

SMTB

2018



SMTB



UAM

hhmi

BIO-RAD

VWR
We Enable Science

ThermoFisher
SCIENTIFIC

MILLIPORE
SIGMA



ZIMIN
FOUNDATION

Добро пожаловать! Welcome!



Director:
Marta Pedrero Motis

Директор:
Марта Педреро Мотис



Scientific director:
Fyodor Kondrashov

Научный директор:
Федор Кондрашов



Executive director:
Dmitry Kokorin

Исполнительный директор:
Дмитрий Кокорин



Deputy director:
Maria Gavryushina

Заместитель директора:
Мария Гаврюшина



Project manager:
Anna Puzyreva

Менеджер проектов:
Анна Пузырева



Lab manager:
Ana Gutiérrez

Менеджер лабораторий:
Ана Гутьеррез

Projects // Проекты

Laboratory of Extreme Genomic Conservation (Dmitry Korkin) // Лаборатория исследования экстремальной геномной консервативности (Дмитрий Коркин).....	2
Laboratory of Transposons (Jose Luis Garcia Perez) // Лаборатория транпозонов (Хосе Луис Гарсиа Перес).....	5
Laboratory of Comparative and Functional Genomics (Mikhail Gelfand) // Лаборатория сравнительной и функциональной геномики (Михаил Гельфанд).....	6
Evolutionary Immunogenetics Lab (Jacek Radwan) // Лаборатория эволюционной иммуногенетики (Яцек Радван).....	8
Laboratory of Microtubules (Nikita Gudimchuk) // Лаборатория микротрубочек (Никита Гудимчук).....	10
Laboratory of Extracellular Nucleic Acids (Dima Ter-Ovanesyan and Tiffany Amariuta) // Лаборатория внеклеточных нуклеиновых кислот (Дима Тер-Ованесян и Тиффани Амариута).....	12
Laboratory of Mitochondrial Biology (Cory Dunn) // Лаборатория митохондриальной биологии (Кори Данн).....	14
Laboratory of Bacterial Genomics (Masha Tutukina and Sonya Garushyants) // Лаборатория бактериальной геномики (Маша Тутукина и Соня Гарушянц).....	16
Laboratory of Protein Biochemistry & Structural Biology (Natalia Ketaren) // Лаборатория белковой биохимии и структурной биологии (Наталья Кетарен).....	18
Laboratory of Bioinformatics (Vanja Kulakovskiy and Ira Eliseeva) // Лаборатория биоинформатики (Ваня Кулаковский и Ира Елисеева).....	21
Laboratory of Neurodegeneration (Natalia Rodriguez Muela) // Лаборатория нейродегенеративных заболеваний (Наталья Родригес Муела).....	24
Laboratory of Rational Drug Design (Peter Vlasov and Polina Avdiunina) // Лаборатория рационального дизайна лекарственных препаратов (Пётр Власов и Полина Авдюнина).....	26

Laboratory of Extreme Genomic
Conservation // Лаборатория
исследования экстремальной
геномной консервативности

Dmitry Korkin // Дмитрий Коркин



The goal of this project is to study a recently discovered phenomenon of extreme genomic conservation in eukaryotes. Genomic elements of extreme conservation are DNA sequences that are exactly or nearly 100% identical (only a few base substitutions are allowed) and are shared between three or more genomes. In 2004, hundreds of elements were discovered in the syntenic positions across several mammalian genomes and were named ultraconserved elements (UCEs). Later, the findings were expanded to include UCEs shared between the original three genomes and genomes from the tetrapod and arthropod species, as well as thousands of more highly similar sequences that allow a few point mutations. In 2012, new elements of extreme conservation were discovered: called Long Identical Multispecies Elements (LIMEs), they represent a more general class of elements that do not necessarily occur in syntenic regions of genomes. LIMEs were found conserved across six plant species. Furthermore, new extreme elements were found in animal genomes shared between human and five other species, including one in birds.

The origins of this mysterious phenomenon are yet to be ascertained: It has been recently suggested that the ultraconserved non-coding regions in animals are under significantly stronger purifying selection than the protein-coding regions, although alternative hypotheses still exist. Similarly, little is known about the functions of these elements. Many UCEs occur in non-coding regions; some of the UCEs are thought to function as distal enhancers, transcriptional coactivators, splicing regulators, or to associate with other regulatory factors. UCEs in exonic regions may be associated with RNA binding and splicing regulation. The functional importance of the elements is further complicated by several works, one that reported no detectable changes in the phenotype of mice with several UCEs being genetically knocked out.

Recently, we have discovered yet a new class of ancient extremely conserved elements. These elements are shorter than the previously discovered UCEs or LIMEs but are conserved between human and more distantly related species, as far as jawless animals, invertebrates, and even fungi. This unprecedented level of divergence poses many interesting questions. In this project, we will aim to answer several of them. For instance, we will try to understand if the evolutionary conservation implies the population conservation by studying the ancient LIMEs across 1,000 human genomes. In addressing another question, we will look at the conservation of genes that surround these elements to understand the extent of local synteny in these regions. We will also try to understand the nature and evolutionary mechanisms behind the

appearance of multiple copies of the same LIME in different genomes. Lastly, we will perform a comparative study across multiple eukaryotic genomes carrying near identical genomic regions (that is, regions that, unlike LIMEs, allow several substitutions).

During the course of the project, students will learn a number of bioinformatics methods and databases, including Ensembl, 1000 Genome Project, UCSF Chimera, BLAST, and others. Students with or without programming experience are welcome to join.

Основная цель этого проекта - изучить недавно открытый феномен экстремальной геномной консервации у эукариот. Элементы экстремальной геномной консервативности - последовательности ДНК, идентичные копии которых можно найти в геномах трех и более видов (хотя иногда в копиях допускаются несколько мутаций). Впервые этот феномен был открыт в 2004 году, когда были открыты сотни экстремальных элементов, имеющие идентичные копии в трех геномах млекопитающих. Эти участки геномов были названы ультраконсервативными элементами (ultraconserved elements, UCEs). Позднее, были найдены ультраконсервативные элементы, которые сохранялись за пределами изначальных трех геномов и находились в геномах других видов четвероногих (tetrapodes) и насекомых. Также были найдены тысячи последовательностей, сохраненных в геномах четвероногих с точностью до нескольких точечных мутаций. В 2012 году наша группа открыла новый класс экстремально консервативных элементов, которые мы назвали Длинные Идентичные Межвидовые Элементы (Long Identical Multi-species Elements или LIMEs). LIMEs представляют собой более общий класс консервативных элементов, т.к. в отличие от UCEs они не обязаны находиться в синтетических регионах. Первоначально LIMEs были найдены в геномах шести видов растений. Другая группа LIMEs была найдена в геномах человека и еще пяти животных, включая геном птицы.

Природа этой загадочного феномена неясна до сих пор. Например, ученые предполагают, что некодирующие ультраконсервативные участки у животных находятся под гораздо более сильным давлением отбора, нежели кодирующие участки - но, в тоже время, существуют и альтернативные гипотезы. Также неизвестна и функция ультраконсервативных элементов. Многие ультраконсервативные элементы находятся в некодирующих участках, некоторые, возможно, функционируют как энхансеры, другие могут являться транскрипционными коактиваторами, третьи могут регулировать сплайсинг или выполнять какую то другую регуляторную функцию. Элементы, найденные в экзонных участках генома, могут связываться с РНК и участвовать в регуляции сплайсинга. Функциональная важность элементов становится еще более сложным вопросом в свете нескольких недавних работ. В одной из таких работ авторы не обнаружили изменений фенотипа в мышах, у которых были нокаутированы некоторые из ультраконсервативных элементов.

Недавно наша лаборатория открыла еще один класс экстремально консервативных элементов. Эти элементы короче, чем LIMEs или UCEs, однако их консервативность гораздо глубже: элементы найдены в геномах человека, млекопитающих и гораздо более далеких видов, включая челюстноротых,

беспозвоночных и даже грибов. В связи с этим беспрецедентным уровнем консервативности возникают новые интересные вопросы о природе этих элементов (мы назвали их “древние LIMES”). В этом проекте мы постараемся ответить на некоторые из них. Во-первых, мы попытаемся узнать, следует ли из эволюционной консервативности элементов их популяционная консервативность, используя данные из проекта «1000Геномов» (человека). Другой интересный вопрос заключается в изучении локальной синтении с помощью исследования, как сохраняется локальная архитектура генома вокруг этих элементов в разных видах. Мы также попытаемся понять природу и эволюционные механизмы появления многочисленных копий одного и того же экстремального элемента в разных участках одного и того же генома. Наконец, мы проведем сравнительный анализ почти идентичных участков консервативности (представьте себе LIMES, которые допускают несколько мутаций в некоторых из геномов).

В течение всего проекта участники ШМТБ познакомятся с различными биоинформатическими программами, алгоритмами и базами данных, включая Ensembl, 1000 Genome Project, UCSF Chimera, BLAST, и др. Проект будет интересен как для школьников с опытом программирования, так и для тех, кто не имеет такого опыта.

Laboratory of Transposons // Лаборатория транпозонов

Jose Luis Garcia Perez //
Хосе Луис Гарсиа Перес

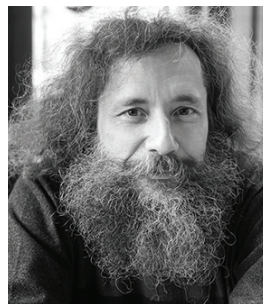


It is remarkable that the human genome contains fragments of DNA (termed Transposable Elements) that can move from one place to another within our genome. Because of their mobility, Transposable Elements can generate mutations in our genomes. In the “Transposable Elements” laboratory at the School, we will conduct experiments to understand and visualize how stretches of DNA or RNA can move in our genome, using cultured human cells as model system. Briefly, we will use genetic assays in cultured cells to visualize and quantify how often a Transposable Element can move in our genome. We will test how the cellular environment, influenced by our daily human habits, affects the frequency of Transposable Element mobilization. To this aim we will test potential inhibitors and activators of retrotransposition in our model system. Furthermore, we will purify parts of the protein machinery of Transposable Elements, in order to search for cellular interactors (host factors) required for retrotransposition.

Одним из интереснейших объектов генома человека являются так называемые транспозоны – элементы, способные самостоятельно менять своё положение в геноме. Эта мобильность может служить причиной мутаций. В нашей лаборатории на Школе мы проведём эксперименты по визуализации перемещения ДНК- и РНК-мобильных элементов по геному, используя в качестве модельной системы культуры человеческих клеток. Используя методы молекулярной генетики, мы сможем оценить, сколь часто транспозоны способны перемещаться в человеческом геноме. Также мы изучим, как клеточное окружение влияет на мобильность транспозонов – для этого мы протестируем в нашей модельной системе потенциальные ингибиторы и активаторы транспозонов. Наконец, мы очистим и выделим отдельные компоненты белковой «машинерии», обслуживающей транспозоны, чтобы найти клеточные (так называемые «хозяйские») факторы, необходимые для работы транспозонов.

Laboratory of Comparative
and Functional Genomics //
Лаборатория сравнительной
и функциональной геномики

Mikhail Gelfand // Михаил Гельфанд



The lab will continue working in traditional areas, bacterial comparative genomics and functional genomics of eukaryotes. Some problems are (self-contained) parts of our ongoing projects at IITP, Skoltech and EMBL; others are small independent projects that, dependent on the results, may be continued after the school. We do not require knowledge of programming; however, some programming experience may allow you to proceed faster.

- **Laura Avino Esteban** plans to compare evolution of proteins that form homodimers and heterodimers (the former are parts of complexes consisting of identical subunits, the latter form complexes with other proteins).

- **Anna Kaznadzey** will analyze high throughput data on protein-DNA binding in order to determine what proteins bind to DNA as heterodimers. To do that, she will compare data on direct DNA binding and data on total binding, including indirect binding as complexes.

- **Zoe Chervontseva** wants to study bacterial operons of ribosomal proteins, that is, what genes not related to the ribosome occur in these operons, and why. To do, she will analyze evolution of these operons in a variety of bacterial taxa. Her other problem is analysis of leader peptides of tryptophan operons. Textbooks say that genes of encoding peptides serve only a regulatory role, and their products are immediately degraded. However, our colleagues at the Justus Liebig University in Giessen have noted, that in at least some bacteria these peptides have a specific function. This needs to be looked at.

- **Olga Sigalova** and **Alexandra Galitsina** have two projects. One is to study how the three-dimensional structure of chromatin changes during development of drosophila embryos and to understand whether it is linked to the regulation of transcription. The other project is based on published data. A recent paper described a deep neural network that has predicted DNA motifs for many human transcription factors. The goal is to use the parameters of the trained network to see what it has learned about interaction of transcription factors, and to compare it with transcription network constructed using other types of high throughput experiments.

We also plan to closely collaborate with the lab of Maria Tutukina. And – to repeat – one can do a project in our lab with no prior programming experience.

Как и в прошлые годы, лаборатория будет работать в традиционных для себя областях — сравнительной геномике бактерий и функциональной

геномике эукариот. Некоторые из задач лаборатории являются составной (но самостоятельной) частью текущих проектов наших преподавателей в ИППИ, EMBL и СколТехе, другие же являются небольшими самостоятельными проектами, которые, в зависимости от результатов, будут продолжены и после школы. Для работы в лаборатории не требуется умение программировать, однако в некоторых задачах даже небольшой навык в программировании позволит двигаться чуть быстрее.

- **Лаура Авиньо Эстебан** планирует сравнить эволюцию белков, образующих гомодимеры и гетеродимеры (в первом случае отдельные молекулы одного и того же белка образуют комплексы, во втором – молекулы разных белков). Это будет англоязычный проект.

- **Аня Казнадзей** будет сравнивать массовые данные по связыванию белков и ДНК с целью определить, какие белки связываются с ДНК в виде гетеродимеров. Для этого она сопоставит два вида экспериментальных данных, по анализу того, какие белки связаны с ДНК непосредственно или через партнера и по тому, какие мотивы в ДНК эти белки узнают.

- **Зоя Червонцева** хочет изучить опероны рибосомных белков в геномах бактерий, точнее, посмотреть, какие гены, не связанные с рибосомой, в них встречаются, и почему. Для этого надо будет исследовать эволюцию этих оперонов в разных группах бактерий. Второй ее задачей будет исследовать лидерные пептиды триптофановых оперонов. В учебниках написано, что гены этих пептидов нужны только для регуляции оперона, а сам пептид тут же разлагается. Однако наши коллеги из Университета Юстуса Либига в Гиссене обнаружили, что по крайней мере у некоторых бактерий этот пептид имеет самостоятельную функцию. В этом надо разобраться.

- **Ольга Сигалова** и **Саша Галицына** планируют сделать две задачи. Одна из них – посмотреть, как меняется пространственная структура ДНК при развитии дрозодилы и попробовать понять, связано ли это с регуляцией работы генов. Вторая – взять результаты недавно опубликованной работы, в которой при помощи нейронной сети были найдены ДНКовые мотивы для большого числа регуляторов транскрипции человека, посмотреть, что эта сеть выучила про взаимодействие факторов, и сопоставить это с тем, что известно про сети транскрипционных взаимодействий из других массовых экспериментов.

Мы также будем тесно сотрудничать с лабораторией Маши Тутукиной. В заключение повторим, что в наших проектах можно участвовать, и не имея опыта программирования.

Evolutionary Immunogenetics Lab // Лаборатория эволюционной иммуногенетики

Jacek Radwan // Яцек Радван



Highly polymorphic Major Histocompatibility Complex (MHC) genes, discovered in the context of graft rejection, code for proteins involved in presentation of pathogen-derived antigens to the immune system. Due to selective pressure from ever-changing pathogens, MHC genes evolve under positive selection, i.e. selection that favors amino-acid substitutions resulting in novel MHC proteins. Novel MHC alleles should replace old ones, which should lead to fast allele turnover within populations. Yet, some MHC alleles are often more similar to alleles in a different species than to other alleles segregating within the same species – so-called ‘trans-species polymorphism’. On that basis, it has been inferred that MHC allelic lineages are maintained over long evolutionary times, but this is obviously hard to reconcile with strong positive selection.

Recently, it has been suggested that positive selection facilitates introgression of MHC alleles between hybridizing species. This predicts that allele sharing will be observed between species that are not isolated geographically, but fast allele turnover will result in little allele sharing between geographically isolated populations, even of the same species. We will explore this prediction in a freshwater fish, the guppy (*Poecilia* spp.). Two young species (*P. reticulata* and *P. obscura*), isolated by mountain chain, occur in the island of Trinidad. The species come into secondary contact due to translocations by humans. The lab will explore if this has resulted in sharing of MHC alleles between species. At the other end, we will look for trans-species polymorphism, i.e. we investigate allele sharing between *P. reticulata* populations that have been isolated by the sea for ca. 30 000 generations. We will start by approximate dating of the time of divergence of species and populations using molecular clock (mtDNA divergence). We will then perform MHC typing of the same samples using high-throughput sequencing and test if isolated populations of the same species share fewer MHC alleles than young species that come into secondary contact.

Students will have an opportunity to practice wet-lab techniques (DNA extraction, PCR) and get acquainted with some analytical tools (phylogeny reconstruction, analysis of genetic differentiation of populations, handling for next-generation amplicon sequencing data). We will also discuss other mysteries of MHC evolution and think about possible ways to solve them.

Высоко-полиморфные гены Главного Комплекса Гистовместимости (MHC) кодируют белки, вовлечённые в презентацию иммунной системе патоген-

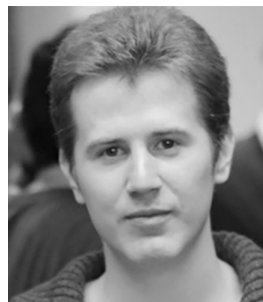
связанных антигенов. Из-за постоянной эволюции патогенов, которые действуют как фактор отбора на МНС, эти гены находятся под положительным отбором – и в итоге отбор благоприятствует закреплению аминокислотных замен в новых вариантах соответствующих белков. Новые МНС-аллели должны замещать старые – что должно вести к быстрому «круговороту» аллелей внутри популяции. Впрочем, некоторые МНС-аллели часто более схожи друг с другом в разных видах, нежели чем аллели, сегрегированные внутри одного вида – этот феномен носит название «межвидового полиморфизма». На этой основе предполагается, что линии МНС-аллелей поддерживаются на больших отрезках времени, но очевидно, что им трудно преодолеть сильный положительный отбор.

Недавно возникло предположение, что положительный отбор поддерживает обмен МНС-аллелями между гибридизирующимися видами. Если это предположение верно, то мы должны наблюдать больше схожих аллелей между разными видами, не изолированными географически, по сравнению с географически изолированными популяциями одного вида, т.к. в последних будет идти быстрый и независимый круговорот аллелей без возможности обмена. Мы постараемся проверить это предсказание, изучая пресноводных рыб гуппи (*Poecilia spp.*). На острове Тринидад есть два молодых вида (*P. reticulata* and *P. obscura*), изолированные горной грядой. Эти виды вступили во «вторичный» контакт благодаря переносу, осуществляемому людьми. Наша лаборатория проверит, привело ли это к обмену аллелями МНС между упомянутыми видами. С другой стороны, мы попробуем пронаблюдать, поддерживаются ли какие-нибудь аллели МНС на протяжении многих поколений, «межвидовой полиморфизм» - для этого исследуем две популяции *P. Reticulate*, которые были изолированы морем в течение более чем 30 тыс. поколений, на наличие похожих аллелей. Мы начнём с оценки примерного времени расхождения видов и популяций, используя метод «молекулярных часов» (основан на анализе митохондриальной ДНК). Затем мы проведём типирование МНС с помощью высокопроизводительного секвенирования - и проверим, имеют ли изолированные популяции одного вида меньше (или больше) одинаковых МНС, чем два близких вида, вступивших во вторичный контакт.

Участники проекта получают возможность попрактиковаться в современных лабораторных техниках (экстракция ДНК, ПЦР) и познакомятся с некоторыми аналитическими методами (реконструкция филогенетических деревьев, анализ генетических различий в популяциях, работа с данными секвенирования). Также мы обсудим различные открытые вопросы эволюции МНС и возможные пути их разрешения.

Laboratory of Microtubules // Лаборатория микротрубочек

Nikita Gudimchuk // Никита Гудимчук



The goal of our project is to find new promising chemical compounds, which inhibit cell division and thereby can become new anti-cancer drugs. During cell division, dynamic polymers, called microtubules, capture duplicated chromosomes and transport them to newly forming daughter cells. As a result, each daughter cell receives an identical copy of genetic material of the mother cell. Although detailed understanding of the mechanism of interaction between chromosomes and microtubules is still lacking, it has been established that chromosomes are attached to microtubules via a large specialized super-complex of proteins, called kinetochore. Among kinetochore components, the key microtubule binder is the 4-subunit NDC80 complex. We have used molecular docking methods to screen over 30,000 compounds for their ability to associate with NDC80 complex. This way, we have pre-selected 40 promising drugs, which were successful in our computer screening. We have brought them to the School of Molecular and Theoretical Biology to test them experimentally. In this project, we will first express a recombinant NDC80 complex, tagged with a green fluorescent protein, in bacterial cells and purify it using biochemical methods. Then we will assemble microtubules and use Total Internal Reflection Fluorescence (TIRF) microscopy to observe how the microtubules interact with purified NDC80 complex in presence of each of the 40 drug candidates. In case of success, we will recommend the identified drugs for further tests in cells and in model organisms.

Цель нашего проекта – найти новые перспективные химические соединения, которые блокируют деление клеток и благодаря этому могут стать новыми противораковыми препаратами. Во время деления клеток динамические полимеры, называемые микротрубочками, захватывают удвоенные хромосомы и переносят их в новообразованные дочерние клетки. В результате каждая дочерняя клетка получает идентичную копию генетического материала материнской клетки. Хотя детальное понимание механизма взаимодействия между хромосомами и микротрубочками все еще отсутствует, было установлено, что хромосомы прикрепляются к микротрубочкам через большой специализированный суперкомплекс белков, называемый кинетохором. Среди компонентов кинетохора ключевое связующее звено с микротрубочками представляет собой 4-субъединичный комплекс NDC80. Мы использовали методы молекулярного докинга для перебора более 30000

соединений с целью выявления их способности связываться с комплексом NDC80. Таким образом, мы предварительно отобрали 40 перспективных веществ, которые были успешны в нашем виртуальном скрине. Мы привели эти вещества на Школу молекулярной и теоретической биологии, чтобы испытать их экспериментально. В этом проекте мы сначала экспрессируем рекомбинантный комплекс NDC80, помеченный зеленым флуоресцентным белком, в бактериальных клетках и очистим его с помощью биохимических методов. Затем мы соберем микротрубочки и используем флуоресцентную микроскопию полного внутреннего отражения (TIRF), чтобы наблюдать, как микротрубочки взаимодействуют с очищенным комплексом NDC80 в присутствии каждого из 40 веществ-кандидатов на роль лекарства. В случае успеха мы будем рекомендовать найденные соединения для дальнейших испытаний в клетках и в модельных организмах.

Laboratory of Extracellular
Nucleic Acids //
Лаборатория внеклеточных
нуклеиновых кислот

Dima Ter-Ovanesyan and
Tiffany Amariuta //
Дима Тер-Ованесян
и Тиффани Амариута



DNA and RNA act inside of cells, but it has been known for 70 years that there are small amounts of nucleic acids outside of cells as well. For example, plasma (the extracellular fraction of blood) contains both DNA and RNA. Although there are many open biological questions as to how nucleic acids are released from cells, these circulating nucleic acids are already being used for diagnostic purposes. For example, there is great interest in using circulating DNA in blood plasma to identify mutations in cancer using an easily available blood sample instead of tumor biopsy. In our laboratory, we will study the release of DNA from cells during cell death. We will use a human cancer cell line to induce different types of cell death and study the resulting release of DNA into the extracellular media. Particularly, we will compare the release of extracellular DNA during different types of cell death such as apoptosis (programmed cell death following a defined pathway) and necrosis (which is a form of cell death that is less defined and specific). We will induce cell death using different stimuli and then isolate and characterize the DNA that is released into the cell culture media. We will use biochemical techniques to study questions about extracellular DNA such as whether it is released as parts of cells surrounded by membrane. These questions will help us understand a poorly understood aspect of cell death and may help us think about how to better design cancer diagnostics.

ДНК и РНК действуют внутри клетки, но последние 70 лет известно, что снаружи также имеется небольшое количество нуклеиновых кислот. Например, плазма (внеклеточное пространство в крови) содержит как ДНК, так и РНК. Хотя не вполне ясно, как нуклеиновые кислоты высвобождаются из клетки, эти циркулирующие нуклеиновые кислоты уже используются для диагностики. Например, существует большой интерес к использованию циркулирующей ДНК в плазме крови для идентификации раковых мутаций, поскольку анализ крови проще, чем биопсия опухоли. В нашей лаборатории мы будем изучать высвобождение ДНК из клетки во время её гибели. Мы будем использовать раковые клетки, чтобы стимулировать различные типы гибели клеток и исследовать ДНК, которая высвободилась во внеклеточное пространство. В частности, мы сравним высвобождение ДНК при различных типах гибели клеток, таких как апоптоз (запрограммированная гибель клетки)

и некроз (менее определённая гибель клетки). Мы будем индуцировать гибель клеток при помощи различных стимулов, а затем изолировать и изучать высвободившуюся ДНК в среде клеточной культуры. Мы будем использовать биохимические методы, чтобы лучше понять поведение внеклеточной ДНК. Например, важно понять, окружена ли ДНК частью клеточной мембраны. Это поможет нам понять, что происходит при гибели клетки - и как лучше разработать диагностику рака.

Laboratory of Mitochondrial Biology //
Лаборатория
митохондриальной биологии



Cory Dunn // Кори Данн

Mitochondria are organelles derived from a bacterial ancestor. Beyond their well-recognized role in generating cellular energy, mitochondria are also the home of many other important activities. These organelles are often in constant motion within the cell, moving along the cytoskeleton with the help of molecular motors. Mitochondria harbor their own genomes (mtDNA), which are derived from their bacterial ancestor. Because mitochondria are derived from bacteria, they can be sensitive to the same antibiotics that we use to treat infectious disease. These organelles are often in constant motion within the cell, moving along the cytoskeleton with the help of molecular motors.

We will investigate several questions regarding mitochondrial biogenesis and function:

1) In some organisms, mitochondria move along actin filaments, while in other organisms these organelles move along microtubules. We will visualize mitochondria in normal and mutant laboratory strains of budding yeast, a commonly used experimental system for studying mitochondrial assembly and function. Then, we will generate our own fungal isolates, visualize their mitochondria, and learn which method of mitochondrial motility is used by our samples. We will attempt to identify our isolated organisms by amplifying and sequencing conserved regions of their genomes.

2) Recent findings suggest that several antibiotics also have a negative effect on our own mitochondria. We will examine whether and how a commonly used antibiotic might affect mitochondrial function.

3) Some organisms can survive the loss of mtDNA, while others cannot. Study of mtDNA loss has been very informative about human mitochondrial disease. We will test whether our own fungal isolates can survive the loss of mtDNA, and we will test for the presence or absence of mtDNA using molecular and phenotypic methods.

Митохондрии – это органеллы бактериального происхождения. Помимо того, что они являются центрами энергообеспечения клеток, митохондрии участвуют во многих других важных процессах. Они находятся в постоянном движении в клетке, передвигаясь по цитоскелету с помощью молекулярных моторов. У митохондрий есть свой собственный геном (митохондриальная ДНК, мтДНК), который они получили от своего бактериального предка. И из-за своего бактериального происхождения митохондрии чувствительны к антибиотикам, которые мы используем для лечения бактериальных инфекций.

В нашей лаборатории мы изучим несколько вопросов биогенеза и функции митохондрий:

1) В клетках некоторых организмов митохондрии перемещаются по актиновым микрофиламентам, а в других – по микротрубочкам. Мы будем изучать, как митохондрии перемещаются в клетках пекарских дрожжей – популярной экспериментальной системы для изучения функции митохондрий. Мы посмотрим на митохондрии в нормальных и мутантных лабораторных штаммах дрожжей. Затем мы создадим собственные штаммы дрожжей, посмотрим на их митохондрии и выясним, каким способом митохондрии перемещаются в этих штаммах. Мы попытаемся охарактеризовать созданные нами штаммы, отсекуя консервативные участки их геномов.

2) Недавние исследования обнаружили, что несколько видов антибиотиков негативно влияют на митохондрии в наших клетках. Мы выясним, влияют ли некоторые широко используемые антибиотики на функцию митохондрий.

3) Некоторые организмы могут выживать, даже утратив мтДНК, а другие – не могут. Например, дрожжи иногда могут существовать вообще без митохондрий, а у человека даже частичное нарушение их функций приводит к тяжелым и неизлечимым генетическим заболеваниям. Изучение механизмов и последствий потери мтДНК уже дало много ценной информации о митохондриальных заболеваниях у людей. Мы изучим, могут ли полученные нами штаммы дрожжей выжить, потеряв мтДНК. Для этого мы определим наличие или отсутствие митохондриального генома с помощью генетических и молекулярно-биологических методов.

Laboratory of Bacterial Genomics // Лаборатория бактериальной геномики

Masha Tutukina and Sonya Garushyants // Маша Тутукина и Соня Гарушянц



Bacteria, helpful or harmful, play a very important role in our everyday life. They are so small that it seems they should be organised very simply. Indeed, an enteric bacterium *Escherichia coli* is one of the most studied organisms so far, and we think that we definitely understand everything about it. But we only think so.

We still do not understand how bacteria can switch their metabolism so quickly upon transition to a new environment, like a host organism, or even become pathogenic? These processes are commonly regulated at the level of transcription - the first stage of genetic transfer.

In the last decades, it turned out that regulation of transcription in bacteria is organized in a far more complex way than it had been thought as early as 10 years ago. The operon theory suggested by Jacob and Monod (the lac-operon concept) made it clear how transcription of a specific gene could be turned on or off in response to specific signals. Over the forthcoming 50 years, a vast amount of information about local regulators and their targets was achieved. Then the “omics” revolution occurred, and it was soon realised that some transcription factors regulated hundreds of genes, and thus “global” regulators appeared.

LeuO is one of such global regulators. It was initially annotated as an activator of the leuABCD leucine operon, but it was soon realised that LeuO may be involved in most processes accounting for bacterial virulence, motility, and their communication with each other (quorum-sensing).

Moreover, we found out that the second protein product with lower molecular weight can be synthesized from the leuO gene that is not typical for bacteria.

In the course of this project, we will combine systematic analysis of the whole-genome data and modern experimental approaches (Western-blot, qRT-PCR, etc) to learn what LeuO isoforms are synthesized and function in *Escherichia coli* under different growth conditions. We will determine what motif is recognized by LeuO on the DNA, and reveal to what extent it overlaps with other protein regulators of the *E. coli* virulence.

Бактерии - полезные и вредные - играют огромную роль в нашей повседневной жизни. Они настолько малы, что, кажется, должны быть устроены очень просто. Действительно, кишечная палочка *Escherichia coli* является одним из самых изученных к настоящему времени организмом, и нам кажется, что уж про неё-то мы точно все понимаем. Но это нам только

кажется.

Мы до сих пор не понимаем, как бактерии удается так быстро переключить свой метаболизм при попадании в новые условия – например, в организм хозяина, или вообще вдруг стать патогенной? Эти процессы чаще всего регулируются на уровне транскрипции – первого этапа передачи генетического материала.

Оказалось, что регуляция транскрипции у бактерий организована гораздо сложнее, чем мы думали еще 10 лет назад. Предложенная Жакобом и Моно концепция локальных регуляторов (концепция *lac*-оперона) помогла просто и логично объяснить переключение процессов на уровне транскрипции, и с тех пор за более чем 50 лет, было накоплено огромное количество информации об отдельных регуляторах и регулируемых ими генах.

Мы узнали, что многие регуляторы, считавшиеся локальными, на самом деле контролируют транскрипцию сотен генов-мишеней. К таким «глобальным» регуляторам относят и транскрипционный фактор двойного действия *LeuO*. Изначально *LeuO* был аннотирован только как активатор лейцинового оперона *leuABCD*, а потом оказалось, что он вовлечен в большинство процессов, отвечающих за вирулентность, подвижность бактерий и их коммуникацию между собой. Кроме того, нами был зарегистрирован синтез с гена *leuO* второго белкового продукта с меньшей молекулярной массой, что необычно для бактерий.

В рамках этого проекта мы совместим систематический анализ полногеномных данных и современные экспериментальные подходы (*Western-blot*, *qRT-PCR*, и другие), чтобы узнать, какие изоформы *LeuO* синтезируются и работают при росте бактерий в различных условиях, определим, какой мотив он узнает на ДНК, и оценим степень его перекрывания с другими белками-регуляторами вирулентности кишечной палочки.

Laboratory of Protein Biochemistry
& Structural Biology // Лаборатория
белковой биохимии
и структурной биологии

Natalia Ketaren // Наталия Кетарен



Our immune system is a complex network of cells, tissues and proteins that work together to defend our bodies against infection by bacteria, viruses and other disease-causing substances. An important part of the immune system are proteins called antibodies, that bind these disease-causing agents (antigens) and target them for destruction by immune system cells. Antibodies are large Y-shaped protein complexes formed by two types of glycoproteins (Fig. 1), called heavy-chain glycoproteins (VH and CH) and light-chain glycoproteins (VL and CL). These antibodies are a part of our adaptive immune system and upon infection, are released by a type of immune cell called B-cells. Antibodies interact specifically with the antigen through an antigen binding site on the antibody, formed from the combination of two of its subunits (the VL and VH domains).

There exists in nature a type of antibody composed solely of heavy-chain glycoproteins. These antibodies are referred to as heavy-chain only antibodies (HCAb). HCAb's are not found in humans and are only found in a few species including species in the family Camelidae, which includes llamas, camels and, alpacas. These HCAb are unique to conventional antibodies in many ways. One key difference is that the site of interaction on the HCAb with the antigen, is via a single glycoprotein subunit. This single subunit, we refer to as the nanobody (Fig. 1).

Nanobodies can be produced easily and have the benefits of traditional antibodies, but without many of the pitfalls when working with conventional antibodies. Thus, the development of nanobody technology for the use in the therapeutics of human diseases such as cancer, autoimmune diseases and rare blood disorders, has increased rapidly.

What our lab is focused on is understanding how a nanobody, being so small and so different to conventional antibodies, can still behave so efficiently – recognizing its target antigen with great efficiency and precision. This will benefit the development of nanobody technology for use in biomedicine.

What we will be exploring in our lab are some fundamental properties of nanobody functionality by looking at:

- (a) How nanobodies interact with their antigen
- (b) How changes in nanobody structure affects function

To do so, our project that we offer is separated into three aims:

Aim 1 – (Wet-lab): We will use immunoprecipitation assays to investigate whether mutated nanobodies interact stronger or weaker with its antigen in comparison to unmutated (wild-type) nanobodies. This will show us what regions of a nanobody are critical for functionality.

Aim 2 – (Dry Lab): We will use a variety of protein modelling software including the Schrödinger Biologics Suites, to model the 3D structure of nanobodies. Here we will investigate how introducing mutations on the structure of nanobodies could affect their ability to interact with their antigen.

Aim 3 – (Wet-lab): We would like to generate the atomic structure of one of the strongest interacting (high-affinity) nanobodies we have. The atomic structure will let us look at the interaction interface of the nanobody and antigen – looking at the molecular interactions that compose it, making it so strong. To get an atomic structure, we need to first generate protein crystals, thus Aim 3 will be to test a variety of buffer conditions, to see which buffer condition produces the best protein crystals to use for determining the atomic structure of this high-affinity nanobody.

Наша иммунная система – сложная сеть клеток, тканей и белков, которые работают вместе для защиты нашего тела от бактериальных и вирусных инфекций и других субстанций, грозящих заболеваниями. Важнейшую часть иммунной системы составляют белки, называемые антителами – которые связывают белки упомянутых болезнетворных агентов (антигены) и тем самым «помечают» их для уничтожения иммунными клетками. Антитела – это большие белковые комплексы, напоминающие формой букву Y (Fig. 1). Эти комплексы формируются двумя типами гликопротеинов – так называемые «тяжёлые» (VH and CH) и «лёгкие» цепи (VL and CL). Антитела являются частью нашей адаптивной иммунной системы и в случае инфекции выделяют так называемыми B-клетками. Антитела специфически взаимодействуют с антигенами, напрямую связываясь с ними специальными сайтами, формируемым двумя субъединицами (доменами, обозначаемым VL и VH).

В природе существуют антитела, образованные только «тяжёлыми» цепями – их называют «heavy-chain only antibodies», HCAb. Они не обнаружены в человеческом организме и встречаются только в некоторых других видах – например, в семействе Camelidae, в которое входят ламы и верблюды. Упомянутые антитела уникальны в силу множества причин. Одна из их ключевых особенностей – взаимодействие с антигенами через сайт, образованный единственной гликопротеиновой субъединицей. Такие субъединицы называют «нанотелами» (Изображение 1).

Нанотела довольно легко производятся, имеют преимущества в сравнении с традиционными антителами и позволяют избежать многих трудностей, связанных со «стандартной» иммунотерапией. Поэтому технология нанотел для использования в терапии человеческих заболеваний – таких как рак, аутоиммунные болезни и редкие заболевания крови – получила сильнейший импульс в последние годы. Наша лаборатория акцентируется на изучении того, как нанотела – будучи столь небольшими, и отличающимися от «типичных» антител – оказываются-таки эффективны и точны в распознавании целевых антигенов. Изучение этого вопроса сулит очевидные бенефиты в биомедицине.

Предметом исследований нашей лаборатории станут фундаментальные свойства нанотел и их функциональности, а именно:

- (a) Как нанотела взаимодействуют с антигенами
- (b) Как изменения структур нанотел отражается на их функциях

Для поиска ответов на эти вопросы наш проект будет разделён на три части:

Часть 1 – (Эксп. лаб.): Мы используем методику иммунопреципитации для мутантных нанотел, чтобы изучить, усиливается или ослабляется их взаимодействие с антигенами. Это позволит нам определить участки нанотел, критичные для их функциональности.

Часть 2 – (Теор. лаб.): Мы используем различные программы моделирования белковых структур, в т.ч. Schrödinger Biologics Suites, чтобы смоделировать пространственные структуры нанотел. Мы попытаемся разобраться, как внесение мутаций в структуры нанотел может влиять на их способность взаимодействовать с антигенами.

Часть 3 – (Эксп. лаб.): Мы попробуем получить атомную структуру одного из сильнейших (в плане взаимодействия с антигеном) нанотела, имеющегося в нашем распоряжении. Такая структура позволит нам взглянуть на конкретный интерфейс взаимодействия нанотела и антигена – и понять, какие именно взаимодействия делают это взаимодействие столь сильным. Для получения атомной структуры нам потребуется для начала получить белковые кристаллы – потому «Часть 3» потребует тестирование различных буферных растворов, дабы выбрать условия, в которых кристаллизация пройдет наиболее успешно.

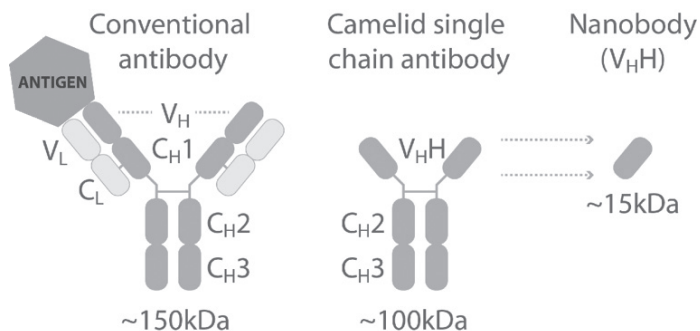


Figure 1. Comparison between conventional antibodies and heavy-chain only antibodies showing the 15 kDa nanobody (V_HH) fragment.

Изображение 1. Сравнение стандартных антител и антител, состоящих из только тяжелых цепей, демонстрирующее «нанотело» (V_HH) размером 15 кДа.

Laboratory of Bioinformatics // Лаборатория биоинформатики

Vanja Kulakovskiy and Ira
Eliseeva // Ваня Кулаковский
и Ира Елисеева



RNA bioinformatics covers a wide array of studies, from analysis of elements in three-dimensional structures to global mRNA content in different cells. In our lab, we plan three projects covering genomics + transcriptomics (genes and transcripts) and structural bioinformatics.

In our work, we will use Python programming languages and its rich libraries for data analysis, visualization, machine learning, and statistics. If you already have programming skills using different scripting languages (for example, Ruby or R), they will help you to learn Python by attending our open course, that is planned for the school.

(1) Base triples in RNA structures

Jenya Baulin, programming + visualization of structures

RNA spatial structure plays important role in different cellular processes. Recurrent structural elements (“motifs”) of RNA are less studied comparing to the protein structures. A structural motif may have a special function, for example, it may stabilize the whole RNA structure or its local domain or serve as a docker platform for binding of other molecules. In our project, we will study the base triples, the clusters of three RNA nucleobases interacting edge-to-edge by hydrogen bonding. Specifically, we will study the “romantic” A-minor motif, the base triple formed by adenine approaching the minor groove of a double helix segment.

To identify preferred locations of A-minor motifs and their relation to pseudoknots we will use known RNA structures and annotations of their elements such as base pairs, double helices, and loops. To see interesting motifs in detail we will visualize them with PyMol.

(2) Predicting translation termination with machine learning

Katya Sakharova and Sanya Anisimova, programming + machine learning

mRNA translation by ribosomes is a key stage of transferring genetic information from DNA to protein. High-throughput sequencing allowed developing the ribosome profiling technique that pinpoints the exact location of ribosomes in coding segments of various transcripts. Ribosome profiling revealed short translated segments in non-coding RNAs and outside of main coding regions of “regular” mRNAs. Such segments may be regulatory or may code short peptides that perform various cellular functions. However, the borders of the translated regions are not always clear. The ribosome footprints are clearly visible at translation initiation sites (start codons), and notably less exhibited at translation termination sites (stop codons). To have a clearer image of translation termination events we will employ modern machine learning methods and new ribosome profiling data. We will use ribosome footprints on mRNAs extracted from organs of healthy mice of different age. We will search for novel unan-

notated termination sites and study their dynamics during aging. Exact locations of translation termination sites may help to reveal the function of short translated segments and their role in aging.

(3) Discovering partners of FTO demethylase

Ira Eliseeva and Vanja Kulakovskiy, programming + statistics

Epigenetics provides another layer of information that determines gene expression. Global genomic map of modified nucleotides in DNA or modified amino acids in tails of DNA-packing histones was actively studied. A global map of mRNA modifications remains notably less explored. One of the common modifications is the adenine methylation (m6A), which controls mRNA stability and translation efficiency, and, at a cellular level, cell differentiation and stress response.

FTO protein can erase methyl “labels” from RNA and participates in dynamic balance of epigenetics marks controlling alternative splicing and mRNA polyadenylation. FTO demethylase participates in memory formation and early development. FTO expression changes are observed in cancer and obesity. Furthermore, a mutation in the catalytic domain leads to early death, growth delays and cognitive disorders.

In our project, we will analyze global genomic maps from DNA-protein and RNA-protein interaction experiments. We will search for possible protein partners of FTO that bind the same RNA molecules or participate in transcription regulation to ensure co-transcriptional FTO binding.

Биоинформатика рибонуклеиновых кислот решает разнообразные задачи: от анализа элементов трехмерных структур до изучения глобального состава мРНК в различных клетках. Мы планируем три проекта, затрагивающие геномную (“гены”), транскриптомную (“продукты генов, транскрипты”) и структурную биоинформатику.

В работе мы будем использовать язык программирования Python и его богатые библиотеки для анализа данных, визуализации, машинного обучения и математической статистики. Если у вас уже есть навыки программирования на других скриптовых языках (например, Ruby или R) - будет легче изучить Python на открытом курсе, который мы проведем во время школы.

(1) Триплексы в структурах рибонуклеиновых кислот

Женя Баулин, программирование + визуализация структур

Пространственная структура РНК играет ключевую роль в различных клеточных процессах. При этом, по сравнению со структурами белков, характерные элементы (“мотивы”) пространственной структуры РНК изучены хуже. Мотив может стабилизировать структуру или “узнавать” другие молекулы, с которыми РНК образует комплекс. В ходе проекта мы рассмотрим триплексы оснований (три нуклеотида, расположенные в одной плоскости и образующие водородные связи) и их специальный класс - “романтический” мотив “Ля-минор” (A-minor) - триплекс, образующийся при приближении аденина к участку двойной спирали со стороны малой бороздки). Мы будем использовать известные пространственные структуры РНК, снабженные структурной аннотацией (спаривания оснований, участки двойной спирали, неспаренные участки и т.д.) и постараемся ответить на различные вопросы о характерных структурных свойствах триплексов, в частности, где обычно находятся мотивы

A-minor и как они связаны с “псевдоузлами”. Интересные экземпляры мотивов мы будем визуализировать с помощью пакета трехмерной визуализации PyMol.

(2) Предсказание терминации трансляции методами машинного обучения

Катя Сахарова и Саня Анисимова, программирование + машинное обучение
Трансляция матричных РНК рибосомами - ключевой этап переноса генетической информации от ДНК к белку. Высокопроизводительное секвенирование позволило разработать метод рибосомного профайлинга, который показывает точное положение рибосом на кодирующих областях всевозможных мРНК. С помощью рибосомного профайлинга были найдены короткие участки, читаемые рибосомами, и в предположительно некодирующих РНК, и в некодирующих участках “обычных” матричных РНК. Такие участки регулируют трансляцию, а также могут кодировать короткие пептиды, выполняющие различные клеточные функции. Однако не всегда известно, где точно начинаются и заканчиваются транслируемые участки: отпечатки-следы рибосом достаточно хорошо видны на участках инициации трансляции - стартовых кодонах, и заметно хуже - на стоп-кодонах. Четче рассмотреть события терминации трансляции нам помогут современные методы машинного обучения и новые данные рибосомного профайлинга. Используя следы рибосом на мРНК, извлеченных из органов здоровых мышей разного возраста, мы будем искать новые, ранее неаннотированные события терминации трансляции и изучать их изменения в процессе старения. Правильно определенные места терминации транслируемых участков мРНК помогут разобраться в их функции, понять особенности регуляции синтеза белка и его возрастных изменений.

(3) Поиск партнеров деметилазы FTO

Ира Елисеева и Ваня Кулаковский, программирование + статистика
Эпигенетическая разметка генома представляет собой дополнительный уровень информации, определяющий активность экспрессии генов. Глобальные карты положения модифицированных нуклеотидов в молекулах ДНК и аминокислот в хвостах упаковочных белков-гистонов у эукариот изучаются давно. Интерес к глобальным модификациям РНК возник позже. Одной из часто встречающихся модификаций является метилирование аденина (m6A), которое контролирует стабильность и эффективность трансляции мРНК, и, в масштабе клетки, дифференцировку и реакцию на стрессовые воздействия.

Белок FTO способен снимать метильные метки с РНК, то есть участвует в динамическом изменении эпигенетических меток, что может определять альтернативный сплайсинг и полиаденилирование РНК. Деметилаза FTO участвует в формировании памяти, раннем развитии, а нарушения в ее количестве наблюдаются при раковых заболеваниях и ожирении. Кроме того, однонуклеотидная мутация в каталитическом домене белка приводит к ранней смертности, задержке в росте и множественным когнитивным нарушениям.

В ходе проекта мы будем сравнивать глобальные геномные разметки, полученные в экспериментах по поиску участков связывания ДНК- и РНК-связывающих белков. Наша цель - найти потенциальных партнеров FTO, взаимодействующих или работающих совместно с ним. В частности, будем искать ДНК-связывающие белки, определяющие посадку FTO во время транскрипции мРНК, и РНК-связывающие белки в районах посадки FTO.

Laboratory of Neurodegeneration //
Лаборатория нейродегенеративных
заболеваний

Natalia Rodriguez Muela //
Наталья Родригес Муела



Today up to 1 billion people -nearly one in six of the world's population- suffer from neurological disorders, with about 7 million dying each year. Neurodegenerative diseases occur when nervous system cells (neurons) in the brain and spinal cord begin to deteriorate. They are clinically characterized by a subtle onset and slowly progressive course and are frequently hereditary. They share the common feature of the selective loss of a particular subset of neuron. Motor neuron disorders (MND) are among neurodegenerative diseases, being spinal muscular atrophy (SMA) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) the most common early and late onset MNDs respectively and in both cases the neuron that selectively degenerates is the motor neuron (MN). MNs are the nerve cells located in the spinal cord and in the cerebral cortex that control muscle contraction and their degeneration leads to muscle weakness and wasting. Why these neurons are selectively targeted by the disease is an intriguing question that remains unanswered and a matter of intense investigation worldwide.

SMA is almost exclusively caused by mutations or deletions of the SMN1 gene, being therefore a monogenic disease, and it is universally accepted that increasing the amount of protein produced by the SMN1 gene, survival of motor neuron protein (SMN), prevents the MN degeneration observed in the disease and improves the clinical picture. The main goal of this course is to understand why SMN protein deficiency leads to cell death. Despite MNs is the first and most severely affected cell type in SMA, common pathological mechanisms can be revealed in other cell types easier to work with in the lab. We will use the widely studied HEK293 line together with human fibroblasts and perform immunofluorescence-based and biochemical assays to search for those disease pathways. During last year's SMTB we obtained very interesting results on how the number, size and functionality of several cellular organelles may be impaired upon SMN deficiency. This year we will dig deeper on the appearance of pathological cellular processes that may lead to cell death pathways resulting in the neuron loss observed in MNDs, focusing in mitochondria and lysosomes. We will also investigate why SMN-deficient cells seem to be more susceptible only to certain cell death pathways than control cells.

В настоящее время около 1 миллиарда людей - примерно одна шестая населения Земли - страдает от неврологических заболеваний, ежегодно уносящих примерно 7 млн жизней. Нейродегенеративные заболевания

развиваются как потеря функциональности клеток нервной системы (нейронов) в головном и спинном мозге. Процессы этой дегенерации начинаются незаметно, протекают медленно, зачастую имеют наследственную предрасположенность и имеют общие черты, в плане потери определённых групп нейронов. Среди нейродегенеративных заболеваний выделяется болезнь моторных нейронов (motor neuron disorders, MND) включающая спинальную мышечную атрофию (spinal muscular atrophy, SMA) и боковой амиотрофический склероз (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), обнаруживаемые ежегодно у одного из 50 000 человек – при которых селективно дегенерируют так называемые моторные нейроны (motor neuron, MN). MN – это нервные клетки, находящиеся в спинном мозге и в коре головного мозга, и их дегенерация ведёт к ослаблению и атрофии мышц. Вопрос о том, почему именно эти нейроны столь селективно затрагиваются заболеванием, остаётся интригующим и не имеющим точного ответа - и изучению этого вопроса посвящены интенсивные исследования по всему миру.

SMA практически всегда вызывается мутациями и делециями в гене SMN1 - будучи, таким образом, моногенным заболеванием. И общепринято что увеличение количества белка, производимого с гена SMN1 - «белка выживания моторных нейронов» (survival of motor neuron protein, SMN) - предотвращает MN-деградацию, наблюдаемую в заболевании, и улучшает клиническую картину. Главной целью нашего проекта станет понимание того, почему дефицит белка SMN приводит к клеточной гибели. Хотя MN-клетки - первичные и наиболее задействованные при SMA, аналогичные патологические механизмы наблюдаются и в клетках других типов, более удобных для лабораторных исследований. Мы используем широко изученную линию HEK293 вместе с человеческими фибробластами, чтобы изучить с помощью иммунофлуоресцентных и биохимических методов пути развития упомянутого патогенеза. В предыдущие годы именно на SMTB мы получили очень интересные результаты о том, как именно количество, размеры и функциональность некоторых клеточных органелл могут быть связаны с дефицитом SMN. В этом году мы заглянем ещё глубже в патологические клеточные процессы, которые могут вести к клеточной гибели и итоговой потере нейронов, наблюдаемой при MND - а сфокусируемся мы на митохондриях и лизосомах. Также, мы изучим, почему SMN-дефицитные клетки выглядят более предрасположенными к некоторым конкретным путям клеточной гибели, чем нормальные (контрольные) клетки.

Laboratory of Rational Drug Design // Лаборатория рационального дизайна лекарственных препаратов

Peter Vlasov and Polina Avdiunina // Пётр Власов и Полина Авдюнина



The main goal of the project is to give our students an outlook of modern rational drug design and computational techniques aiding in drug discovery and personalized medicine.

The educational process will include theoretical lectures and discussions on “hot” topics on the interface of molecular biology and medicine, practice of systematic approach towards target identification and self-research and data analysis. On the scientific hand, we will learn and apply the most up-to-date modelling techniques to establish protein structures, as well as to visualize protein-ligand interactions with the aid of relevant biological and medical databases (e.g. genes and genomes, proteins and drugs databases, etc.)

This year we would like to superimpose methods of genomics and systems biology on the rational drug design approach, to embody the idea of personalized medicine. We want to choose several promising protein targets from so-called “mitochondrial respiratory chain”. People quite often have mutations in the genes encoding these protein targets that could potentially alter functions of these proteins and their interactions with ligands - that may cause many different diseases. We will implement the research and modelling of the effects of such mutations and evaluate individual deviations in biochemistry and drug responses in corresponding people. In addition, as it traditionally happens, new interesting problems and protein targets may accidentally arise throughout the project.

Главная цель проекта - дать участникам представление о современных теоретических методах разработки лекарственных препаратов и о персонализированной медицине.

Образовательная составляющая проекта включает обсуждение разнообразных тем и технологий биологии, применяемых в медицине, практику системного подхода в поиске мишеней и самостоятельный поиск и анализ информации. Научная составляющая проекта включает изучение и использование современных методов моделирования белковых структур и белок-лигандных взаимодействий с применением актуальных биологических и медицинских ресурсов и баз данных (по генам и геномам, белкам, низкомолекулярным соединениям, лекарственным препаратам и пр.).

В этом году мы хотим совместить в нашем проекте методы рационального дизайна лекарств, геномики и системной биологии, чтобы воплотить идеи

персонализированной биомедицины. Для этого мы хотим выбрать в организме человека несколько интересных белковых мишеней в так называемой «дыхательной цепи переноса электронов». В генах, кодирующих эти белки, у разных людей нередко встречаются мутации, которые потенциально изменяют функциональность белков и их взаимодействия с лигандами – что, в свою очередь, может вести к развитию различных заболеваний. Мы осуществим поиск и моделирование эффекта таких мутаций - и, таким образом, оценим индивидуальные особенности соотв. людей в биохимии и/или в реакции на лекарства. Также, как традиционно случается в нашей лаборатории, новые интересные задачи и конкретные белковые мишени могут появиться «динамически», по ходу проекта.

Notes // Для заметок



Headquarters:
Yana Babinskaya

Штаб:
Яна Бабинская



Headquarters:
Alexander Mitkovskiy

Штаб:
Александр Митьковский



Przemyslaw Nuc
(Пшемислав Нуц)



Treasurer:
Olga Lavut

Казначей:
Ольга Лавут



Mateusz Konczal
(Матеуш Коншал)



Katya Putintseva
(Катя Путинцева)

In case of emergency // На всякий случай

Fedya Kondrashov // Федя Кондрашов
Anyu Puzyreva // Аня Пузырева
Masha Gavryushina // Маша Гаврюшина

+43 (664) 883-262-14
+7 (926) 254-85-53
+64 (635) 504-947

