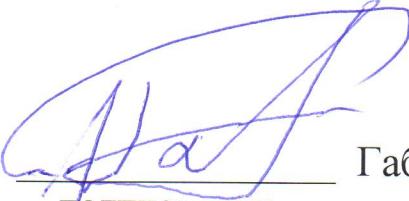


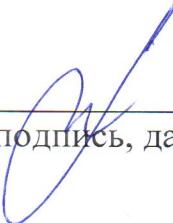
Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
**«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

**ОТЧЕТ о деятельности
OpenLab «Комбинаторная химия и нейробиология»**

Научный руководитель
Ученое звание профессор
Ученая степень д.х.н.


Габибов А.Г.
подпись, дата
30.09.15

руководитель приоритетного направления
Ученое звание профессор
Ученая степень д.м.н.


Киясов А.П.
подпись, дата

Казань, 2015 год

1.	Название лаборатории, дата создания	OpenLab «Комбинаторная химия и нейробиология», 03 марта 2014 года (0615/06.15.04202.056)
2.	Научный руководитель лаборатории (ученая степень, ученое звание, основное место работы, контактный телефон, e-mail)	Габибов Александр Габибович чл.-корр РАН, д.х.н., г.н.с. +7 916 6835307 gabibov@gmail.com
3.	Место расположения лаборатории (институт/факультет, адрес, контактный телефон, e-mail)	Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, ул. Париж. Коммуны, д. 9 +7 (843) 2337182
4.	Приоритетное направление ППК (основные направления работы лаборатории, проекты НИР, выполняемые в 2014-2015 гг.)	Приоритетное направление: биомедицина и фармацевтика. Подходы комбинаторной химии и биологии для исследования патогенеза аутоиммунной нейродегенерации и нарушений физиологии действия нейротрансмитеров

5. Кадровый состав (ФИО, ученая степень, ученое звание, дата рождения (укажите, пожалуйста, год рождения с целью выявления молодых ученых КФУ), должность в лаборатории)

OpenLab Генные и клеточные технологии

1.	Габибов Александр Габибович 1955 г.р.	г.н.с., чл.-корр РАН, д.х.н., профессор
2.	Белогуров Алексей Анатольевич 1984 г.р.	ведущий научный сотрудник, к.н.
3.	Смирнов Иван Витальевич 1982 г.р.	ведущий научный сотрудник, к.н.
4.	Александрова Наталья Михайловна 1968 г.р.	старший научный сотрудник, к.н.
5.	Глаголева Ирина Сергеевна 1988 г.р.	научный сотрудник, к.н.
6.	Карцева Ольга Валентиновна 1984 г.р.	младший научный сотрудник
7.	Бобик Татьяна Владимировна 1978 г.р.	научный сотрудник, к.н.
8.	Ломакин Яков Анатольевич 1987 г.р.	научный сотрудник, к.н.
9.	Степанов Алексей Вячеславович 1987 г.р.	научный сотрудник, к.н.

6. Перечень дорогостоящего научного оборудования (стоимость более 500 тысяч рублей), имеющегося в OpenLab

№ п/п	Наименование комплекса, стенда, установки, системы	Назначение
1.	Биосенсор на эффекте поверхностного плазмонного резонанса Biacore T-200; поставлен в 2014 г.	Предназначен для оценки силы связывания и анализа динамических характеристик взаимодействия биомолекул

7. Научные партнеры OpenLab (с указанием названий ВУЗов, организаций, предприятий, фирм)

№	ФИО	Должность	Место работы
1.	George Michael Blackburn	Профессор	Professor of Chemical Biology Emeritus The University of Sheffield, Sheffield · Department of Molecular Biology and Biotechnology
2.	Aaron Ciechanover	Профессор	Cancer and Vascular Biology Research Center, Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology
3.	Matthias Wilmanns	Директор Центра структурной системной биологии (CSSB)	EMBL Hamburg c/o DESY

8. Стажировка сотрудников OpenLab в российских и зарубежных научных организациях и ВУЗах за 2014-2015 гг. (название организации, срок и тип прохождения - совместное выполнение НИР/ повышение квалификации/ участие в НТМ)

№	ФИО	Название организации	Срок, тип прохождения
1.	Глаголева Ирина Сергеевна	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Отдел пептидно-белковых технологий, лаборатории биокатализа	15.07.14- 15.08.14, стажировка, повышение квалификации
2.	Александрова Наталья Михайловна	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Отдел пептидно-белковых технологий, лаборатории биокатализа	15.07.14- 15.08.14, стажировка, повышение квалификации
3.	Шафигуллина Айсылу Исхандаровна	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Отдел пептидно-белковых технологий, лаборатории биокатализа	с 16.02.2015 по 28.02.15, стажировка, повышение квалификации
4.	Карцева Ольга Валентиновна	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Отдел пептидно-белковых технологий, лаборатории биокатализа	с 16.02.2015 по 28.02.15, стажировка, повышение квалификации
5.	Карцева Ольга Валентиновна	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Отдел пептидно-белковых технологий, лаборатории биокатализа	август- сентябрь 2015, совместное выполнение НИР

9. Подготовка кадров высшей квалификации (аспирантура и докторантура) на базе OpenLab в 2014-2015 гг.

№	ФИО	Название организации и темы	Срок прохождения
1.	Карцева Валентиновна Ольга	OpenLab «Комбинаторная химия и биология» ИФМБ КФУ, «Создание новых биокатализаторов, метаболизирующих фосфорорганические токсины, методами комбинаторной химии и биологии»	2014-2017
2.	Джон Окунола	Казанский Федеральный Университет, Институт Фундаментальной Медицины и Биологии, Кафедра Биохимии, Профиль медико-биологических наук. (Магистратура). «Широкоформатное зондирование В-клеточных репертуаров при рассеянном склерозе»	2015-2020
3.	Сапармырадов Керемли Ашырмухаммедович	Казанский Федеральный Университет, Институт Фундаментальной Медицины и Биологии, Кафедра Биохимии и биотехнологии. (Аспирантура). «Поиск лигандов с потенциальными фармакологическими свойствами путем скрининга библиотек генов суперсемейства иммуноглобулинов»	2015-2018

10. Научные отчеты по проектам НИР, выполняемых в OpenLab в 2014-2015 гг. (в соответствии с регистрационным номером ЦТИС): № государственной регистрации темы НИР, научный отчет по теме

№ гос. регистрации 115033170042

Задачи биотехнологии и фундаментальные проблемы биокатализа делают актуальным проблему создания новых биокатализаторов, способных превращать биополимеры и взаимодействовать с фосфорорганическими веществами, аналогами отравляющих веществ (ОВ). Практическим результатом должно явиться создание "катализически активного антидота" к фосфорорганическим ОВ. Функциональный скрининг библиотек генов требует создания систем экспрессии кодируемыми ими белков и детекции активности последних. В данном проекте решается задача экспрессии репертуара генов, кодирующих биокатализаторы на поверхности клеток дрожжей *P. pastoris* и системы отбора биокатализаторов с оптимальными заранее заданными свойствами.

В качестве объекта исследования по направлению нейродегенерации нами был выбран основной белок миелина (МВР), который является одной из основных мишней иммунной системы при протекании рассеянного склероза – хронического нейродегенеративного заболевания аутоиммунной природы. Для разработки лекарств направленного действия необходимо глубокое понимание внутриклеточных процессов, происходящих при возникновении иммунного ответа на собственные антигены. Таким образом, осуществленное расширение и детализация существующих предварительных данных по убиквитин-независимому протеолизу МВР протеасомой может привести к выявлению потенциальных мишней для последующей разработки терапии рассеянного склероза и, возможно, аутоиммунных заболеваний в целом.

По литературным данным было установлено, что комбинаторный подход, основанный на скрининге фаговых или клеточных библиотек, можно рассматривать в качестве

эффективной стратегии для получения искусственных биокатализаторов *de novo*. Полученные ферменты можно использовать в качестве матрицы для дальнейшего рационального дизайна на основе анализа трехмерной структуры белка. Виртуальный скрининг мутантов с новой / улучшенной функциональностью может быть произведен путем сочетания метода молекулярной динамики и метода квантовой механики / молекулярной механики.

В ходе проделанной работы нам удалось создать микрофлюидную систему для высокопроизводительной генерации стабильной монодисперсной двойной эмульсии. Полученная в результате методика позволяет осуществить компарментализацию индивидуальных клеток *Pichia Pastoris*, сохраняя их выживаемость и обеспечивая возможность протекания реакции, катализируемой биокатализатором, экспонированным на поверхности живой клетки.

Руководитель группы «Комбинаторная химия и биология в физиологии нейротрансмиттеров» Иван Смирнов с коллегами разработал высокоэффективный флуоресцентный зонд для изучения биодеградации фармакологических белковых препаратов *in vivo*, что является важным шагом на пути проведения корректных доклинических испытаний перспективных ферментативных антидотов против фософороганических соединений.

В результате выполнения проекта получены важные знания фундаментального характера, свидетельствующие об убиквитин-независимости протеасомального гидролиза одного из важнейших аутоантител при рассеянном склерозе (РС) и экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ). Полученные данные однозначно свидетельствуют о независимости скорости внутриклеточного протеолиза МВР от подавления белков системы убиквитинилирования и ко-экспрессии мутантных неполимеризуемых форм убиквитина. Какая-либо значимая модификация внутриклеточного МВР убиквитином не зарегистрирована. Очевидным также является отсутствие необходимости в убиквитине при гидролизе МВР протеасомой *in vitro*. Поскольку гидролиз МВР не контролируется системой ферментов убиквитинилирования, количественный спектр его пептидов, презентированных на МНС I, зависит только от состава каталитических субъединиц протеасомы.

Группа в.н.с. Алексея Белогурова в январе 2015 г. в соавторстве с коллегами из ведущих институтов РАН опубликовала работу, посвященную физиологической значимости убиквитин-независимого протеолиза основного белка миелина иммунопротеасомой. Одним из основных выводов проведенных исследований является перспектива использования специфических ингибиторов иммунопротеасомы для лечения нейродегенеративных заболеваний аутоиммунной природы, в первую очередь рассеянного склероза.

11. Сборник важнейших достижений OpenLab в 2014-2015 гг.

Создана теоретическая и методологическая база для направленной эволюции ферментов. Полученные результаты вносят ощутимый вклад в понимание значения цитотоксического звена в развитии РС, а также приближают к созданию прогностического критерия развития РС на основе анализа комплексов гистосовместимости I класса.

I. Сведения о наиболее значимых научных результатах НИР Название Open Lab**1. Наименование результата:**

Оценка значения цитотоксического звена в развитии рассеянного склероза

2. Результат научных исследований и разработок (выбрать один из п. 2.1 или п. 2.2)**2.1. Результат фундаментальных научных исследований**

- теория
- метод
- гипотеза
- другое (расшифровать):

2.2. Результат прикладных научных исследований и экспериментальных разработок

- методика, алгоритм
- технология
- устройство, установка, прибор, механизм
- вещество, материал, продукт
- штаммы микроорганизмов, культуры клеток
- система (управления, регулирования, контроля, проектирования, информационная)
- программное средство, база данных
- другое (расшифровать):

3. Результат получен в Приоритетном направлении развития науки, технологий и техники в Российской Федерации:

- Безопасность и противодействие терроризму
- Индустрия наносистем
- Информационно-телекоммуникационные системы
- Науки о жизни
- Перспективные виды вооружения, военной и специальной техники
- Рациональное природопользование
- Транспортные и космические системы
- Энергоэффективность, энергосбережение, ядерная энергетика

4. Коды ГРНТИ:

5. Назначение:

Снижение потерь от социально значимых заболеваний

6. Описание, характеристики:

На основе полученных данных возможно оценить вклад цитотоксического ответа в развитие рассеянного склероза

7. Правовая защита (ОИС):

Нет

8. Авторы:

Белогуров А.А., Габибов А.Г.

12. Список публикаций OpenLab за 2014-2015 гг. (с полным библиографическим описанием)

1. Ubiquitin-independent proteosomal degradation of myelin basic protein contributes to development of neurodegenerative autoimmunity / Belogurov A Jr, Kuzina E, Kudriaeva A, Kononikhin A, Kovalchuk S, Surina Y, Smirnov I, Lomakin Y, Bacheva A, Stepanov A, Karpova Y, Lyupina Y, Kharybin O, Melamed D, Ponomarenko N, Sharova N, Nikolaev E, Gabibov A. // FASEB J.-2015.-fj.14-259333. WOS:000354114600025
2. Glatiramer Acetate and Nanny Proteins Restrict Access of the Multiple Sclerosis Autoantigen Myelin Basic Protein to the 26S Proteasome / Kuzina E., Kudriaeva A., Smirnov I., Dubina M.V., Gabibov A., Belogurov A. // BioMed Research International.-2014.-2014:926394 WOS:000345782800001
3. Моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий в режиме детекции на поверхности единичной клетки / А.В. Степанов, Д. Ксие, М.А. Дронина, В.Д. Кнопре, А.А. Белогуров, С.М. Деев, и А.Г. Габибов // Биологические мембранны.-2014. англ. версия WOS:000354580900003
4. Создание высокоэффективного флуоресцентного зонда для изучения биодеградации фармакологических белковых препаратов *in vivo* / С.С. Терехов, И.В. Смирнов, О.Г. Шамборант, М.А. Зенкова, Е.Л. Черноловская, Д.В. Гладких, А.Н. Мурашев, И.А. Дьяченко, В.Д. Кнопре, А.А. Белогуров, Н.А. Пономаренко, С.М. Деев, В.В. Власов, А.Г. Габибов // Acta Naturae.-2014. Англ. версия WOS:000348180500008
5. A novel expression cassette delivers efficient production of exclusively tetrameric human butyrylcholinesterase with improved pharmacokinetics for protection against organophosphate poisoning / Terekhov S, Smirnov I, Bobik T, Shamborant O, Zenkova M, Chernolovskaya E, Gladkikh D, Murashev A, Dyachenko I, Palikov V, Palikova Y, Knorre V, Belogurov A Jr, Ponomarenko N, Blackburn GM, Masson P, Gabibov A. / Biochimie. 2015
DOI: 10.1016/j.biochi.2015.07.028
6. Specific Depletion of Myelin-Reactive B Cells via BCR-Targeting / Stepanov AV, Belogurov AA Jr, Kothapalli P, Shamborant OG, Knorre VD, Telegin GB, Ovsepyan AA, Ponomarenko NA, Deyev SM, Kaveri SV, Gabibov AG // Acta Naturae. 2015 Apr-Jun;7(2):74-9 WOS:000355757100009
7. Chemical Polysialylation of Recombinant Human Proteins / Smirnov IV, Vorobiev II, Belogurov AA, Genkin DD, Deyev SM, Gabibov AG // Methods Mol Biol. 2015;1321:389-404
DOI: 10.1007/978-1-4939-2760-9_26
8. Два случая гидрофобии в Республике Татарстан: прижизненная и постмортальная лабораторная диагностика/Хисматуллина Н.А., Гулюкин А.М., Гулюкин М.И., Иванов А.В., Сабирова В.В., Южаков А.Г., Александрова Н.М., Самерханов И.И., Алипер Т.И./ Вопросы вирусологии. 2015. Т. 60. № 2. С. 18-24. ISSN: 0507-4088