекулярный шаперон GroEL с включенными в его внутреннюю полость фотобелками (GFP или *Gaussia princeps* люцифераза – Gluc) способен связывать денатурированные белки и ко-шаперон GroES.

Для регистрации комплексов GroEL с включенными в его внутреннюю полость фотобелками (GroEL-фотобелок) были использованы нативный электрофорез (рис. 2А) и резонансный перенос энергии биолюминесценции (рис. 2Б). Электрофорез смеси GroEL-GFP, GroES и Mg-адениловых нуклеотидов в неденатурирующих условиях и в присутствии как Mg-АДФ, так и Mg-АТФ указывает на то, что часть GroEL-GFP обладает пониженной электрофоретической подвижностью (рис. 2А), что характерно при формировании комплекса GroEL₁₄-GFP • GroES₇. Аналогичное поведение присуще и GroEL₁₄-Gluc при взаимодействии с GroES₇- GFP. При добавлении к GroEL₁₄-Gluc меченого флуоресцеином денатурированного лизоцима (с разорванными S-S связями) наблюдается резонансный перенос

энергии биолуминесценции с люциферазы *Gaussia princeps* на флуоресцеин, что свидетельствует о формировании комплекса GroEL₁₄-Gluc с денатурированным флуоресцеин-меченым лизоцимом (рис. 2Б). Таким образом, показано, что компоненты шаперонной системы GroEL и GroES с включенными в их структуру фотобелками сохраняют свои основные функциональные свойства.

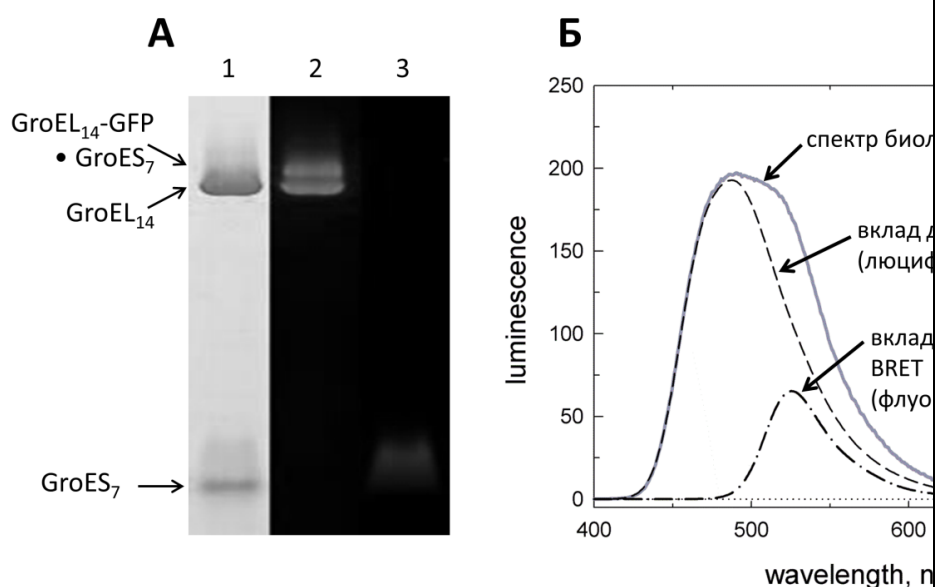


Рисунок 2. Взаимодействие GroEL₁₄-GFP с GroES₇ (А) и GroEL₁₄-Gluc с флуоресцеин-меченым лизоцимом (Б).

А – электрофорез в неденатурирующих условиях (слот 1 – смесь GroEL₁₄ и GroES₇ в отсутствие Mg-АТФ в геле, окраска Кумасси; слот 2 – смесь GroEL₁₄-GFP и GroES₇ в присутствии Mg-АТФ в геле и буфере, регистрация по флуоресценции GFP; слот 3 – GroES₇-GFP, регистрация по флуоресценции GFP), Б – спектр биолуминесценции GroEL₁₄-Luc в присутствии флуоресцеин-лизоцима и DTT.

Аминокислотные замены, повышающие гидрофобность в позициях 78 и 139, ускоряют амилоидообразование карбоксиангидразы, однако образующиеся фибриллы содержат меньше амилоидной β -структуры.

Изучено амилоидообразование мутантных форм карбоксиангидразы, содержащих аминокислотные замены в позициях L78 и L139. Для данных остатков было проведено два типа замен: замены на аланин привели к уменьшению гидрофобности (L78A, L139A), а замены на фенилаланин вызвали увеличение гидрофобности (L78F, L139F). Для двух исследованных позиций наблюдалась одинаковая закономерность - мутантные формы, содержащие замены на фенилаланин, агрегировали быстрее (**Рис.3а**), однако для образующихся амилоидов интенсивность флуоресценции тиофлавина Т была ниже по сравнению с амилоидами белков с заменами на аланин (**Рис.3б**). Полученные данные указывают на то, что увеличение гидрофобности остатков в исследованных позициях приводит к ускорению амилоидной агрегации карбоксиангидразы, при этом формирующиеся фибриллы характеризуются меньшим содержанием амилоидной β -структуры, связывающей тиофлавин.

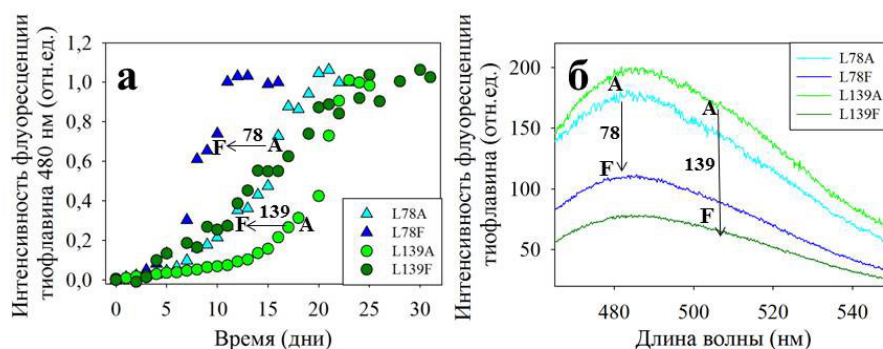


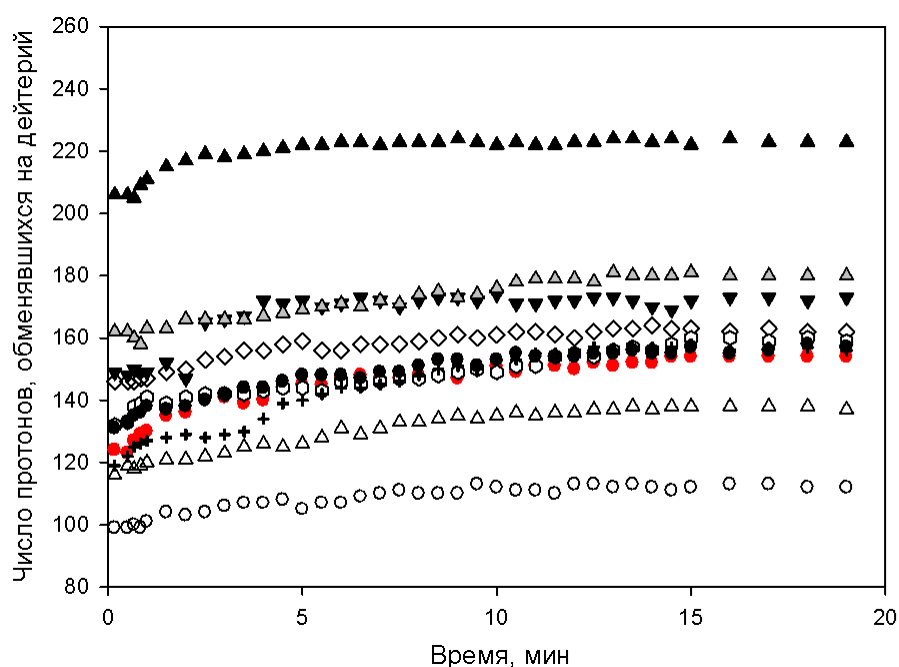
Рисунок 3. Нормированные кинетические кривые амилоидной агрегации мутантных форм карбоксиангидразы (а), спектры флуоресценции тиофлавина Т агрегатов, образующихся после выхода кинетических кривых на плато (б).

Исследовано влияние мутаций на компактность и подвижность полипептидной цепи апомиоглобина в нативных условиях.

Методом масс-спектрометрии и дейтериевого обмена исследовано влияние аминокислотных замен в аминокислотной последовательности апомиоглобина кашалота на компактность

белка в условиях эксперимента приближенных к нативным. В ходе исследования методом масс-спектрометрии определяли изменение числа обменявшихся протонов на дейтерий, при переводе белка в дейтерированную воду.

Сравнение кинетик дейтериеводородного обмена для дикого типа и мутантных форм (рис.4) позволило оценить влияние мутаций на структуру белка в нативоподобных условиях. Дополнительно оценивалось изменение подвижности (флуктуации) полипептидной цепи в зависимости от внесенных замен. Был оценен эффект от внесения 8 различных мутаций. Показано, что замены A15S, W131A, P120G снижают компактность белка и увеличивают флуктуации боковых групп. Замена V10A приводит к резкому снижению стабильности белка в нативных условиях, в то время, как замена A144S стабилизирует белок относительно белка дикого типа. Внесение дополнительной мутации S117G в белке с заменой P120G (S117G P120G) практически нивелирует дестабилизирующий эффект мутации P120G. (2019)



- Миоглобин дикого типа (холоформа)
- Миоглобин дикого типа (апоформа)
- ▼ Апомиоглобин с заменой A15S
- △ Апомиоглобин с заменой W131A
- ▲ Апомиоглобин с заменой V10A
- ◇ Апомиоглобин с заменой P120G
- △ Апомиоглобин с заменой A144S
- Апомиоглобин с заменой L9E
- Апомиоглобин с заменой L9F
- + Апомиоглобин с заменой S117GP120G

Рисунок 4. Изменение числа протонов, обменявшихся на дейтерий от времени инкубации в D₂O для апомиоглобина дикого типа и его мутантных форм.

Исследовано влияние трех аминокислотных замен карбоксиангидразы на стабильность ее конформационных состояний.

Отработан подход для оценки стабильности нативного и двух промежуточных состояний карбоксиангидразы по результатам равновесного разворачивания. В первую очередь были определены значения pH, при которых наблюдается полное накопление данных конформационных состояний белка. Затем при трех соответствующих значениях pH было проведено равновесное разворачивание белка мочевиной с использованием метода триптофановой флуоресценции. Математическая обработка полученных данных позволяет оценить стабильность конформационных состояний карбоксиангидразы. Также были получены мутантные формы белка, содержащие замены трех гидрофобных остатков на аланин (L139A, I208A и M239A), и проведено исследование влияния данных замен на стабильность нативного и двух промежуточных состояний. Полученные результаты позволили определить стадии сворачивания карбоксиангидразы, на которых каждый из исследованных остатков формирует взаимодействия в структуре белка. Представленный подход может быть использован в дальнейшем для более подробного исследования самоорганизации карбоксиангидразы и структурных особенностей ее

	промежуточных состояний. Разработан успешный метод быстрого расчёта констант диссоциации молекул в водном растворе. Успешный расчёт констант диссоциации молекул – важная задача, решение которой пока далеко от совершенства, в том числе из-за громоздкости вычислений. На основе ранее созданного нами подхода к упрощённой численной оценке конфигурационной энтропии связывания, мы разработали метод, позволяющий быстро вычислять константы диссоциации молекул в водном растворе. Вычислены константы диссоциации молекул из кристаллов в раствор для 28 небольших органических молекул. Результаты вычислений хорошо согласуются с экспериментально измеренными величинами: коэффициент корреляции вычисленных констант диссоциации с экспериментальными составляет 91%. Результаты многолетней работы по этому направлению просуммированы в двух обзорах: Uversky V.N., Finkelstein A.V. Life in phases: Intra- and inter-molecular phase transitions in protein solutions. Biomolecules 2019, 9, E842; doi:10.3390/biom9120842 Ivankov D.N., Finkelstein A.V. Solution of the Levinthal's paradox and physical theory of protein folding rates. Biomolecules 2019, в печати. Для экспериментального изучения эпистаза (взаимовлияния генов) сделан квази-случайный мутагенез белка HIS3 (ответственного за синтез гистидина в дрожжах) и измерена «приспособленность» около миллиона различных мутантов HIS3 (т.е. число существующих через много поколений белков HIS3 с разными мутациями). Анализ попарного эпистаза показал, что в 86% позиций белка наблюдается взаимовлияния
--	---

	мутаций. Предсказание фенотипа и приспособленности организма по его генотипу является одной из важнейших задач эволюционной биологии. Такие предсказания затрудняются «эпистазом» (взаимовлиянием мутаций разных генов). Минимальный опыт для определения эпистаза – это измерение «приспособленности» 2^2 вариантов белка: изначального; двух одиночных мутантных вариантов; и соответствующего двойного мутанта. Для определения эпистаза n-го порядка, нужно знать «приспособленность» всех 2^n вариантов т.н. «комбинаторно полного набора данных» (представляющего собой n-мерный гиперкуб в пространстве генотипов). Для этого нужно экспериментально сделать как можно больше мутантных генотипов, измерить их «приспособленности», а потом, для оценки взаимовлияния мутаций, идентифицировать в этой массе данных все комбинаторно-полные поднаборы из $2^2, 2^3, \dots, 2^n$ данных. Для компьютерной регистрации эпистаза нами разработан эффективный алгоритм поиска всех комбинаторно-полных поднаборов для любого экспериментального набора данных. В результате применения этого алгоритма к набору из 721 791 генотипов белка HIS3, были найдены все 199 847 053 уникальных комбинаторно-полных поднаборов данных, причём в 86% позиций белка наблюдается взаимовлияния мутаций, а в 88% случаев поднаборы дают информации об эпистазе высокого порядка (от 3 и выше). Выполнена теоретическая оценка полуширины конформационного перехода макромолекул вызванного увеличением давления. Анализ проводился в рамках модели перехода между двумя состояниями. Показано, что полуширина определяется в основном изменением (скачком) объема при переходе. Получена формула, по смыслу подобная формуле Вант Гоффа для полуширины переходов, вызванных ростом температуры. Формула позволяет оценить изменение объема (эффективное) для одностадийного перехода под
--	--

	воздействием давления по величине его полуширины. Выполненные оценки показывают, что переходы геле-жидкий кристалл фосфолипидов имеют полуширину порядка нескольких мегапаскаль (десятки атмосфер), в то время как у белков эта величина приблизительно в 100 раз больше и составляет сотни мегапаскаль (несколько тысяч атмосфер). Показано, что при денатурации белков под воздействием давления скачок объема может существенно меняться на интервале от начала до конца перехода. (ИБ РАН)
--	--

Сведения о выполнении количественных показателей индикаторов
эффективности фундаментальных научных исследований, реализуемых
Программой в 2018 году

Индикатор	Единица измерения	2018 год	
		план	фактическ ое исполнени е
1	2	3	4
Количество публикаций в ведущих российских и международных журналах по результатам исследований, полученным в процессе реализации Программы*	штук	36	59
Количество публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (WEB of Science) и Scopus	штук	34	48
Доля исследователей в возрасте до 39 лет в общей численности исследователей	%	33	37
Число охраняемых объектов интеллектуальной собственности:			
зарегистрированных патентов в России	штук	0	0
зарегистрированных патентов за рубежом	штук	0	1
Количественные показатели научной продукции по результатам научных исследований и разработок	-	-	-
Научные монографии	штук	0	1
Коллективные труды	штук	-	-
Научно-аналитические доклады	штук	0	0

Информация об издательской деятельности

	опубликовано в 2018 году						
	моногра фий	глав в моногра фиях	сбор ник ов	научно- методич. пособий	статей	тезисов	др.
на русском языке					11	45	Подана заявка на полезную модель
на иностранн ом языке	1				48	37	

Справочные сведения:

Общее число научных работников – 75 человек.

В 2019 году защищена 1 диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук:

Никулин А.Д. «Структурные принципы взаимодействия белков-регуляторов трансляции с РНК». Защита состоялась 24 сентября 2019 года в совете МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, по специальности 03.01.03 молекулярная биология и 02.00.10 биоорганическая химия.

Научная работа сотрудников Института поддержана 7 грантами Российского научного фонда (3 молодежных, 4 научные группы), 4 грантами программы Президиума РАН, 21 грантом РФФИ.

Сведения о присужденных в 2018 г. премиях, почетных званиях, наградах и т.п.:

Александр Сергеевич Спирин избран иностранным членом Национальной академии наук США.

В Институте были проведены:

Ежегодная научная конференция Института белка РАН, 8 июня 2019 г., Пущино, Института белка РАН

Конференция, посвященная 90-летию со дня рождения О.Б. Птицына. 25 сентября 2019 г., Пущино, Институт белка РАН

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

О.В. Галзитская читает курс "Физика белка: оптимизация структуры", кафедра биотехнологии, филиал МГУ Пушкино.

И.В. Лихачев читает курсы лекций по дисциплинам «Информатика», «Архитектура вычислительных систем», ведет семинарские занятия по дисциплине «Безопасность информационных сетей». Тульский государственный университет. Институт Прикладной Информатики и Компьютерных Наук, кафедра информационной безопасности

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

Работа с вычислительным центром МГУ, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Центральной клинической больницей №2 им. Н.А.Семашко ОАО «Российские железные дороги» и Воронежским государственным университетом по поиску новых антираковых препаратов и исследованию механизма их действия.

Чтение лекций на факультете биотехнологии МГУ (Елисеева И.А, Никулин А.Д.)

А.В. Финкельштейн читает курс «Физика белка» на биологическом факультете, факультете биоинженерии и биоинформатики и на биотехнологическом факультете (в Пушкинском филиале) МГУ.

Сотрудничество с Институтом биологического приборостроения РАН (Пушино, РФ),

Сотрудничество со Сколковским институтом науки и технологий (Сколтех, Москва).

А.К. Сурин и М.Ю. Суворина читают лекции и ведут лабораторные занятия по теме «Масс-спектрометрические методы анализа в молекулярной биологии» на летнем практикуме у биологического факультета МГУ.

Михайлина А.О. и Леконцева Н.В. читают лекции и ведут лабораторные занятия по темам «Электрофорез в полиакриламидном и агарозном гелях», «Выделение плазмидной ДНК» и «Кристаллизация белков» на летнем практикуме у биологического факультета МГУ.

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

Совместный грант РФФИ № 18-04-01303 «Исследования реинициации трансляции в эукариотических полирибосомах методом флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения» с НИИ Физико-химической биологии им. Н.А.Белозерского, МГУ.

Информация о международном научном сотрудничестве:

Совместная работа с лабораторией А.Е. Саймон Департамента клеточной биологии и молекулярной генетики Университета Мэрилэнда, США (Department of Cell Biology and Molecular Genetics, University of Maryland, MD, USA).

Совместная работа с лабораторией М.М. Юсупова в Институте генетики и молекулярной и клеточной биологии в Страсбурге (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France).

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

Казахстан, Астана, Университет им. Назарбаева, Бахыт Маткаримов.

Сотрудничество с Morsani College of Medicine, University of South Florida (Tampa, USA) ;

Сотрудничество с Universitat Pompeu Fabra и Center for Genomic Regulation, The Barcelona Institute of Science and Technology (Barcelona, Spain);

Сотрудничество с синхротроном г. Цукуба (Япония) по использованию SAXS (Small-angle X-ray scattering – малоугловое рассеяние рентгеновского излучения).

Совместная работа с лабораторией А.Е. Саймон Департамента клеточной биологии и молекулярной генетики Университета Мэрилэнда, США (Department of Cell Biology and Molecular Genetics, University of Maryland, MD, USA).

Совместная работа с лабораторией М.М. Юсупова в Институте генетики и молекулярной и клеточной биологии в Страсбурге (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France).

Информация о пропаганде и популяризации научных знаний.

Популяризация науки среди школьников. Чтение лекций и руководство научными проектами школьниками на международной Школе молекулярной и теоретической биологии (<https://molbioschool.org/ru/archive/8/>). - Елисеева И.А.

А.В. Финкельштейн. - 60 лет самоорганизации белков. *75-е Баховское Чтение, 15 марта 2019 г., Москва, Институт биохимии им. А.Н. Баха*. Приглашенный пленарный доклад

Патенты:

Bobkova et al., Application of YB-1 protein and fragments thereof for preparing medicinal agents in treating Alzheimer's disease, **European Patent; EP 3 156 064 B1**

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ИНСТИТУТА БЕЛКА РАН ЗА 2018 г.

1. Bessonova, TA (Bessonova, Tatiana A.); Lekontseva, NV (Lekontseva, Natalia V.); Shvyreva, US (Shvyreva, Uliana S.); Nikulin, AD (Nikulin, Alexey D.); Tutukina, MN (Tutukina, Maria N.); Ozoline, ON (Ozoline, Olga N.) Overproduction and purification of the Escherichia coli transcription factors "toxic" to a bacterial cell (2019) PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION 161: 70-77 DOI: 10.1016/j.pep.2019.05.001 WOS:000469892900009 PubMed: 31054315
2. Chalenko Ya. , Kalinin E., Marchenkov V., Sysolyatina E., Surin A., Sobyenin K. and Ermolaeva S. (2019) Phylogenetically Defined Isoforms of Listeria monocytogenes Invasion Factor InlB Differently Activate Intracellular Signaling Pathways and Interact with the Receptor gC1q-R. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4138; doi:10.3390/ijms20174138
3. Chirgadze, YN; Ivanov, VV Binding of Cys2His2 transcription factors with operator DNA: functional role of linkers between Zn-fingers (2019) JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE&DYNAMICS DOI:10.1080/07391102.2019.1659857 WOS:000485157300001 PubMed: 31448692
4. Chirgadze, YN (Chirgadze, Y. N.); Boshkova, EA (Boshkova, E. A.); Yakovlev, AV (Yakovlev, A. V.); Ivanov, VV (Ivanov, V. V.) Side projections of double-helical DNA: example of binding patterns of DNA in the complex with factor TFIIIA (2019) JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE & DYNAMICS Том: 37 Выпуск: 17 Стр.: 4433-4436 DOI: 10.1080/07391102.2018.1555774 WOS:000489235600003 PubMed: 30513263
5. Chudinova EM, Brodsky IB, Nadezhdina ES. On the interaction of ribosomal protein RPL22e with microtubules. *Cell Biol Int.* 2019 43(7):749-759. doi: 10.1002/cbin.11141.
6. Deryusheva E.I., Machulin A.V., Matyunin M.A., Galzitskaya O.V. Investigation of the Relationship between the S1 Domain and Its Molecular Functions Derived from Studies of the Tertiary Structure. *Molecules.* 2019 Oct 13;24(20). pii: E3681. doi: 10.3390/molecules24203681
7. **Eliseeva I**, Vasilieva M, **Ovchinnikov LP**. (2019) Translation of Human β -Actin mRNA is Regulated by mTOR Pathway. *Genes (Basel).* 10(2). pii: E96.
8. Esteban L.A., Lonishin L.R., Bobrovskiy D.M., Leleytner G., Bogatyreva N.S., Kondrashov F.A., Ivankov D.N. HypercubeME: two hundred million combinatorially

- complete datasets from a single experiment, *Bioinformatics* 2019, btz841, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz841>
9. Fando, M (Fando, M.); Lekontseva, N (Lekontseva, N.); Buyuklyan, J (Buyuklyan, J.); Nikulin, A SmAP from *Halobacterium salinarum* has two different forms with the same structure but a different RNA-binding affinity (2019) *FEBS OPEN BIO* P-27-029 , 9: 256-256 WOS:000486972403187
 10. Fatkhullin, B (Fatkhullin, B.); Gabdulkhakov, A (Gabdulkhakov, A.); Validov, S (Validov, S.); Khusainov, I (Khusainov, I.); Bikmullin, A (Bikmullin, A.); Usachev, K (Usachev, K.); Yusupov, M Crystal structure of the complex ribosomal silencing factor S and ribosomal protein L14 from *Staphylococcus aureus* (2019) *FEBS OPEN BIO* Аннотация к встрече: P-34-010 Том: 9 Стр.: 316-316 WOS:000486972405001
 11. Finkelstein A.V. The reverse side of a coin: “Factor-free” ribosomal protein synthesis in vitro is a consequence of the in vivo proofreading mechanism. *Biomolecules* 2019, 9, E588; doi:10.3390/biom9100588.
 12. Finkelstein, AV (Finkelstein, A. V.); Gavrilova, LP (Gavrilova, L. P.) Protein Biosynthesis Proofreading Is Closely Associated with the Existence of Factor-Free Ribosomal Synthesis (2019) *MOLECULAR BIOLOGY* Том: 53 Выпуск: 2 Стр.: 308-311 DOI: 10.1134/S0026893319020043 WOS:000468839600016
 13. Fokin Artem I, Zhapparova Olga N, Burakov Anton V, Nadezhdina Elena S. Centrosome-derived microtubule radial array, PCM-1 protein, and primary cilia formation. *Protoplasma*. 2019 256(5):1361-1373. doi: 10.1007/s00709-019-01385-z.
 14. Frolova, MS (Frolova, M. S.); Marchenkov, VV (Marchenkov, V. V.); Vekshin, NL Disruption of flavin homeostasis in isolated rat liver mitochondria (2019) *BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS* 516 (4): 1211-1215 WOS:000479021300024 PubMed: 31300198
 15. Fufina, TY (Fufina, T. Yu); Selikhanov, K (Selikhanov, K.); Proskuryakov, II (Proskuryakov, I. I.); Shuvalov, VA (Shuvalov, V. A.); Vasilieva, LG (Vasilieva, L. G.) Properties of *Rhodobacter sphaeroides* Reaction Centers with the Ile -> Tyr Substitution at Positions L177 and M206 (2019) *BIOCHEMISTRY-MOSCOW* Том: 84 Выпуск: 5 Стр.: 570-574 DOI: 10.1134/S0006297919050110 WOS:000468032800011 PubMed: 31234771
 16. Gabdulkhakov, A (Gabdulkhakov, Azat); Kolyadenko, I (Kolyadenko, Ilya); Kostareva, O (Kostareva, Olga); Mikhaylina, A (Mikhaylina, Alisa); Oliveira, P (Oliveira, Paulo); Tamagnini, P (Tamagnini, Paula); Lisov, A (Lisov, Alexander); Tishchenko, S Investiga-

- tions of Accessibility of T2/T3 Copper Center of Two-Domain Laccase from *Streptomyces griseoflavus* Ac-993 (2019) INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES Том: 20 Выпуск: 13 Номер статьи: 3184 DOI: 10.3390/ijms20133184 WOS:000477041100072 PubMed: 31261802
17. Galzitskaya OV, Novikov GS, Dovidchenko NV, Lobanov MY. Is there codon usage bias for poly-Q stretches in the human proteome? J Bioinform Comput Biol. 2019 Feb;17(1):1950010. doi: 10.1142/S0219720019500100. PubMed PMID: 30866735.
 18. Galzitskaya O. New Mechanism of Amyloid Fibril Formation. Curr Protein Pept Sci. 2019;20(6):630-640. doi: 10.2174/1389203720666190125160937. Review. PubMed PMID: 30686252.
 19. Galzitskaya OV, Oligomers are promising targets for drug development in the treatment of proteinopathies. Frontiers in Molecular Neuroscience, doi: 10.3389/fnmol.2019.00319
 20. Galzitskaya OV, Novikov GS. [An Overlap between Splicing Sites in RNA and Homorepeats in Human Proteins]. Mol Biol (Mosk). 2019 May-Jun;53(3):524-528. doi: 10.1134/S0026898419030066. Russian. PubMed PMID: 31184618.
 21. Galzitskaya O.V., Grishin S.Y., Dzhus U.F., Selivanova O.M., Glyakina A.V., Deryusheva E.I., Machulin A.V., Suvorina M.Y., Surin, A.K. Identification of amyloidogenic regions in S1 ribosomal proteins from *Thermus thermophilus* and *Mycoplasma mobile*. FEBS Open Bio, P-27-053, DOI:10.1002/2211-5463.12675
 22. Glyakina AV, Strizhov NI, Karpov MV, Dovidchenko NV, Matkarimov BT, Isaeva LV, Efimova VS, Rubtsov MA, Novikova LA, Donova MV, Galzitskaya OV. Ile351, Leu355 and Ile461 residues are essential for catalytic activity of bovine cytochrome P450_{scc} (CYP11A1). Steroids. 2019 Mar;143:80-90. doi: 10.1016/j.steroids.2019.01.002. Epub 2019 Jan 11. PubMed PMID: 30641046.
 23. Kargatov, AM (Kargatov, Anton M.); Efimov, AV Left-handed beta alpha beta-units: frequency of occurrence and arrangement in protein structure (2019) JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE & DYNAMICS DOI: 10.1080/07391102.2019.1591306 WOS:000465805800001 PubMed: 30938660
 24. Kononova, SV (Kononova, Svetlana V.); Zinchenko, DV (Zinchenko, Dmitry V.); Muranova, TA (Muranova, Tatyana A.); Belova, NA (Belova, Nataliya A.); Miroshnikov, AI (Miroshnikov, Anatoly I.) Intestinal microbiota of salmonids and its changes upon introduction of soy proteins to fish feed (2019) AQUACULTURE IN-

- INTERNATIONAL Том: 27 Выпуск: 2 Стр.: 475-496 DOI: 10.1007/s10499-019-00341-1 WOS:000461393000010
25. Kostareva, OS (Kostareva, O. S.); Gabdulkhakov, AG (Gabdulkhakov, A. G.); Kolyadenko, IA (Kolyadenko, I. A.); Garber, MB (Garber, M. B.); Tishchenko, SV (Tishchenko, S. V.) Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target (2019) BIOCHEMISTRY-MOSCOW Том: 84 Стр.: 193-205 DOI: 10.1134/S0006297919140116 WOS:000468501300011 PubMed: 31213202
 26. Kostareva, O (Kostareva, Olga); Kolyadenko, I (Kolyadenko, Ilya); Ulitin, A (Ulitin, Andrey); Ekimova, V (Ekimova, Victoria); Evdokimov, S (Evdokimov, Stanislav); Garber, M (Garber, Maria); Tishchenko, S (Tishchenko, Svetlana); Gabdulkhakov, A (Gabdulkhakov, Azat) Fab Fragment of VHH-Based Antibody Netakimab: Crystal Structure and Modeling Interaction with Cytokine IL-17A (2019) CRYSTALS Том: 9 Выпуск: 3 Номер статьи: 177 DOI: 10.3390/cryst9030177 WOS:000464478100002
 27. Kretov, D.A., Clément, M.J., Lambert, G., Durand, D., **Lyabin**, D.N., Bollot G., Bauvais, C., Samsonova, A., **Budkina**, K., Maroun, R.C., Hamon, L., Bouhss, A., Lescop, E., Toma, F., Curmi, P.A., Maucuer, A., **Ovchinnikov**, L.P., Pastré, D. (2019) YB-1, an abundant core mRNA-binding protein, has the capacity to form an RNA nucleoprotein filament: a structural analysis. Nucleic Acids Res. 47, 6, 3127-3141.
 28. Kudryakova, IV (Kudryakova, Irina V.); Gabdulkhakov, AG (Gabdulkhakov, Azat G.); Tishchenko, SV (Tishchenko, Svetlana V.); Afoshin, AS (Afoshin, Alexey S.); Vasilyeva, NV (Vasilyeva, Natalia V.) Serine bacteriolytic protease L1 of Lysobacter sp. XL1 complexed with protease inhibitor AEBSF: features of interaction (2019) PROCESS BIOCHEMISTRY Том: 80 Стр.: 89-94 DOI: 10.1016/j.procbio.2019.02.013 WOS:000466616800012
 29. Leiger, K (Leiger, Kristjan); Linnanto, JM (Linnanto, Juha Matti); Ratsep, M (Ratsep, Margus); Timpmann, K (Timpmann, Kou); Ashikhmin, AA (Ashikhmin, Aleksandr A.); Moskalenko, AA (Moskalenko, Andrey A.); Fufina, TY (Fufina, Tatiana Y.); Gabdulkhakov, AG (Gabdulkhakov, Azat G.); Freiberg, A (Freiberg, Arvi) Controlling Photosynthetic Excitons by Selective Pigment Photooxidation (2019) JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B Том: 123 Выпуск: 1 Стр.: 29-38 DOI: 10.1021/acs.jpcb.8b08083 WOS:000455560800009 PubMed: 30543422
 30. Lekontceva, N (Lekontceva, N.); Mikhailina, A (Mikhailina, A.); Bessonova, T (Bessonova, T.); Fando, M (Fando, M.); Tishchenko, S (Tishchenko, S.); Ozoline, O (Ozoline, O.); Gelfand, M (Gelfand, M.); Tutukina, M (Tutukina, M.); Nikulin, A Investigation of DNA-binding properties of the UxuR and ExuR proteins, regulators of

- hexuronate metabolism in gammaproteobacteria (2019) FEBS OPEN BIO Аннотация к встрече: P-27-061 Том: 9 Стр.: 266-266 WOS:00048697240403
31. Litus EA, Kazakov AS, Sokolov AS, Nemashkalova EL, Galushko EI, Dzhush UF, Marchenkov VV, Galzitskaya OV, Permyakov EA, Permyakov SE. The binding of monomeric amyloid β peptide to serum albumin is affected by major plasma unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Mar 5;510(2):248-253. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.081. Epub 2019 Jan 23. PubMed PMID: 30685090.
 32. Machulin AV, Deryusheva EI, Selivanova OM, Galzitskaya OV. The number of domains in the ribosomal protein S1 as a hallmark of the phylogenetic grouping of bacteria. *PLoS One.* 2019 Aug 22;14(8):e0221370. doi:10.1371/journal.pone.0221370.
 33. Machulin A, Deryusheva E, Lobanov M, Galzitskaya O. Repeats in S1 Proteins: Flexibility and Tendency for Intrinsic Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 May 14;20(10). pii: E2377. doi: 10.3390/ijms20102377. PubMed PMID: 31091666
 34. **Mordovkina D.A., Eliseeva I.A., Ovchinnikov L.P.** (2019) The mechanisms of YB-1 nucleocytoplasmic translocation // *Biopolymers and Cell* 35, N3, 225
 35. Muranova, TA (Muranova, T. A.); Zinchenko, DV (Zinchenko, D. V.); Belova, NA (Belova, N. A.); Surin, AK (Surin, A. K.); Miroshnikov, AI (Miroshnikov, A. I.) Soybean Trypsin Inhibitors: Selective Inactivation at Hydrolysis of Soybean Proteins by Some Enzymatic Complexes (2019) *APPLIED BIOCHEMISTRY AND MICROBIOLOGY* Том: 55 Выпуск: 3 Стр.: 270-276 DOI: 10.1134/S0003683819030086 WOS:000470274000010
 36. Nemtseva, EV (Nemtseva, Elena V.); Gerasimova, MA (Gerasimova, Marina A.); Melnik, TN (Melnik, Tatiana N.); Melnik, BS (Melnik, Bogdan S.) Experimental approach to study the effect of mutations on the protein folding pathway *PLOS ONE* Том: 14 Выпуск: 1 Номер статьи: e0210361 DOI: 10.1371/journal.pone.0210361 WOS:000455808000023 PubMed: 30640946
 37. Nikonov, O (Nikonov, Oleg); Kravchenko, O (Kravchenko, Olesya); Nevskaya, N (Nevskaya, Natalia); Stolboushkina, E (Stolboushkina, Elena); Garber, M (Garber, Maria); Nikonov, S (Nikonov, Stanislav) The third structural switch in the archaeal translation initiation factor 2 (aIF2) molecule and its possible role in the initiation of GTP hydrolysis and the removal of aIF2 from the ribosome (2019) *ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION D-STRUCTURAL BIOLOGY* Том: 75 Стр.:

- 392-399 DOI: 10.1107/S2059798319002304 Часть: 4 WOS:000464641700004 Pub-Med: 30988256
38. Pokusaeva V.O., Usmanova D.R., Putintseva E.V., Espinar L., Sarkisyan K.S., Mishin A.S., Bogatyreva N.S., Ivankov D.N., Akopyan A.V., Avvakumov S.Y., Povolotskaya I.S., Fillion G.J., Carey L.B., Kondrashov F.A. An experimental assay of the interactions of amino acids from orthologous sequences shaping a complex fitness landscape. *PLoS Genet.* 2019, 15, e1008079.
 39. Selikhanov, G (Selikhanov, G.); Fufina, T (Fufina, T.); Vasilieva, L (Vasilieva, L.); Gabdulkhakov, A Crystallization in lipid mesophases affects pigment composition of photosynthetic reaction center (2019) FEBS OPEN BIO P-27-027, 9: 255-256 WOS:000486972403185
 40. Shirokikh, NE (Shirokikh, Nikolay E.); Dutikova, YS (Dutikova, Yulia S.); Staroverova, MA (Staroverova, Maria A.); Hannan, RD (Hannan, Ross D.); Preiss, T Migration of Small Ribosomal Subunits on the 5' Untranslated Regions of Capped Messenger RNA (2019) INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 20(18): Номер статьи: 4464 DOI: 10.3390/ijms20184464 WOS:000489100500143
 41. Surin AK, Grishin SY, Galzitskaya OV. Identification of Amyloidogenic Regions in the Spine of Insulin Fibrils. *Biochemistry (Mosc).* 2019 Jan;84(1):47-55. doi: 10.1134/S0006297919010061. PubMed PMID: 30927525.
 42. Syutkin A.S., van Wolferen M., Surin A.K., Albers S.-V., Pyatibratov M.G., Fedorov O.V., Quax T.E.F. 2019. Salt-dependent regulation of archaellins in *Haloarcula marismortui*. *MicrobiologyOpen*, 8(5): e00718. doi: 10.1002/mbo3.718. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mbo3.718>
 43. Timchenko M., Abdullatypov A., Kihara N., Timchenko A. Effect of single amino acid substitutions for Asn and Gln on aggregation properties of Bence-Jones protein BIF. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(20): 5197. doi: 10.3390/ijms20205197.
 44. Trilisenko L., Zvonarev A., Valiakhmetov A., Penin A.A., **Eliseeva I.**, Ostroumov V., Kulakovskiy I., Kulakovskaya T. (2019) The Reduced Level of Inorganic Polyphosphate Mobilizes Antioxidant and Manganese-Resistance Systems in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cells* 8(5): 461.
 45. Usachev K.S., Fatkhullin B.F., Klochkova E.A., Miftakhov A.K., Golubev A.A., Bikmullin A.G., Nurullina L.I., Garaeva N.S., Islamov D.R., Gabdulkhakov A.G., Lekontseva N.V., Tishchenko S.V., Balobanov V.A., Khusainov I.S., Yusupov M.M.,

- Validov S.Z. Dimerization of long hibernation promoting factor from *Staphylococcus aureus*: Structural analysis and biochemical characterization. *J. Struct. Biol.* 2019, 25:107408. doi: 10.1016/j.jsb.2019.107408.
46. Uversky V.N., Finkelstein A.V. - Life in phases: Intra- and inter-molecular phase transitions in protein solutions. – *Biomolecules* 2019, 9, E842; doi:10.3390/biom9120842
47. Vakhrusheva, A. , Endzhievskaya, S. , Zhuikov, V. , Nekrasova, T. , Parshina, E. , Ovsianikova, N. , Popov, V. , Bagrov, D. , Minin, A. A. and Sokolova, O. S. (2019), The Role of Vimentin in Directional Migration of Rat Fibroblasts. *Cytoskeleton*. 76:467–476. <https://doi.org/10.1002/cm.21572>
48. Yurkova, MS (Yurkova, M. S.); Zenin, VA (Zenin, V. A.); Nagibina, GS (Nagibina, G. S.); Melnik, BS (Melnik, B. S.); Fedorov, AN (Fedorov, A. N.) Physico-Chemical Characterization of Permutated Variants of Chaperone GroEL Apical Domain (2019) *APPLIED BIOCHEMISTRY AND MICROBIOLOGY* 55(6): 588-595 DOI: 10.1134/S0003683819130027 WOS:000501074300003
49. Балобанов В.А., Турчина А.И., Рябова Н.С., Гарбузинский С.А., Михайлина А.О., Катина Н.С., Финкельштейн А.В.. 2019. Самоорганизующиеся фибриллярные системы на основе КЗ пептида бета-2-микроглобулина.. *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2: стр. 72.
50. Е.С. Виноградова, А.А. Танцура, О.С. Никонов, Е.Ю. Никонова Глицил-тРНК синтетаза человека как фактор инициации трансляции энтеровирусных мРНК *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2:127
51. О.С. Костарева, И.А. Коляденко, С.Р. Евдокимов, В.М. Екимова, А.Г. Габдулхаков, М.Б. Гарбер, С.В. Тищенко. Высокоаффинное моноклоновое антитело, специфичное к цитокину интерлейкин 17а: структура и моделирование взаимодействия с цитокином
52. Н.В. Леконцева, В.В. Марченков, Г.В. Семисотнов, В.В. Филимонов три аминокислотные замены приводят к диссоциации гексамера Hfq без разворачивания *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2:58
53. Н.В. Леконцева, А.О. Михайлина, М.С. Фандо, А.Д. Никулин Вследствие взаимодействия рнк-шаперона proQ из *Escherichia coli* с малыми регуляторными РНК *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2:85

54. А.Д. Никулин, Ю.А. Буюклян, Н.В. Леконцева, М.С. Фандо. Структура и рнк-связывающие свойства «минимального» lsm белка из археи *Halobacterium salinarum* *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2:125
55. Семисотнов Г.В., Марченков В.В., Ивашина Т.В., Марченко Н.Ю., Рябова Н.А., Тимченко А.А., Кашпаров И.А., Ксензенко В.Н. Включение фотобелков в олигомерную структуру шаперона GroEL. *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2: 70.
56. С.В. Тищенко, И.А. Коляденко, А.Г. Габдулхаков Идентификация каналов т2/т3 центра двухдоменных лакказ. *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2: 86.
57. Финкельштейн А.В., Гаврилова Л.П. Коррекция биосинтеза белка тесно связана с наличием бесфакторного рибосомного синтеза. *Мол. Биол.*, 2019, 53(2), 349-352.
58. Финкельштейн А.В., Гарбузинский С.А., Богатырева Н.С., Иванов Д.Н. 2019. 60+ лет самоорганизации структур белков.. *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск: стр. 38.
59. Финкельштейн А.В., Довидченко Н.В., Галзитская О.В. Олигомеры конкурируют с фибриллами: свидетельство аномальной кинетики амилоидогенеза. *Acta Naturae*. 2019; спецвыпуск том 2: стр. 70.

Главы в сборниках и монографиях. Книги.

Uversky V.N., Finkelstein A.V. - Life in phases: Intra- and inter-molecular phase transitions in protein solutions. – *Biomolecules* 2019, 9, E842; doi:10.3390/biom9120842