
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО БИОХИМИКОВ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. АКАДЕМИКОВ
М.М. ШЕМЯКИНА И Ю.А. ОВЧИННИКОВА РАН

НАУЧНЫЕ ТРУДЫ

ОБЪЕДИНЁННЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
«XII ЧТЕНИЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА
ЮРИЯ АНАТОЛЬЕВИЧА ОВЧИННИКОВА»**

**VIII РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ
«БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»**

*Под редакцией
В.Т. Иванова, А.Г. Габимова*

Москва, Россия
18–22 сентября 2017

УДК 57
ББК 28.4я43
Д23

Под редакцией
академика В.Т. Иванова и академика А.Г. Габимова

**Д23 МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ «XII ЧТЕНИЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА ЮРИЯ АНАТОЛЬЕВИЧА ОВЧИННИКОВА»
И VIII РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»
(Москва, ИБХ РАН, 18–22 сентября 2017. – М. : Издательство «Перо»,
2017. – 192 с.**

ISBN 978-5-906988-33-1

Сборник научных трудов включает материалы актовых и пленарных лекций, симпозиальных докладов, выступлений на заседаниях круглых столов и стендовых докладов, представленных на Международной научной конференции по биоорганической химии «XII чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российском симпозиуме «Белки и пептиды», состоявшихся в рамках единого научного форума Москве 18–22 сентября 2017 года.

Тематика представленных докладов охватывает актуальные разделы биоорганической химии, биотехнологии, молекулярной биологии и смежных дисциплин, в том числе:

- Поиск и выделение новых природных пептидов и белков. Пептидомика. Протеомика
- Биологические функции и механизмы действия пептидов и белков
- Пептидный синтез. Белковая инженерия
- Физико-химические методы исследования структуры пептидов и белков. Взаимосвязь «структура – функция»
- Химия и биология ферментов
- Инновационные лекарственные средства на основе пептидов и белков
- Биотехнология
- Биоинженерия растений
- Ионные каналы и рецепторы нервной системы: структура, физиология и болезни

Книга рассчитана не только на специалистов, работающих в разных областях биомедицинских наук, но и на студентов, аспирантов, преподавателей и научных работников, интересующихся проблемами наук о жизни.

УДК 57
ББК 28.4я43
© Коллектив авторов, 2017

ISBN 978-5-906988-33-1



ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 14,17,19-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАНОСТЕРОЛА СО СТЕРИН-14А-ДЕМЕТИЛАЗОЙ ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Т.В. Шкель¹, С.А. Усанов¹, А.В. Барановский¹, Г.Ю. Чернов¹, М.А. Черновецкий², В.А. Стоник³, Л.А. Калужский⁴, А.С. Иванов⁴, А.А. Гилеп¹

¹Институт биорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь; ²РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минский р-н, Беларусь; ³Тихоокеанский институт биорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия; ⁴НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Цитохром Р450 стерол-14 α -деметилаза (CYP51) участвует в биосинтезе эргостерола и является главной мишенью для противогрибковых препаратов класса азолов. Одним из механизмов устойчивости к данным препаратам является изменение сродства фермента к азольным соединениям, вызванное аминокислотными заменами. Нами проведено молекулярное клонирование стерол-14 α -деметилазы резистентных штаммов патогенных грибов, выделенных из клинических образцов биологического материала от пациентов с сопутствующими грибковыми инфекциями на фоне основной онкологической и гематологической патологии (*C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kruzei*). В CYP51 *C. albicans* были обнаружены четыре новые аминокислотные замены - K179E; L224I; G307C; M372T. В CYP51 *C. guilliermondii* была идентифицирована одна новая аминокислотная замена S37W. В CYP51 *C. glabrata* были обнаружены две новые аминокислотные замены - S440C и G450D. Для оценки влияния мутаций у разных видов патогенных грибов на чувствительность к азольным фунгицидам и на выполняемые ферментами функции нами были экспрессированы в *E.coli* и очищены мутантные формы CYP51 *C. albicans* и *C. glabrata*, а также проведены спектральные исследования лиганд-связывающих свойств данных ферментов с соединениями азолового ряда (лекарственными средствами и пестицидами). Наши экспериментальные данные для мутантной формы CYP51 *C. albicans* K179E_L224I_G307C_M372T выявили отсутствие связывания фермента с флуконазолом и вориконазолом, что указывает на ассоциацию данных замен с развитием резистентности к азолам. CYP51 *C. glabrata* проявляет достаточно высокое сродство к азольным препаратам, что может быть объяснено другими механизмами возникновения резистентности, не связанными с CYP51. В качестве потенциальных лигандов CYP51 грибов нами также были протестированы уникальные окисленные стероидные соединения, выделенные из морских звезд, растений (которые были предварительно исследованы в экспериментах на биосенсоре) и 14,17,19-замещенные производные ланостерола. Высокое сродство к ферментам некоторых из рассматриваемых соединений побуждает нас к их дальнейшему изучению в качестве потенциальных и селективных ингибиторов стерол 14 α -деметилазы патогенных грибов.

УЧАСТИЕ БЕЗ ДОКЛАДА

Nutlin-3a И RG-7112: ВЛИЯНИЕ НА p53-ЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

А.Х. Валиуллина, М.О. Гомзикова, Е.Е. Гаранина, А.А. Ризванов, Э.Р. Булатов

Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Транскрипционный фактор p53 играет одну из ключевых ролей в регуляции клеточного цикла, метаболизма, апоптоза, репарации ДНК и ангиогенеза. Примерно в половине случаев инактивация p53 вызвана сверхэкспрессией его негативного регулятора – убиквитин-лигазы MDM2. В связи с этим, один из основных подходов по активации p53 основан на селективном ингибировании MDM2 при помощи низкомолекулярных соединений. В литературе описано значительное число работ по ингибированию MDM2, которое приводит к активации p53 и индуцирует p53-опосредованные молекулярные процессы, в первую очередь, в опухолевых клетках. Однако, в настоящее время спектр потенциального применения ингибиторов MDM2 не ограничивается лишь онкологией, а включает также нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания. Поэтому важной и актуальной задачей является изучение действия ингибиторов MDM2 на молекулярные и клеточные процессы в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) человека. В представленной работе для активации p53 в МКПК использовались высоко-селективные ингибиторы MDM2, а именно Nutlin-3a и RG-7112. Для получения данных применялся набор молекулярно-биологических методов, в частности, колориметрический MTS-тест для оценки метаболической активности клеток под действием соединений, иммуноблоттинг для количественного анализа изменения уровня белка p53, ПЦР в реальном времени по технологии Taqman для количественного определения уровня экспрессии p53-зависимых генов, проточная цитофлуориметрия для оценки распределения субпопуляций МКПК. Определена цитотоксичность Nutlin-3a и RG-7112 на МКПК в диапазоне концентраций 0.001-100 мкМ при инкубировании в течение 24, 48, 72 часов. Показано, что повышение концентрации соединений приводит к росту уровня белка p53 в клетках. Продемонстрировано, что в Nutlin-3a оказывает более существенное влияние на экспрессию генов p21, Mdm2, Puma, Wax, по сравнению с RG-7112. При этом, ни Nutlin-3a, ни RG-7112 не оказали заметного влияния на экспрессию Bcl2. Таким образом, селективные ингибиторы MDM2, в частности Nutlin-3a и RG-7112, могут применяться для регуляции p53-опосредованных процессов в МКПК. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 16-34-60213 мол_а_дк.

СУБСТРАТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ЛАККАЗ БАЗИДИОМИЦЕТОВ: ОКИСЛЕНИЕ ЛИГНАНОВ И МОДЕЛЬНЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

О.А. Глазунова¹, Н.А. Трушкин², Е.А. Михантьева², Т.В. Федорова¹

¹ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва; ²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Лакказы (К.Ф. 1.10.3.2.) являются медь-содержащими оксидазами, которые катализируют одноэлектронное окисление субстрата с сопутствующим четырехэлектронным восстановлением молекулы кислорода до воды. Субстратная специфичность лакказ очень широка, они способны окислять разнообразные фенольные соединения, а также ряд нефенольных соединений. Известны лакказы, выделенные из растений, грибов, насекомых и бактерий, однако наиболее перспективными для промышленного применения являются лакказы базидиомицетов, обладающие высоким значением окислительно-восстановительного потенциала (ОВП). В нашей работе исследовались четыре лакказы базидиомицетов *Antrodiella faginea*



**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
«XII ЧТЕНИЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА
ЮРИЯ АНАТОЛЬЕВИЧА ОВЧИННИКОВА»
И VIII РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»
(МОСКВА, ИБХ РАН, 18–22 СЕНТЯБРЯ 2017)**

Содержание

Актовые лекции	3
Пленарные лекции	3
Пленарные доклады	9
Ионные каналы и рецепторы нервной системы: структура, физиология и болезни	13
Биоинженерия растений	15
Поиск и выделение новых природных пептидов и белков. Пептидомика. Протеомика	17
Биологические функции и механизмы действия пептидов и белков	35
Пептидный синтез. Белковая инженерия	87
Физико-химические методы исследования структуры пептидов и белков. Взаимосвязь «структура – функция»	93
Химия и биология ферментов	119
Инновационные лекарственные средства на основе пептидов и белков	146
Биотехнология	166
Авторский указатель	185

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 15, ком. 536
Тел.: (495) 973-7228, (495) 665-3436
Подписано в печать 10.08.2017. Формат 60×90/8.
Печать офсетная. Усл. печ. 24 л. Тираж 1000 экз. Заказ 529.