

Наименование института: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биологии гена Российской академии наук
(ИБГ РАН)**

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

Дата формирования отчета: **19.05.2017**

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

Лаборатория регуляции генетических процессов (научная специализация – исследование механизмов формирования архитектуры и специфичности регуляторных элементов у высших эукариот).

Лаборатория структурно-функциональной организации хромосом (научная специализация – изучение работы регуляторных механизмов, контролирующих работу генома на уровне его пространственной организации в ядре эукариотической клетки и механизмов клеточного ответа на стрессы).

Лаборатория организации генома (научная специализация – структурная, функциональная и эволюционная геномика животных).

Лаборатория транскрипционных факторов эукариот (научная специализация – изучение молекулярных механизмов регуляции транскрипции и экспорта мРНК генов эукариот).

Лаборатория молекулярной генетики внутриклеточного транспорта (научная специализация – создание средств направленной внутриклеточной доставки лекарств и генетического материала, использующих естественные процессы внутриклеточного транспорта).



Лаборатория молекулярной генетики *Drosophila* (научная специализация – изучение механизмов формирования и функционирования сложных белковых комплексов, регулирующих экспрессию генов эукариот).

Лаборатория молекулярной генетики микроорганизмов (научная специализация – комплексные исследования систем защиты и коммуникации у бактерий).

Лаборатория молекулярной онкогенетики (научная специализация – исследование молекулярных механизмов онкогенеза, генная терапия онкологических заболеваний и трансгенез животных, включая направленное редактирование генома).

Лаборатория генной терапии (научная специализация – изучение молекулярно-генетических подходов к диагностике и терапии социально значимых заболеваний).

Лаборатория молекулярной иммуногенетики рака (научная специализация – изучение молекулярных механизмов противоопухолевой защиты).

Лаборатория трансгенеза (научная специализация – исследование биологически-активных белков медицинского назначения).

Лаборатория нейрогенетики и генетики развития (научная специализация – поиск и исследование эволюционно консервативных систем, управляющих нейрогенезом, изучение пластичности свойств нейральных прогениторных/стволовых клеток в норме и патологии).

Лаборатория молекулярных биотехнологий (научная специализация – разработка и использование новых молекулярных биотехнологий, базирующихся на получении рекомбинантных однодоменных антител с заданной специфичностью и их производных, с целью создания новых материалов и методов для исследований, диагностики и терапии).

Лаборатория регуляции экспрессии генов в развитии (научная специализация – исследование молекулярных основ регуляции функционирования генов в процессе развития организма) создана в 2013 г. для выполнения работ по договору с Министерством образования и науки РФ № 14.В25.31.0022 от 26 июня 2013 г. (грант для проведения научных исследований под руководством ведущих ученых). Научный руководитель лаборатории - профессор Университета Принстона Пол Шедл.

Лаборатория эпигенетики (научная специализация – исследование механизмов преодоления нуклеосомного барьера и ДНК-связывающих белков РНК полимеразой II) создана в январе 2013 г. в целях совершенствования структуры ИБГ РАН и повышения эффективности исследований по направлению «регуляция работы гена и структура хроматина, функциональная геномика и биоинформатика».

Группа по изучению связи транскрипции и транспорта мРНК (научная специализация – изучение регуляции транскрипции и динамики хроматина).

Группа пространственной организации генома (научная специализация – изучение трехмерной организации эукариотического генома в контексте осуществления процессов транскрипции, репликации и репарации повреждений ДНК).

3. Научно-исследовательская инфраструктура



Центр коллективного пользования создан в 2002 году. В структуре ЦКП выделены три отдела: Приборная база - Федеральный центр коллективного пользования «Биология живой клетки и биомедицинские нанотранспортеры лекарств», центр по созданию трансгенных животных и виварий.

Работы, выполняемые на базе отделов ЦКП, позволяют проводить комплексные интегрированные исследования биомедицинского профиля на базе ИБГ РАН. Основным потребителем приборного времени ЦКП являются лаборатории ИБГ РАН, на которые приходится около 70% загрузки приборов, но ЦКП активно привлекает внешних пользователей для выполнения совместных работ и оказания высокотехнологичных услуг.

Приборная база - Федеральный центр коллективного пользования «Биология живой клетки и биомедицинские нанотранспортеры лекарств» включает в себя ценное и уникальное научное оборудование:

- Автоматизированная система визуализации и регистрации данных Image Station 4000MM PRO (Kodak)

- Прибор для проведения ПЦР в реальном времени CFX-96 (BioRad)

- Флуоресцентно-активирующий клеточный сортер Epics Altra (Beckman-Coulter)

- Прибор для исследований методом поверхностно- плазмонного резонанса (Biacore-X, BIACORE)

- Биораптор Bioruptor Agilent

- Биоанализер Agilent Bioanalyzer G2939A

- Криотом Leica CM1510-1 (Leica Biosystems)

- Многофункциональный планшетный ридер Synergy 4 (BioTek Instruments)

- Система для ПЦР с детекцией в режиме реального времени QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Life Technologies)

- Проточный цитометр MAC S Quant VYB (Miltenyi Biotec)

- Иммуномагнитный сепаратор Auto MACS TM Pro (Miltenyi Biotec)

- Прибор для проведения ПЦР реального времени StepOne Plus (Applied Biosystems)

модернизированная

- Прибор для измерения дзета-потенциала и размера наночастиц Zeta Plus (Brookhanen)

- Бескюветный спектрофотометр ND-8000 (Thermo Fisher Scientific)

- Мультифотонный микроскоп LSM 510 META NLO (Carl Zeiss) с атомно-силовым сканирующим модулем Nanoscope III A

Основными направлениями исследования являются:

- создание новых модульных рекомбинантных нанотранспортеров для доставки противоопухолевых лекарств в ядра клеток-мишеней;

- изучение механизмов противоопухолевого действия генно-клеточных противоопухолевых вакцин;

- изучение процессов транспорта и взаимодействия макромолекул в клетках;



- изучение молекулярных механизмов, контролирующих работу геномных доменов, изучение транскрипции у эукариот.

Центр по созданию трансгенных животных ЦКП ИБГ РАН является ведущей российской лабораторией, на базе которой налажено получение генетически модифицированных животных. За последние годы созданы мыши-продуценты лекарственных белков человека (лактоферрин, лизоцим, белок теплового шока HSP-70, проурокиназа), мыши-модели заболеваний человека – иммунологическая недостаточность, миодистрофия Дюшена, боковой амиотрофический склероз.

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

Информация не предоставлена

8. Стратегическое развитие научной организации

Долгосрочное партнерство с зарубежными учеными при поддержке Министерства образования и науки РФ:

Грант № 14.В25.31.0022 от 26 июня 2013 г. "Изучение молекулярных основ регуляции экспрессии генов в развитии *Drosophila*" для проведения научных исследований под руководством ведущих ученых; срок выполнения 26.06.2013 – 31.12.2017. Научный руководитель: профессор молекулярной биологии, иностранный член РАН, сотрудник института Молекулярной биологии развития Университета г. Принстон, США Пол Дэниэл Шедл.

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



Международное агентство по биомедицинским и биотехнологическим исследованиям Интернациональный центр генетической инженерии и биотехнологии (МЦГИБ) под эгидой ООН (ICGEB International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology).

Члены МЦГИБ – 86 стран, подписавших Конвенцию, в том числе 64 – полноправные государства-члены и 42 – аффилированные центры: Алжир, Ангола, Аргентина, Армения, Афганистан, Бангладеш, Бенин, Болгария, Боливия, Марокко, Босния и Герцеговина, Бразилия, Буркина-Фасо, Бурунди, Бутан, БЮР Македония, Венгрия, Венесуэла, Вьетнам, Гана, Греция, Грузия, Демократ Республика Конго, Доминиканская Республика, Египет, Индия, Индонезия, Иордания, Ирак, Иран, Испания, Италия, Камерун, Катар, Кения, Китай, Колумбия, Конго, Польша, Коста-Рика, Кот-д'Ивуар, Куба, Кувейт, Кыргызстан, Лесото, Либерия, Ливия, Маврикий, Мавритания, Малайзия, Мексика, Намибия, Непал, Нигерия, Объединенная Республика Танзания, Объединенные Арабские Эмираты, Пакистан, Панама, Парагвай, Перу, Республика Молдова, Румыния, Саудовская Аравия, Сенегал, Сербия, Сирийская Арабская Республика, Словакия, Словения, Судан, Таиланд, Тринидад и Тобаго, Тунис, Турция, Украина, Уругвай, Филиппины, Хорватия, Черногория, Чили, Шри-Ланка, Эквадор, Эритрея, Эфиопия, Южная Африка, Ямайка. Российская Федерация - полноправное государство-член, аффилированный центр.

Сотрудник по связи МЦГИБ – профессор, чл.-корр. РАН Николай Васильевич Гнучев, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной иммуногенетики рака ИБГ РАН.

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

Международная программа Франко-российская лаборатория исследований в области онкогенеза: исследование эпигенетических маркеров и структуры ядра в канцерогенезе «LIA1066». «Laboratoire franco-russe de recherche en oncologie - Modifications épigénétiques, remaniements de la structure nucléaire dans l'oncogénèse» «LFR2O»

Организатор: Национальный Центр Научных исследований Франции (CNRS), Онкологический Институт им. Г. Руси (Франция)

Соисполнители: Национальный Центр Научных исследований Франции (CNRS) Онкологический Институт им. Г. Руси, Университет Париж Юг, МГУ им. М.В. Ломоносова, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук.

Сроки реализации: 2012-2017 гг.

Международные проекты



1. Five-Year Work Programme of ICGEB «Study of the role of PGLYRP1 centered protein complexes in human immune defense», project No. CRP/RUS13-01

Грант от International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)

Located at Area Science Park Padriciano 99, I-34149 Trieste, Italy.

Contract no. CRP/13/015

Срок реализации: 02.12.2013-31.12.2016

2. «Targeted Radiotherapy of Brain Tumors Using Modular Recombinant Transporters (MRT) Labeled with Auger Electrons», project 1

Грант от National Institutes of Health (NIH), 9000 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20892, USA;

grant no. P50 NS20023

Срок реализации: 15.09.2009 – 31.01.2014

3. FP7 collaboration research project «Multi-national network of excellence for research on genetic predisposition to cardio-metabolic disorders due to UCP1 gene polymorphisms»

Kentro Erevnas Technologias kai An-aptysis Thessalias Fund for Medical Re-search Development of Infrastructure and Health Services (Greece), Institute of Human Genetics (Poland), University of Wol-verhampton (UK), The Institute of Bioorganic Chemistry (Belarus), National Academy of Sciences of the Re-public of Armenia, Ludwik Hirszfild Institutue of immunology and experimental therapy of Polish Academy of Sciences (Poland)

Соглашение о сотрудничестве № 319010 (project acronym U-GENE) funded by the European Commission under the Grant Agreement Number: 319010)

Срок реализации: 11.07.2014 – 11.07.2017.

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 58. Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия

1. Найдены два новых типа инсуляторов и связывающиеся с ними белки – CG7928 и Pita. Последние выявлены благодаря их взаимодействию с белком CP190. С помощью полногеномного секвенирования идентифицированы все сайты связывания CG7928 и Pita в S2 клетках дрозофилы.

2. Установлено, что изоформы транскрипционного фактора PHF10 являются альтернативными субъединицами ремоделирующего хроматин комплекса PBAF, они контролируют разные группы генов и по-разному влияют на уровень транскрипции. Ген PHF10 кодирует различные изоформы, отличающиеся С- и N-концевыми последовательностями. Комплексы



РВАФ, содержащие изоформу РНФ10-Р, несущую РНД домены, привлекают на промотор высокий уровень РНК полимеразы II, сильно активируя транскрипцию и стимулируя пролиферацию клеток. Изоформы с сумоилированным С-концом имеют слабый эффект. Это влияет на экспрессию данных генов, приводя к увеличению количества делений клеток.

3. Раскрыт механизм самоорганизации хроматиновой фибриллы в топологически-ассоциированные домены. Продемонстрировано, что типичные для активного хроматина модификации гистонов препятствуют его укладке в компактные структуры. В клетках дрозофилы профиль разделения хромосом на топологически-ассоциированные домены определяется в первую очередь распределением постоянно экспрессирующихся генов (генов «домашнего хозяйства»).

1. Vorobyeva N.E., Mazina M.U., Golovnin A.K., Kopytova D.V., Gurskiy D.Y., Nabirochkina E.N., Georgieva S.G., Georgiev P.G., Krasnov A.N. Insulator protein Su(Hw) recruits SAGA and Brahma complexes and constitutes part of Origin Recognition Complex-binding sites in the *Drosophila* genome // *Nucleic Acids Research*. 2013. 41 (11): 5717-5730. DOI: 10.1093/nar/gkt297. Импакт-фактор 8,808. Web of Science Core Collection, Scopus.

2. Gushchanskaya E.S., Artemov A.V., Ulyanov S.V., Logacheva M.D., Penin A.A., Kotova E.S., Akopov S.B., Nikolaev L.G., Iarovaia O.V., Sverdlov E.D., Gavrillov A.A., Razin S.V. The clustering of CpG islands may constitute an important determinant of the 3D organization of interphase chromosomes // *Epigenetics*. 2014. 9: 951-963. DOI: 10.4161/epi.28794. Импакт-фактор 4,78. Web of Science Core Collection, Scopus.

3. Maksimenko O., Bartkuhn M., Stakhov V., Herold M., Zolotarev N., Jox T., Buxa M.K., Kirsch R., Bonchuk A., Fedotova A., Kyrychanova O., Renkawitz R., Georgiev P. Two new insulator proteins, Pita and ZIPIC, target CP190 to chromatin // *Genome research*. 2015. 25 (1): 89-99. DOI: 10.1101/gr.174169.114. Импакт-фактор 11,351. Web of Science Core Collection, Scopus.

4. Bonchuk A., Maksimenko O., Kyrychanova O., Ivlieva T., Mogila V., Deshpande G., Wolle D., Schedl P., Georgiev P. Functional role of dimerization and CP190 interacting domains of CTCF protein in *Drosophila melanogaster* // *BMC biology*. 2015. 13: 63. DOI: 10.1186/s12915-015-0168-7. Импакт-фактор 6,967. Web of Science Core Collection, Scopus.

5. Velichko A.K., Petrova N.V., Razin S.V., Kantidze O.L. Mechanism of heat stress-induced cellular senescence elucidates the exclusive vulnerability of early S-phase cells to mild genotoxic stress // *Nucleic Acids Research*. 2015. 43 (13): 6309-6320. DOI: 10.1093/nar/gkv573. Импакт-фактор 9,202. Web of Science Core Collection, Scopus.

Направление 59. Молекулярные основы клеточной дифференцировки, иммунитета и онкогенеза

1. Установлена кинетика транспорта полиплексов – наноконструкций для доставки генов-убийц раковых клеток. Полиплексы накапливаются в ткани опухоли в 400 раз эффективнее, чем в контрольной подкожной соединительной ткани. Полиплексы с лигандом,



специфичным для меланом, продемонстрировали более высокую эффективность доставки в опухоли меланомы гена.

2. Создан новый модульный нанотранспортер (МНТ) с уникальным сайтом для специфического ковалентного присоединения полиэтиленгликоля (ПЭГ). Разработан метод присоединения ПЭГ к введенным в МНТ SH-группам и очистки полученного продукта. Получены два новых варианта МНТ с присоединенным ПЭГ (20 и 40 кД). Разработан оптимальный вариант очистки получаемых МНТ от эндотоксинов. Для снижения вероятности иммунных реакций на МНТ при многократном системном введении получен гуманизированный МНТ: модуль-носитель бактериального происхождения заменен на миоглобин человека. Таким образом, заложены основы получения новых МНТ для продолжительного системного применения.

3. Установлено, что белки Hsp70 и HspBP1 ингибируют хемотаксическую активность, а Mts1 и HspBP1 – цитотоксическую активность комплексов, в состав которых входит белок врожденного иммунитета Tag7. Механизм действия белков Hsp70 и Mts1 – конкурентное замещение белков. HspBP1 ингибирует активности комплексов Tag7-Mts1 и Tag7-Hsp70 комплексов за счет образования тройных комплексов и их последующей агрегации. Установлено, что взаимодействие белкового комплекса Tag7-Hsp70 с рецептором TNFR1 индуцирует апоптотическую и некроптотическую смерть, исследованы молекулярные механизмы этих процессов.

1. Shepelev M.V., Korobko I.V. RHOV gene is overexpressed in human non-small cell lung cancer // *Cancer Genetics*. 2013. 206 (11): 393-397. DOI: 10.1016/j.cancergen.2013.10.006. Импакт-фактор 2,417. Web of Science Core Collection, Scopus.

2. Iarovaia O.V., Rubtsov M., Ioudinkova E., Tsfasman T., Razin S.V., Vassetzky Y.S. (2014) Dynamics of double strand breaks and chromosomal translocations. *Molecular cancer*. 13: 249. DOI: 10.1186/1476-4598-13-249. Импакт-фактор 4,257. Web of Science Core Collection, Scopus.

3. Vkhreva P.N., Shepelev M.V., Korobko I.V. mTOR-dependent transcriptional repression of Pcd4 tumor suppressor in lung cancer cells // *Biochimica et biophysica acta*. 2014. 1839: 43-49. DOI: 10.1016/j.bbagr.2013.12.001. Импакт-фактор 6,332. Web of Science Core Collection, Scopus.

4. Pavlova G.V., Vergun A.A., Rybalkina E.Y., Butovskaya P.R., Ryskov A.P. Identification of structural DNA variations in human cell cultures after long-term passage // *Cell Cycle*. 2015. 14 (2): 200-205. DOI: 10.4161/15384101.2014.974427. Импакт-фактор 3,952. Web of Science Core Collection, Scopus.

5. Yashin D.V., Ivanova O.K., Soshnikova N.V., Sheludchenkov A.A., Romanova E.A., Dukhanina E.A., Tonevitsky A.G., Gnuchev N.V., Gabibov A.G., Georgiev G.P., Sashchenko L.P. Tag7 (PGLYRP1) in complex with HSP70 induces alternative cytotoxic processes in tumor cells via TNFR1 receptor // *The Journal of biological chemistry*. 2015. 290 (35): 21724-21731.



DOI: 10.1074/jbc.M115.639732. Импакт-фактор 4,258. Web of Science Core Collection, Scopus.

Направление 62. Биотехнология

1. Проведена селекция наноантител к загрязняющим белкам бактерии *E.coli*, со-очищающимся с нарабатываемыми в бактериальной системе экспрессии рекомбинантными белками, содержащими His-таг. Их можно использовать как для очистки нарабатываемых рекомбинантных белков, так и в качестве блокаторов нежелательного связывания для более эффективной селекции наноантител рекомбинантным белкам, наработанным в бактериальной системе экспрессии.

2. Разработана оригинальная система скрининга веществ и их композиций на основе рекомбинантных аденовирусов, позволяющая в высокопроизводительном формате выявлять вещества или их композиции, обладающие потенциальной противоопухолевой активностью. Отличительной особенностью разработанной системы скрининга является возможность одновременного выявления веществ с несколькими принципиально различными молекулярными механизмами воздействия на опухолевые клетки.

3. Получены новые однодоменные антитела (наноантитела), специфически связывающие мажорные компоненты крови (сывороточный альбумин, фибриноген, альфа-2-макроглобулин, иммуноглобулины M, G, A) и некоторые поверхностные антигены клеток иммунной системы человека. На их основе созданы новые иммуносорбенты, позволяющие эффективно и высокоспецифично выделять заданный антиген из плазмы или сыворотки крови, и специфически истощать по нему плазму или сыворотку крови, что применимо при разработке диагностических систем.

1. Durymanov M.O., Slastnikova T.A., Kuzmich A.I., Khramtsov Y.V., Ulasov A.V., Rosenkranz A.A., Egorov S.Y., Sverdlov E.D., Sobolev A.S. Microdistribution of MC1R-targeted polyplexes in murine melanoma tumor tissue // *Biomaterials*. 2013. 34 (38): 10209-10216. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.076. Импакт-фактор 8,312. Web of Science Core Collection, Scopus.

2. Tillib S.V., Privezentseva M.E., Ivanova T.I., Vasilev L.F., Efimov G.A., Gursky Y.G., Georgiev G.P., Goldman I.L., Sadchikova E.R. Single-domain antibody-based ligands for immunoaffinity separation of recombinant human lactoferrin from the goat lactoferrin of transgenic goat milk // *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2014. 949-950C: 48-57. DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.12.034. Импакт-фактор 2,729. Web of Science Core Collection, Scopus.

3. Kulikovskiy A., Serebryakova M., Bantysh O., Metlitskaya A., Borukhov S., Severinov K., Dubiley S. The Molecular Mechanism of Aminopropylation of Peptide-Nucleotide Antibiotic Microcin C // *Journal of the American Chemical Society*. 2014. 136 (31): 11168-11175. DOI: 10.1021/ja505982c. Импакт-фактор 12,113. Web of Science Core Collection, Scopus.

4. Slastnikova T.A., Rosenkranz A.A., Zalutsky M.R., Sobolev A.S. Modular Nanotransporters for Targeted Intracellular Delivery of Drugs: Folate Receptors as Potential Targets // *Current*



pharmaceutical design. 2015. 21 (9): 1227-1238. DOI: 10.2174/1381612820666141013121032
Импакт-фактор 3,052. Web of Science Core Collection, Scopus.

5. Durymanov M.O., Rosenkranz A.A., Sobolev A.S. Current Approaches for Improving Intratumoral Accumulation and Distribution of Nanomedicines // *Theranostics*. 2015. 5 (9): 1007-1020. DOI: 10.7150/thno.11742. Импакт-фактор 8,854. Web of Science Core Collection, Scopus.

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

Публикации:

1. Vorobyeva N.E., Mazina M.U., Golovnin A.K., Kopytova D.V., Gurskiy D.Y., Nabirochkina E.N., Georgieva S.G., Georgiev P.G., Krasnov A.N. Insulator protein Su(Hw) recruits SAGA and Brahma complexes and constitutes part of Origin Recognition Complex-binding sites in the *Drosophila* genome // *Nucleic Acids Research*. 2013. 41 (11): 5717-5730. DOI: 10.1093/nar/gkt297. Импакт-фактор 8,808. Web of Science Core Collection, Scopus.

2. Kyrchanova O., Maksimenko O., Stakhov V., Ivlieva T., Parshikov A., Studitsky V.M., Georgiev P. Effective blocking of the white enhancer requires cooperation between two main mechanisms suggested for the insulator function // *PLOS Genetics*. 2013. 9 (7): e1003606. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003606. Импакт-фактор 8,167. Web of Science Core Collection, Scopus

3. Durymanov M.O., Slastnikova T.A., Kuzmich A.I., Khramtsov Y.V., Ulasov A.V., Rosenkranz A.A., Egorov S.Y., Sverdlov E.D., Sobolev A.S. Microdistribution of MC1R-targeted polyplexes in murine melanoma tumor tissue // *Biomaterials*. 2013. 34 (38): 10209-10216. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.076. Импакт-фактор 8,312. Web of Science Core Collection, Scopus.

4. Gavrilov A.A., Chetverina H.V., Chermnykh E.S., Razin S.V., Chetverin A.B. Quantitative analysis of genomic element interactions by molecular colony technique // *Nucleic Acids Research*. 2014. 42 (5): e36. DOI: 10.1093/nar/gkt1322. Импакт-фактор 9,112. Web of Science Core Collection, Scopus.

5. Kulikovskiy A., Serebryakova M., Bantysh O., Metlitskaya A., Borukhov S., Severinov K., Dubiley S. The Molecular Mechanism of Aminopropylation of Peptide-Nucleotide Antibiotic Microcin C // *Journal of the American Chemical Society*. 2014. 136 (31): 11168-11175. DOI: 10.1021/ja505982c. Импакт-фактор 12,113. Web of Science Core Collection, Scopus.

6. Maksimenko O., Bartkuhn M., Stakhov V., Herold M., Zolotarev N., Jox T., Buxa M.K., Kirsch R., Bonchuk A., Fedotova A., Kyrchanova O., Renkawitz R., Georgiev P. Two new



insulator proteins, Pita and ZIPIC, target CP190 to chromatin // *Genome research*. 2015. 25 (1): 89-99. DOI: 10.1101/gr.174169.114. Импакт-фактор 11,351. Web of Science Core Collection, Scopus

7. Bonchuk A., Maksimenko O., Kyrchanova O., Ivlieva T., Mogila V., Deshpande G., Wolle D., Schedl P., Georgiev P. Functional role of dimerization and CP190 interacting domains of CTCF protein in *Drosophila melanogaster* // *BMC biology*. 2015. 13: 63. DOI: 10.1186/s12915-015-0168-7. Импакт-фактор 6,967. Web of Science Core Collection, Scopus.

8. Erokhin M., Elizar'ev P., Parshikov A., Schedl P., Georgiev P., Chetverina D. Transcriptional read-through is not sufficient to induce an epigenetic switch in the silencing activity of Polycomb response elements // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2015. 112 (48): 14930-14935. DOI: 10.1073/pnas.1515276112. Импакт-фактор 9,423. Web of Science Core Collection, Scopus.

9. Durymanov M.O., Rosenkranz A.A., Sobolev A.S. Current Approaches for Improving Intratumoral Accumulation and Distribution of Nanomedicines // *Theranostics*. 2015. 5 (9): 1007-1020. DOI: 10.7150/thno.11742. Импакт-фактор 8,854. Web of Science Core Collection, Scopus.

10. Velichko A.K., Petrova N.V., Razin S.V., Kantidze O.L. Mechanism of heat stress-induced cellular senescence elucidates the exclusive vulnerability of early S-phase cells to mild genotoxic stress // *Nucleic Acids Research*. 2015. 43 (13): 6309-6320. DOI: 10.1093/nar/gkv573. Импакт-фактор 9,202. Web of Science Core Collection, Scopus.

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

В период 2013-2015 гг. на базе ИБГ РАН выполнялись 11 грантов Российского научного фонда (РНФ) и 77 грантов Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Наиболее значимые научные гранты:

1. Грант РНФ № 14-24-00166 «Механизмы регуляции экспрессии генов и организации архитектуры хроматина у высших эукариот», 15.08.2014 – 31.12.2016, 60 000 тыс. руб.

Основные результаты:

Разработаны основы новой концепции регуляции экспрессии генов высших эукариот, согласно которой существует особый класс архитектурных белков, которые обеспечивает активность и функциональные свойства всех известных типов регуляторных элементов. Описаны новые свойства архитектурных белков, разработаны модельные системы для исследования механизмов действия архитектурных белков. Разработана модельная система для исследования уникального для высших эукариот явления транс-сплайсинга. С помощью модельной системы проведено картирование ДНК-элементов, определяющих транс-сплайсинг, что позволит в ближайшем будущем определить белки, которые участвуют в этом процессе.



2. Грант РФФИ № 14-24-00022 «Эпигенетические механизмы регуляции работы эукариотического генома», 07.08.2014 – 31.12.2016, 49 500 тыс. руб.

Основные результаты:

Раскрыт механизм самоорганизации хроматиновой фибриллы в компактные структуры высших порядков (топологически-ассоциированные домены) и продемонстрирована важная роль случайных процессов в установлении и поддержании пространственной организации интерфазных хромосом.

Раскрыт молекулярный механизм индуцированного тепловым стрессом преждевременного клеточного старения; сформулирована и верифицирована общая модель индукции преждевременного старения клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, согласно которой для развития клеточного старения достаточно индуцировать небольшое количество одноцепочечных разрывов ДНК с помощью любых повреждающих ДНК агентов. Разработан метод светозависимой индукции преждевременного старения клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, основанный на использовании генетически кодируемых фотосенсибилизаторов.

Охарактеризована структурно-функциональная организация домена α/β -глобиновых генов *Danio rerio*, который представляет собой аналог предкового домена α - и β -глобиновых генов теплокровных. На модели эволюции глобиновых генов продемонстрировано, что существует тенденция к усложнению трехмерной организации генома (увеличению числа контактов между удаленными элементами геномных доменов) по ходу эволюции позвоночных животных.

3. Грант РФФИ № 14-14-01067 «Детальное изучение механизмов формирования и функционирования Su(Hw)-зависимых белковых комплексов и выявление роли изоформ белка Mod(mdg4) в геноме *Drosophila melanogaster*», 15.07.2014 – 31.12.2016, 15 000 тыс. руб.

Основные результаты:

Инуляторный белок Su(Hw) является одним из нескольких хорошо изученных архитектурных белков, которые определяют структуру и функции регуляторных элементов высших эукариот. В настоящем проекте было исследовано взаимодействие Su(Hw) комплекса с одним из белков ядерного матрикса EAST, который заполняет пространство между хромосомами. На основе полученных экспериментальных результатов предложена модель, объясняющая роль белков ядерного матрикса в регуляции связывания Su(Hw) комплексов с хроматином.

4. Грант РФФИ № 14-14-00874 «Разработка фундаментальных основ новой системы адресной доставки цитоксических агентов для лечения раков яичника и молочной железы», 15.07.2014 – 31.12.2016, 15 000 тыс. руб.

Основные результаты:

Впервые исследован модульный нанотранспортер (МНТ) с дополнительно присоединенным лигандным модулем – фолатом. Создан одностадийный метод получения мечен-



ного ^{111}In МНТ, с высокой начальной удельной радиоактивностью (2,7 ГБк/мг), позволяющий использовать полученный МНТ без дальнейшей очистки, что может быть востребовано при дальнейшем практическом применении подобных препаратов. Показан выраженный терапевтический (торможение роста опухолей до 85%, увеличение продолжительности жизни, исчезновение опухолей у части животных) эффект в результате однократной инъекции разработанного препарата.

5. Грант РФФИ № 14-15-00942 «Исследование влияния модификации трансгенного GDNF на его функциональную активность и возможность его использования для коррекции нейродегенеративных процессов», 17.07.2014 – 31.12.2016, 15 000 тыс. руб.

Основные результаты:

Получен модифицированный нейротрофический фактор человека (mGDNF) обладающий повышенными свойствами стимулировать нейральную дифференцировку незрелых (прогениторных) нейральных клеток и поддерживать жизнеспособность зрелых нейронов. Данный фактор значительно отличается по своим индуктивным характеристикам от известного GDNF. Проработано получение mGDNF из клеток млекопитающих и разработана новая технология получения mGDNF из E.Coli. Эффективность mGDNF количественно и качественно подтверждена на клеточных культурах PC12 и эмбриональных спинальных ганглиях крысы. In vivo: на мышинной модели болезни Паркинсона показано, что использование mGDNF более чем в два раза улучшала моторную координацию мышей.

6. Грант РФФИ № 15-14-00031 «Белок врожденного иммунитета Tag7 как стимулятор иммунного ответа человека», 18.05.2015 – 31.12.2017, 15 000 тыс. руб.

Основные результаты:

Выявлены новые функции белка врожденного иммунитета Tag7 в стимуляции иммунного ответа. Показано, что активация белком Tag7 моноцитов на ранних стадиях иммунного ответа приводит к появлению специализированной субпопуляции цитотоксических лимфоцитов, способных убивать вирус содержащие и опухолевые клетки как контактным способом, так и путем секреции растворимого цитотоксического фактора Tag7-Hsp70. Также установлено, что, связываясь с рецептором известного цитокина адаптивного иммунитета TNF- α , Tag7 может индуцировать пролиферацию лимфоцитов, а в комплексе с Ca $^{2+}$ связывающим белком Mts-1 (S100A4) способен вызывать миграцию к очагу поражения лимфоцитов врожденного (NK) и адаптивного иммунитета (CD4+ и CD8+ Т лимфоциты).

7. Грант РФФИ № 15-14-00081 «Новые подходы, базирующиеся на использовании однодоменных антител, для борьбы с инфекционными заболеваниями», 18.05.2015 – 31.12.2017, 18 000 тыс. руб.

Основные результаты:

Уникальный многолетний опыт лаборатории молекулярных биотехнологий по развитию и использованию технологии создания однодоменных верблужьих антител («наноантител») позволил в ходе данного проекта получить продуценты новых однодоменных антител ко



многим антигенам-мишеням: к константным участкам иммуноглобулинов козы, овцы, теленка, кролика, крысы, мыши и человека, к мажорным белкам крови человека, к вирусу артрита и энцефалита коз, к разным штаммам вируса гриппа, к поверхностным белкам хламидии и микоплазмы, к рекомбинантному летальному фактору сибирской язвы и др. Получено тримеризованное антитело, узнающее глобулярную часть гемагглютинаина пандемического штамма вируса гриппа (H1N1) и обладающее ярко выраженной вирус-нейтрализующей активностью на мышинной модели гриппа. Созданы препараты, эффективно подавляющие (на мышинной модели) генитальную инфекцию, вызываемую микоплазмой (*Mycoplasma hominis*) или хламидией (*Chlamydia trachomatis*). На основе полученных антител ведутся работы по созданию высокочувствительных тест-систем, а также по получению антиидиотипических однодоменных антител с целью создания противоинфекционных вакцин.

8. Грант РФФИ № 12-04-31371мол_а «Создание трансгенной мышинной модели FUS протеинопатии на основе мутантной формы белка с нарушенным РНК-связыванием», 2012-2013, 700 тыс. руб.

Основные результаты:

Созданы и охарактеризованы трансгенные линии мышей, экспрессирующие мутантную форму белка с нарушенным РНК-связыванием, которая была отобрана на основе экспериментов в клеточной культуре по способности вызывать накопление и агрегацию белка FUS. Нарушения метаболизма РНК-связывающих белков при нейродегенерации и их важная роль в развитии протеинопатий нервной системы в настоящий момент являются предметом активных исследований. Один из наиболее интересных представителей этого семейства – fused in sarcoma (FUS), который вовлечен в патогенез наследственных и спорадических форм нейродегенеративных заболеваний с совершенно различными клиническими проявлениями. Несмотря на интенсивные исследования метаболизма нормального белка и его мутантных форм, данных о роли FUS в развитии прогрессии протеинопатии крайне мало, что отчасти обусловлено недостатком адекватных *in vivo* моделей. Имеющиеся на сегодня модельные организмы не способны воспроизвести ключевую особенность патологии у человека – образование белковых агрегатов в клетках нервной системы.

9. Грант РФФИ № 13-04-00219-а «Исследование роли инсуляторов в организации энхансер-промоторных взаимодействий на примере регуляции транскрипции Abd-B гена», 2013-2015, 1 420 тыс. руб.

Основные результаты:

Регуляторная область гена Abd-B дрозофилы является лучшей модельной системой для исследования механизмов формирования дистанционных взаимодействий между энхансерами и промоторами и их регуляции. При выполнении проекта были найдены два минимальных регуляторных элемента (размером 337 пн и 400 пн), которые осуществляют специфичные и регулируемые дистанционные взаимодействия. Полученные результаты



позволят в дальнейшем идентифицировать транскрипционные факторы, которые определяют дистанционные взаимодействия у высших эукариот.

10. Грант РФФИ № 13-04-40173-Н (КОМФИ) «Разработка методов оптимизации экспрессии трансгенов с учетом индивидуальных особенностей опухолей при генной терапии онкозаболеваний, основанной на принципе ген фермента-пролекарство», 2013-2015, 4 920 тыс. руб.

Основные результаты:

Разработан новый гибридный опухоль-специфический промотор с повышенной активностью в опухолевых и сохранением низкой активности в нормальных клетках, позволяющий в схеме "фермент/пролекарство" увеличить эффективность генной терапии рака (ГТР), а также обеспечить усиление эффектов химиотерапевтических препаратов. Установлены критерии использования микроРНК со сниженной экспрессией в опухолях для увеличения специфичности ГТР посредством включения сайтов их узнавания в трансген. Установлена нецелесообразность использования Pcd4-зависимого ингибирования трансляции для повышения специфичности ГТР.

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

ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы»

1. Государственный контракт № 14.518.11.7040 от 20.07.2012 г. «Разработка технологии тестирования биологической активности рекомбинантных белков человека, получаемых с молоком животных-продуцентов, на основе использования Российской коллекции генетического материала («Трансгенбанк»); Министерство образования и науки РФ; сроки выполнения 20.07.2012 – 25.07.2013; объём финансирования 2 718 тыс. руб.

Изучена биологическая активность рекомбинантных белков человека, полученных в различные периоды лактации животных. Разработаны рекомендации по возможности



дальнейшего применения полученных результатов, в том числе в реальном секторе экономики. Обеспечено проведение исследований для сторонних организаций.

2. Государственный контракт № 16.552.11.7067 от 13.07.2012 г. «Проведение центром коллективного пользования научным оборудованием «Биология живой клетки и биомедицинские нанотранспортеры лекарств» комплексных работ в области создания технологии эффективного получения высокопродуктивных клеточных линий млекопитающих для производства рекомбинантных белков человека, мультимодульных нанотранспортеров, наноантител и моноклональных антител»; Министерство образования и науки РФ; сроки выполнения 13.07.2012 – 23.07.2013; объем финансирования 26 828 тыс. руб.

Усовершенствована приборная база ЦКП ИБГ РАН. Создан уникальный комплекс оборудования, представляющий замкнутую систему, применяя которую можно провести все этапы получения эффективных продуцентов целевых белков в клеточных линиях млекопитающих. В результате ЦКП ИБГ РАН стал базой для осуществления комплексных исследований, связанных с необходимостью эффективной наработки различных белковых молекул: мультимодульных нанотранспортеров, противораковых агентов, моноклональных антител и наноантител. Созданы векторные конструкции для эффективной экспрессии целевых белков в клеточных линиях-продуцентах СНО, разработаны способы анализа профиля гликозилирования/сиалирования белков в СНО клетках и получения направленно модифицированных линий клеток млекопитающих. Это позволило проводить различные манипуляции с клетками-продуцентами для улучшения их качественных характеристик.

ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы»

1. Государственный контракт № 14.613.21.0036 от 05.11.2015 г. «Разработка технологии микроскопической визуализации геномных процессов»; Министерство образования и науки РФ; сроки выполнения 05.11.2015 – 31.12.2016; объем финансирования 10 625 тыс. руб.

Разработана новая технология изучения дальних взаимодействий в геноме, играющих ключевую роль в регуляции активности генов. Технология позволит изучать формирование контактов между регуляторными элементами в пространстве клеточного ядра и активацию транскрипции в режиме реального времени в большом количестве ядре одновременно. Технология будет использоваться в международной программе 4D Nucleome, которая является ведущей в области молекулярной генетики в мире в настоящее время.

ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

1. Государственный контракт № 13411.100.8799.13.135 от 01.07.2013 г. «Доклинические исследования лекарственного средства на основе модульных нанотранспортеров для лечения онкологических заболеваний»; Министерство промышленности и торговли РФ; сроки выполнения 01.07.2013 – 17.12.2015; объем финансирования 32 650 тыс. руб.



Проведено сертифицированное доклиническое испытание инновационной технологии терапии злокачественных опухолей с помощью лекарственных средств на основе разработанных в институте модульных нанотранспортеров (МНТ), избирательно доставляющих эмиттер электронов Оже – индий-111 в ядра опухолевых клеток. Пробег электронов Оже лежит в нанометровом диапазоне и поэтому они убивают клетки лишь находясь рядом с мишенью – ядерной ДНК. Исследованные МНТ предназначены для таргетного лечения злокачественных опухолей, гипер-экспрессирующих рецептор эпидермального фактора роста (рак мочевого пузыря – уротелиома, рак головы и шеи, глиобластома), и для таргетного лечения меланомы. Показана полная безвредность препаратов. На релевантных моделях карцином человека и меланоме мыши выявлена высокая противоопухолевая эффективность инновационного подхода при внутриопухолевом пути введения МНТ. Оценены диапазоны доз и режимы при этом способе введения. Получено излечение в более чем половине случаев от исследованных типов опухолей при однократном введении МНТ.

2. Государственный контракт № 13411.1008799.13.137 от 01.07.2013 г. «Доклинические исследования лекарственного средства - ингибитора ускользания опухоли от иммунного надзора»; Министерство промышленности и торговли РФ; сроки выполнения 01.07.2013 – 17.12.2015; объём финансирования 31 080 тыс. руб.

С использованием методов рационального компьютерного дизайна лекарственных средств было получено 2 лабораторных прототипа нового вида лекарственных средств («первые в классе»), блокирующих ускользание опухолевых клеток от иммунного надзора. На фоне современного бума разработки и создания чек-поинт ингибиторов, активирующих иммунный ответ, опосредованный Т лимфоцитами, впервые предложено блокировать альтернативный путь ускользания опухоли от НК-клеточного иммунного надзора. На доклинических моделях продемонстрирована специфическая биологическая активность и способность восстанавливать лизис опухолевых клеток НК лимфоцитами. Таким образом, продемонстрирована возможность активировать иммунный ответ против опухолевых клеток, использующих стратегию индуцируемого интерфероном-гамма и опосредованного HLA-E ускользания опухоли от иммунного надзора. Полученные прототипы лекарственных средств выбраны в результате скрининга из более чем пятидесяти полученных по результатам компьютерных расчётов потенциальных лекарственных соединений. Отобранные малые молекулы обладают низкой токсичностью *in vitro* (отсутствие выраженной токсичности в диапазоне концентраций до 10-4М) и сохраняют свою эффективность при концентрации 10-6М. Продемонстрирована способность прототипных молекул специфически блокировать выход ингибиторной молекулы HLA-E на поверхность опухолевых клеток, восстанавливать лизис клеток меланомы с участием естественных киллеров и вызывать торможение роста модельных опухолей у животных более чем на 90%. Данные соединения могут быть использованы для разработки лекарственных средств на их основе.



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

Информация не предоставлена

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. Договор № 05/11 от 26.09.2011 г. по теме «Доклинические исследования комплексного лекарственного средства против гриппа типа А на основе противовирусных мини-антител и рекомбинантных псевдоаденовирусных наночастиц, экспрессирующих гены мини-антител» с Научно-исследовательским институтом пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; срок действия: 26.09.2011-31.07.2013; объем финансирования 2 400 тыс. руб.

2. Договор № 04/131 от 28.04.2014 г. по теме «Проведение НИОКР в области изучения современного состояния проблемы выявления генов-кандидатов, полиморфизм которых связан с высокими показателями качества мяса у овец, отработка методики выделения ДНК пригодной для секвенирования из крови овец» с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет»; срок действия: 28.04.2014 – 31.12.2014; объем финансирования 400 тыс. руб.



3. Договор № 04/132 от 28.04.2014 г. по теме «НИОКР по биоинформационному анализу генома овец, подбору праймеров, отработке метода получения ПЦР продуктов более 6 тыс. п.о. и подготовка к выполнению секвенирования» с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет»; срок действия: 28.04.2014 – 31.12.2014; объём финансирования 400 тыс. руб.

4. Контракт № 06.049.14 от 30.06.2014 г. по теме «Изучение структуры и полиморфизма генов кальпастина, гормона роста и консенсуса содержащего SNP фенотипа каллипинги у овец 5 пород и разработка методов выявления обнаруженных вариантов с использованием ПЦР» с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет»; срок действия: 30.06.2014 – 30.11.2014; объём финансирования 2 200 тыс. руб.

5. Контракт № 06.050.14 30.06.2014 г. по теме «Изучение структуры и полиморфизма генов кальпаина 1 и кальпаина 3 у овец 5 пород и разработка методов выявления обнаруженных вариантов с использованием ПЦР» с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет»; срок действия: 30.06.2014 – 30.11.2014; объём финансирования 2 000 тыс. руб.

6. Договор № 115-Ш/14 от 25.09.2014 г. по теме «Разработка лабораторной технологии получения и наработка опытных образцов антирабических мини-антител, являющихся активным компонентом лекарственного средства для экстренной профилактики бешенства» с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт эпидемиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; срок действия: 25.09.2014 – 15.09.2016; объём финансирования 3 250 тыс. руб.

7. Договор № 01/15 от 14.04.2015 г. по теме «Разработка методики определения биологической активности образцов Ранибизумаба на культуре клеток» с Закрытым акционерным обществом «Р-Фарм»; срок действия: 14.04.2015–31.08.2015; объём финансирования 300 тыс. руб.

8. Договор № 02/15 от 01.07.2015 г. по теме «Создание линии генномодифицированных мышей, несущих делецию экзонов 8-34 в гене дистрофина» с Обществом с ограниченной ответственностью «Марлин Биотех»; срок действия: 01.07.2015–25.12.2015; объём финансирования 390 тыс. руб.

9. Договор № 03/15 от 26.08.2015 г. по теме «Работы по проведению испытаний образцов лекарственных средств по показателю «Биологическая активность» с Закрытым акционерным обществом «Р-Фарм»; срок действия: 26.08.2015–31.12.2015; объём финансирования 66 тыс. руб.



**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 ор-
ганизация хочет сообщить о себе дополнительно**

I. Научно-техническая программа Союзного государства «Разработка технологий и организация опытного производства высокоэффективных и биологически безопасных лекарственных средств нового поколения и пищевых продуктов на основе лактоферрина человека, получаемого из молока животных-продуцентов» («БелРосТрансген-2»), государственный контракт № 01.916.12.0001 от 27.07.2009 г.; Министерство образования и науки РФ; сроки выполнения 27.07.2009 – 31.12.2013; объём финансирования 325 млн. руб.

В рамках программы «БелРосТрансген-2» создана биотехнология получения нового инновационного продукта – лечебного бактерицидного белка лактоферрина человека (ЛФЧ). На его примере впервые в России осуществлено получение лечебного белка человека в молоке трансгенных сельскохозяйственных животных (коз) в промышленных масштабах. Для ЛФЧ данная разработка превышает мировые достижения и защищена тремя патентами:

1. Патент №2491343 Российская Федерация. «Генетические конструкции LTF3, LTF5, LTF7, LTF10, LTF11 для получения рекомбинантного лактоферрина человека (варианты)» / Георгиева С.Г., Георгиев Г.П., Гольдман И.Л., Краснов А.Н., Садчикова Е.Р.; Российская Федерация, от имени которой выступает Министерство образования и науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН). // Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 27.08.2013.

2. Патент №2553515 Российская Федерация. «Способ разделения лактоферринов человека и козы с помощью дифференциальной иммуноаффинной хроматографии с использованием однодоменных мини-антител» / Тиллиб С.В., Привезенцева М.Э., Иванова Т.И., Васильев Л.А., Гурский Я.Г., Гольдман И.Л., Садчикова Е.Р., Георгиев Г.П.; заявитель и патентообладатель: РФ, от имени которой выступает Минобрнауки РФ, ФГБУН Институт биологии гена РАН // Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.05.2015.

3. Патент №2554742 Российская Федерация. «Технология опытного выделения лактоферрина человека» / Смолянинов В.В., Гурский Я.Г., Шехватова Г.В., Гольдман И.Л., Садчикова Е.Р.; заявитель и патентообладатель: РФ, от имени которой выступает Минобр-



науки РФ, ФГБУН Институт биологии гена РАН // Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 01.06.2015.

Физико-химические исследования показали, что трансгенный ЛФЧ соответствовал природному, с сохранением присущих ему биологических активностей. ЛФЧ оказался биологически безопасным, не аккумулировался в организме человека, характеризовался выраженным бактерицидным эффектом, в том числе, и против устойчивой к антибиотикам микрофлоры. Создана опытно-промышленная установка для выделения лактоферрина человека из молока коз-продуцентов и размножены опытные стада таких животных.

В клинической практике полученный лактоферрин оказался эффективным при различных патологических состояниях: в дерматологии, гинекологии, стоматологии. Опытные образцы готовых продуктов медицинского направления на основе ЛФЧ, разрешенные к использованию, успешно прошли испытания в ведущих клиниках.

Биотехнологический ЛФЧ при наличии разрешения может быть использован как антибактериальная добавка в детское питание для недоношенных и находящихся на искусственном вскармливании детей, для диетического и функционального питания, в том числе спортивного.

Таким образом, в РФ созданы предпосылки для дальнейшего развития высокотехнологичного, наукоемкого и инновационного сектора биотехнологии, позволяющего белки человека для создания на их основе лекарственных препаратов нового поколения и парфармацевтической продукции.

II. В ИБГ РАН действуют три научные школы:

- научная школа академика Георгиева Г.П. «Происхождение новых мишеней для диагностики и терапии злокачественных опухолей» (основана в 1970 г.),
- научная школа академика Георгиева П.Г. «Регуляция транскрипции у высших эукариот» (основана в 2000 г.),
- научная школа член-корреспондента РАН Рыскова А.П. «Изучение вариативности генома на разных уровнях биологической интеграции» (основана в 1985 г.).

В период 2013-2015 гг. были получены гранты Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ:

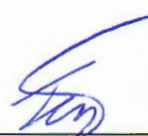
- «Поиск новых мишеней для диагностики и терапии злокачественных опухолей» (НШ-5256.2012.4), руководитель – академик Георгиев Г.П.;
- «Исследование свойств и функционального значения доменов инсуляторного белка CTCF, идентификация новых транскрипционных факторов, которые функционируют совместно с CTCF» (НШ-2591.2012.4), руководитель – академик Георгиев П.Г.;
- «Изучение вариативности генома на разных уровнях биологической интеграции» (НШ-5233.2012.4), руководитель – чл.-корр. РАН Рысков А.П.;
- «Локализация изменений, опосредующих злокачественную прогрессию, в транскрипционном профиле опухолей» (НШ-199.2014.4), руководитель – академик Георгиев Г.П.;



- «Изучение транскрипционного механизма контроля активности PRE/TRE-элементов *D.melanogaster*» (НШ-296.2014.4), руководитель – академик Георгиев П.Г.;

- «Изучение variability генома на разных уровнях биологической интеграции» (НШ-2501.2014.4), руководитель – чл.-корр. РАН Рысков А.П.

III. В целях развития научного потенциала, улучшения квалификационной и возрастной структуры исследователей, оптимизации обмена научной информацией в области научных интересов сотрудники ИБГ РАН в 2013-2015 гг. вели активную преподавательскую деятельность в следующих ВУЗах: Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Московский физико-технический институт (государственный университет), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Московский педагогический государственный университет, Сколковский институт науки и технологий.

ФИО руководителя Георгиев П.Г. Подпись 
Дата 19.05.2014

