

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ,
полученные в 2018 году в рамках государственного задания на проведение
фундаментальных научных исследований, предусмотренного Программой
фундаментальных научных исследований государственных академий наук
на 2013-2020 годы.

56. Физиология и биохимия растений, фотосинтез, взаимодействие растений с другими
организмами

Охарактеризован неизвестный ранее механизм гравитропической реакции травянистых растений, в которой двигателями для перемещения стебля служат волокна флоэмы с конститутивно формируемой третичной клеточной стенкой. (КИББ ФИЦ КазНЦ РАН).

АННОТАЦИЯ

Растительный организм как целое обычно зафиксирован в почве, что делает особенно важной возможность изменения положения его частей или органов в пространстве для адаптации к условиям существования. Существует несколько видов движений различных частей растения. Наиболее известными являются тропизмы, которые, как правило, связывают только с неравной скоростью удлинения клеток, расположенных на противоположных сторонах органа. Соответственно, такой вид тропизмов может развиваться только в растущей части растения. Обнаружен альтернативный способ перемещения стебля при развитии гравитропической реакции у травянистых растений, который может происходить даже при отсутствии удлиняющейся апикальной части стебля. При восстановлении вертикального положения гравистимулированных растений основными двигателями служат волокна флоэмы с конститутивно формируемой третичной клеточной стенкой. Волокна с таким типом клеточной стенки обладают контрактильными свойствами и служат своего рода «мускулами» растений. Характеристика анатомии стебля, а также анализы транскриптомов и метаболомов в ходе развития гравитропической реакции у наклоненных растений льна показали, что с тянущей стороны стебля происходит увеличение люмена волокон, возрастает концентрация ионов калия, содержание малата и γ -аминомасляной кислоты, усиливается экспрессия генов соответствующих трансмембранных переносчиков, а также генов белков, вовлеченных в синтез и модификацию клеточной стенки, в результате чего изменяются контрактильные свойства волокон. Асимметричность в развитии реакции приводит к формированию изгиба в нижней части стебля для возвращения растения в вертикальное положение. Выявленные закономерности позволяют существенно обновить концепции развития гравитропических реакций и механизмов передвижений различных частей растения.

Публикации

Ibragimova NN, Ageeva MV, Gorshkova TA Development of gravitropic response: unusual behavior of flax phloem G-fibers // Protoplasma. 2017. V. 254, № 2. P. 749-762.

Gorshkov O., Mokshina N., Ibragimova N., Ageeva M., Gogoleva N., Gorshkova T.A. Phloem fibers as motors of gravitropic behaviour of flax plants: level of transcriptome // Functional Plant Biology. 2017.

Mokshina N., Gorshkov O., Ibragimova N., Chernova T., Gorshkova T. Cellulosic fibres of flax recruit both primary and secondary cell wall cellulose synthases during deposition of thick tertiary cell walls and in the course of graviresponse // *Functional Plant Biology*. 2017. V. 44, № 8. P. 820-831

Mokshina N., Gorshkov O., Ibragimova N., Pozhvanov G., Gorshkova T. Screenplay of flax phloem fiber behavior during gravitropic reaction // *Plant Signaling & Behavior*. 2018. V. 13, № 6.

Gorshkova T., Chernova T., Mokshina N., Ageeva M., Mikshina P. Plant ‘muscles’: fibers with a tertiary cell wall // *New Phytologist*. 2018. V. 218. № 1. P. 66 – 72.

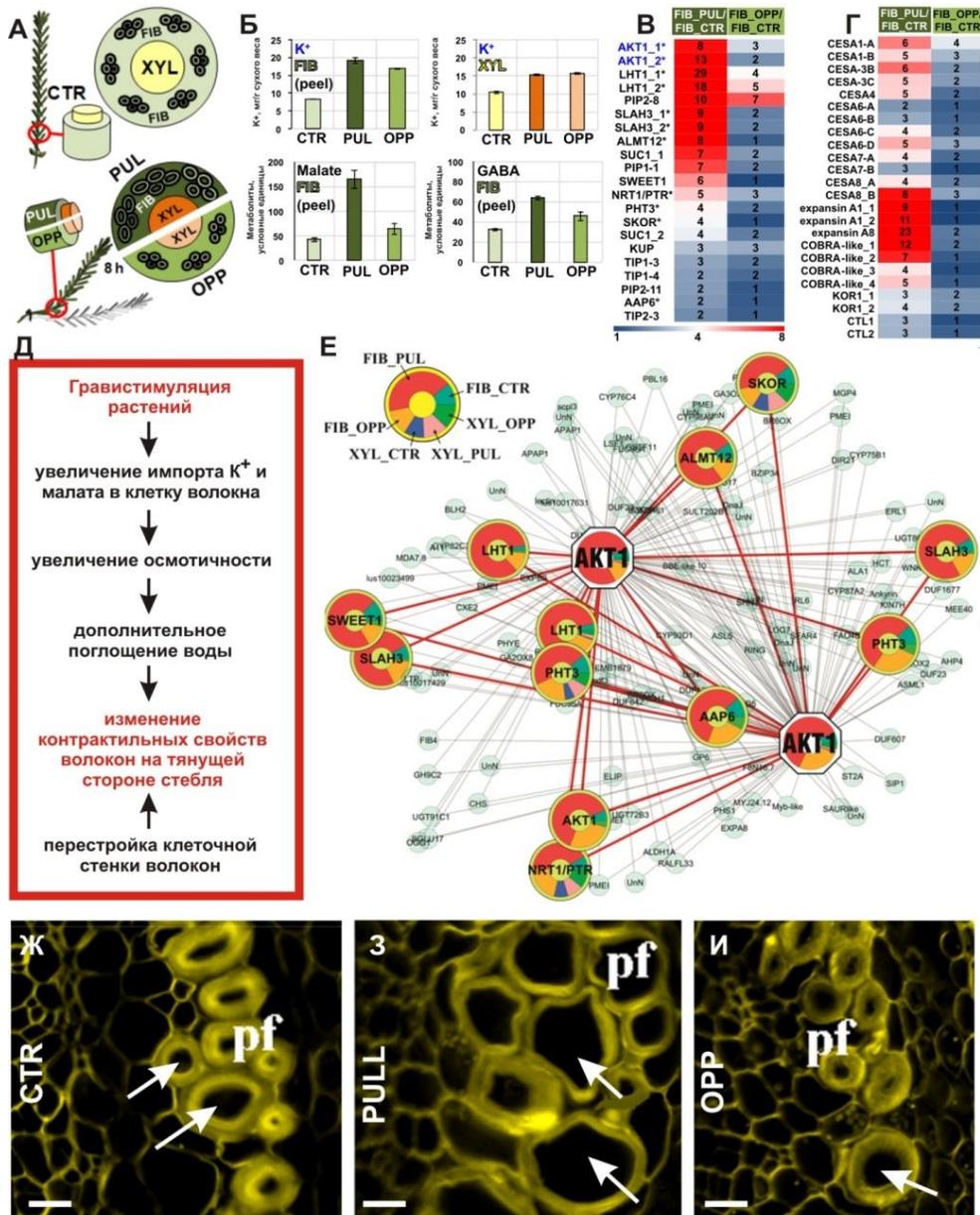


Рисунок 1. Гравистимуляция растений, содержащих флоэмные волокна с третичной клеточной стенкой, приводит к формированию изгиба в нижней части стебля с выявлением тянущей (PUL) и противоположной (OPP) сторон (А). С тянущей стороны стебля возрастает концентрация ионов калия, содержание малата и γ -аминомасляной кислоты (GABA) (Б), усиливается экспрессия генов соответствующих трансмембранных переносчиков (В), связанных в коэкспрессионную сеть (Е), а также генов белков, вовлеченных в синтез и модификацию клеточной стенки (Г). На поперечных срезах стебля становится очевидным увеличение люмена в волокнах тянущей стороны, по сравнению с волокнами противоположной стороны стебля и контрольными растениями (Ж-И, стрелки). В результате изменяются контрактильные свойства волокон (Д) и формируется гравитропический изгиб стебля.

57. Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ.

Получено точное решение уравнения Шредингера с симметричным тригонометрическим двухямным потенциалом для теоретического моделирования водородной связи (КИББ ФИЦ КазНЦ РАН).

АННОТАЦИЯ

Водородные связи являются одним из важнейших типов внутримолекулярного и межмолекулярного взаимодействия биомолекул, в частности, белков. До недавнего времени предлагаемые двухямные потенциалы, используемые для теоретического описания уровней энергии протона в водородных связях уравнением Шредингера, могли быть исследованы только численно. Предложен двухямный потенциал, для которого получено точное аналитическое решение уравнения Шредингера. Оно подходит для теоретического моделирования водородной связи – одного из важнейших типов химической связи, определяющей внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия биомолекул, и дает адекватное описание известных экспериментальных данных.

Публикации:

Sitnitsky A.E., Exactly solvable Schrödinger equation with double-well potential for hydrogen bond // Chemical Physics Letters. 2017. V. 676. P. 169–173.

Sitnitsky A.E., Analytic description of inversion vibrational mode for ammonia molecule // Vibrational Spectroscopy. 2017. V. 93, P. 36–41.

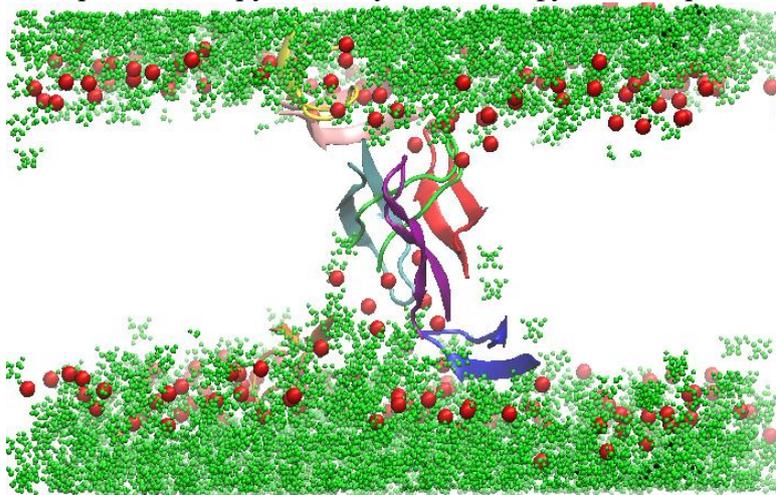
Sitnitsky A.E., Analytic calculation of ground state splitting in symmetric double well potential // Computational and Theoretical Chemistry. 2018. V.1138. P.15–22.

Выявлен и охарактеризован новый тип гибридных полутороидальных пор, образующихся в многокомпонентных мембранах в результате взаимодействия с пептидами, обладающими бета-складчатой структурой. Установлено, что в результате образования пор мембрана становится неоднородной по толщине и распределению электростатического потенциала, что может привести к деформации или искривлению мембраны и к нарушению ее функционирования (КИББ ФИЦ КазНЦ РАН).

АННОТАЦИЯ

Одной из ключевых составляющих механизма действия антимикробных пептидов является их взаимодействие с клеточной мембраной. Методом Молекулярной динамики показано, что в результате взаимодействия пептидов, обладающих бета-складчатой структурой, с многокомпонентными мембранами образуются гибридные полутороидальные поры. Основную роль в образовании пор играют анионные липиды с сильным отрицательным зарядом. Показано, что олигомеризация пептидов является необходимым условием для образования и стабилизации пор. Образование пор приводит к перераспределению липидов в мембране. Вокруг пор образуется зона, обогащенная отрицательно заряженными липидами с практически полным отсутствием нейтральных липидов. Образование пор может сопровождаться увеличением транспорта воды и растворенных низкомолекулярных веществ через мембрану, мембрана становится неоднородной по толщине с достаточно протяженными зонами с различным

электростатическим потенциалом, что может приводить к деформации или искривлению мембраны и к нарушению условий ее функционирования.



Равновесная структура гибридной/полутороидальной поры.

Публикации:

Ermakova E., Kurbanov R., Zuev Y. Coarse-grained molecular dynamics of membrane semitoroidal pore formation in model lipid-peptide systems // *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2019. V.87. P. 1-10.

Ermakova E., Zuev Y. Effect of ergosterol on the fungal membrane properties. All-atom and coarse-grained molecular dynamics study // *Chemistry and Physics of Lipids*. 2017. V. 209. P. 45–53.

58. Молекулярная генетика, механизмы реализации генетической информации, биоинженерия

Установлено, что развитие резистентности к антимикробным препаратам разных групп у молликут сопровождается существенными изменениями генома, протеома, секретома и вирулентности и не всегда связано с мутациями генов целевых белков. Значительная роль в развитии и распространении резистентности к антимикробным препаратам принадлежит внеклеточным везикулам, опосредующим перенос мутантных генов мишеней антибиотиков, целевых белков, а также ферментов, разрушающих антимикробные препараты (КИББ ФИЦ КазНЦ РАН).

Перспективы решения проблемы контроля инфекций и контаминаций клеточных культур, вызываемых представителями класса Mollicutes, связывают с выяснением механизмов быстрого развития устойчивости этих бактерий к антимикробным препаратам. Впервые в результате комплексного подхода, основанного на использовании омикс-технологий и интегративного анализа, а также вариантов микроскопии (трансмиссивная, атомная, сканирующая, флуоресцентная), на модели *Acholeplasma laidlawii* - широко распространенного в природе представителя класса Mollicutes, основного контаминанта клеточных культур, возбудителя заболеваний растений и животных, определены молекулярные основы формирования резистомов - белков и генов, участвующих в развитии резистентности бактерии к антимикробным препаратам, рекомендуемым для подавления молликут, и показано участие внеклеточных везикул в развитии резистентности. Обнаружено, что развитие устойчивости *A. laidlawii* к антимикробным препаратам разных групп (антибиотики, антимикробные пептиды и синтетические антимикробные соединения) не всегда связано с мутациями генов целевых белков, но во всех исследованных случаях сопровождается существенными изменениями

в геноме, протеоме и транскриптоме, которые затрагивают многие гены и белки, участвующие в фундаментальных клеточных процессах, универсальном каскаде, стресс-реактивности и вирулентности бактерии. Развитие резистентности к антимикробным препаратам у *A. laidlawii* вовлекает сотни генов и сопровождается значительным увеличением уровня генотоксичности в отношении эукариотических клеток *in vitro*. Существенная роль в развитии и распространении резистентности к антимикробным препаратам у этой бактерии принадлежит внеклеточным везикулам, которые опосредуют перенос регуляторных РНК, белков и генов стресс-ответа, ферментов, разрушающих антимикробные препараты, мутантных генов мишеней антибиотиков, а также целевых белков антимикробных препаратов разных групп, в том числе тех, в отношении которых представители класса Mollicutes индифферентны, но которые актуальны для бактерий, занимающих общие с *A. laidlawii* экониши.

Публикации:

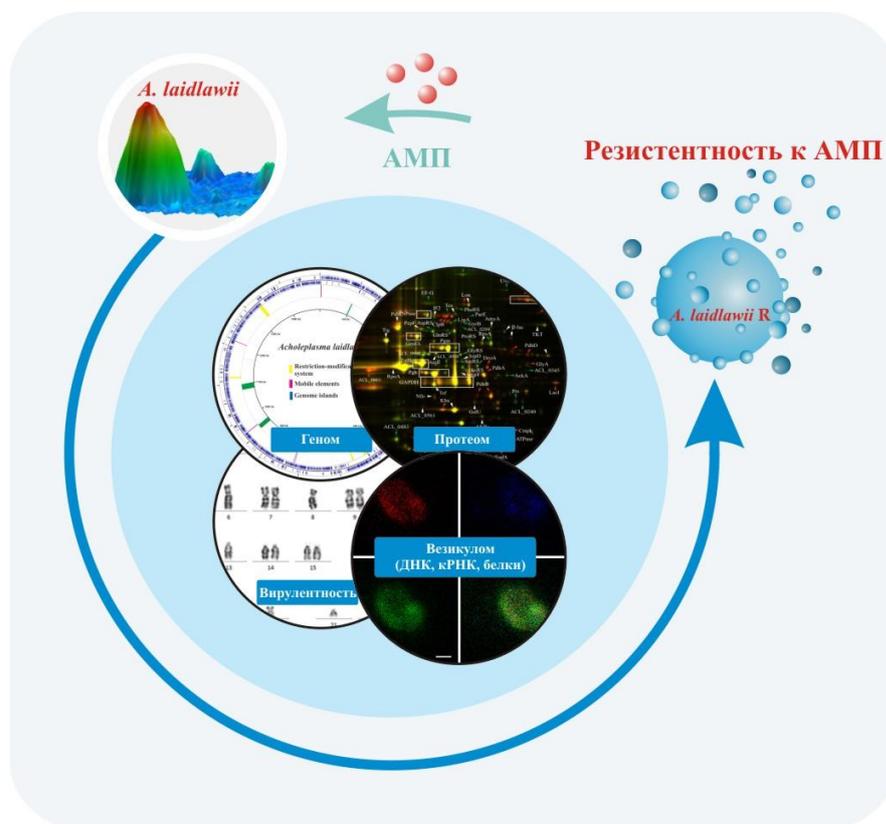
Medvedeva E.S., Siniagina M.N., Malanin S.Y., Boulygina E.A., Malygina T.Y., Baranova N.B., Mouzykantov A.A., Davydova M.N., Chernova O.A., Chernov V.M. Genome sequences of *Acholeplasma laidlawii* strains differing in sensitivity to ciprofloxacin // Genome Announc. 2017. V. 5. № 44. pii: e01189-17. doi: 10.1128/genomeA.01189-17.

Baranova N.B., Malygina T.Y., Medvedeva E.S., Boulygina E.A., Siniagina M.N., Dramchini M.A., Prottoy R.A., Mouzykantov A.A., Davydova M.N., Chernova O.A., Chernov V.M. Genome sequences of *Acholeplasma laidlawii* strains with increased resistance to tetracycline and melittin // Genome Announc. 2018. V. 6. pii: e01446-17. doi: 10.1128/genomeA.01446-17.

Chernov V.M., Chernova O.A., Mouzykantov A.A., Medvedeva E.S., Baranova N.B., Malygina T.Y., Aminov R.I., Trushin M.V. Antimicrobial resistance in mollicutes: known and newly emerging mechanisms // FEMS Microbiol Lett. 2018 Sep 1; 365(18). doi: 10.1093/femsle/fny185.

Chernov V.M., Chernova O.A., Mouzykantov A.A., Lopukhov L.V., Trushin M.V. Mycoplasmas and Novel HO-1 Inducers: Recent Advances // Curr Pharm Des. 2018. V.24. №.20. P.2236-2240

Travis A., Chernova O., Chernov V., Aminov R. Antimicrobial drug discovery: lessons of history and future strategies // Expert Opin Drug Discov. 2018. V. 13, № 11. P. 983–085



63. Исследование роли интегративных процессов в центральной нервной системе в реализации высших форм деятельности мозга (сознание, поведение, память), выяснение механизмов функционирования сенсорных и двигательных систем

Выявлен представитель нового класса ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы – алкиламмониевое производное 6-метилурацила, избирательно и на длительное время блокирующий фермент в синапсах скелетной мускулатуры в экспериментальной модели миастении Гравис. Это соединение снижает проявления мышечной слабости, оказывая минимальный эффект на фермент в гладких мышцах животных и человека, что делает его перспективным в качестве потенциального лекарственного средства для лечения миастеноподобных состояний (КИББ ФИЦ КазНЦ РАН совместно с ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН)

АННОТАЦИЯ

Нервно-мышечные синапсы непосредственно вовлечены в важные жизненные процессы дыхания и локомоции. При патологических состояниях, таких как миастения и врожденные миастенические синдромы, нарушается процесс передачи возбуждения через синапсы вследствие снижения числа активных ацетилхолиновых рецепторов. Препараты, используемые для кратковременной симптоматической терапии этих патологических состояний, вызывают частичное ингибирование фермента ацетилхолинэстеразы, увеличивая таким образом количество нейромедиатора ацетилхолина в синаптической щели. Повышение времени жизни молекул ацетилхолина компенсирует уменьшение числа ацетилхолиновых рецепторов, предотвращая мышечную слабость. Синтезирован новый класс ингибиторов ацетилхолинэстеразы – алкиламмониевые производные 6-метилурацила, один из представителей которых обладает высокой специфичностью по отношению к ферменту и действует существенно более длительное время по сравнению с используемыми в клинике ингибиторами. Выявленное соединение более эффективно снижает проявления мышечной слабости. Важной особенностью нового ингибитора является отсутствие побочного действия на фермент гладкой мускулатуры мочевого пузыря животных и человека. Это делает новое алкиламмониевое производное 6-метилурацила перспективным для дальнейших исследований в качестве потенциального лекарственного средства, предназначенного для лечения миастении Гравис и миастенических синдромов.

Публикации:

Kharlamova A.D., Lushchekina S.V., Petrov K.A., Kots E.D., Nachon F., Villard-Wandhammer M., Zueva I., Krejci E., Reznik V., Zbov V.V., Nikolsky E.E., Masson P. Slow-binding inhibition of acetylcholinesterase by an alkylammonium derivative of 6-methyluracil: mechanism and possible advantages for myasthenia gravis treatment // *Biochem.J.* – 2016.- V. 473. P.1225–1236

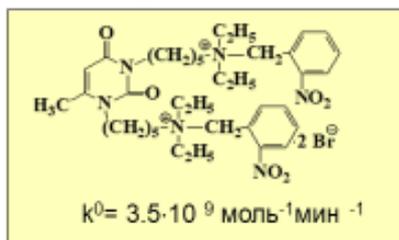
Petrov K, Zueva I, Kovyazina I, Sedov I, Lushchekina S, Kharlamova A, Lenina O, Koshkin S, Shtyrilin Y, Nikolsky E, Masson P. C-547, a 6-methyluracil derivative with long-lasting binding and rebinding on acetylcholinesterase: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies // *Neuropharmacology.* - 2018. - V.131. - P.304-315.

Petrov K.A., Nikolsky E.E., Masson P. Autoregulation of acetylcholine release and micropharmacodynamic mechanisms at neuromuscular junction: selective acetylcholinesterase inhibitors for therapy of myasthenic syndromes // *Front. Pharmacol.* - 2018. - V.9. - P. 766.

Petrov K., Kharlamova A., Lenina O., Nurtdinov A., Sitdykova M., Ilyin V., Zueva I., Nikolsky E. Specific inhibition of acetylcholinesterase as an approach to decrease muscarinic side effects during myasthenia gravis treatment // *Scientific RepoRts.* - 2018. - V. 8 № 1: 304.

Алкиламмониевые производные 6-метилурацила органоспецифические ингибиторы ацетилхолинэстеразы - потенциальные лекарственные средства лечения миастении Гравис и других синдромов патологической мышечной слабости

Представитель алкиламмониевых производных 6-метилурацила – соединение № 547



Орган	Ki (547)	Ki (прозерин)
 мышцы	15 нМ	5 мкМ
 сердце	360 000 нМ	7 мкМ
 мозг	450 000 нМ	9 мкМ
 кишечник	430 000 нМ	5 мкМ

Наиболее значимые результаты, имеющие практическую направленность (в соответствии с «Программой фундаментальных исследований государственных академий на 2013-2020 гг.»)

56. Физиология и биохимия растений, фотосинтез, взаимодействие растений с другими организмами

Предложен способ повышения засухоустойчивости сельскохозяйственных растений за счет увеличения массы первичных корней путем разделения потоков семян и удобрений при посеве и усиления экспорта сахаров из листьев в результате обработки комплексными соединениями металлов с аммиаком (аммиакатами) (КИББ ФИЦ КазНЦ РАН).

АННОТАЦИЯ

В совместных исследованиях с Татарским НИИСХ проведено изучение ростовых процессов у контрастных по устойчивости к засухе сортов ячменя. Показано, что у устойчивых сортов вдвое интенсивнее развивается первичная корневая система. У высокопродуктивных сортов масса корней меньше, чем у диких предшественников, т.е. в ходе эволюции растения, вышедшие из моря на сушу, в борьбе с засухой развивали корневую систему. Из этого следует, что селекционная работа человека в течение всей истории проводилась в противоречии с эволюционным развитием наземных растений. Исследование зависимости роста корней от условий культивирования показало, что этот

процесс поддается регулированию. Рост корней, а значит и засухоустойчивость высокопродуктивных сортов, можно увеличить в 2 – 3 раза. Для этого необходимо снизить в зоне корней уровень нитратов и усилить экспорт сахаров из листьев с помощью патентованного препарата – комплексного соединения Cu и Zn с аммиаком (**аммиакаты**). Важность разделения потоков семян и удобрений при посеве доказана экспериментами, в которых семена высевали в ящики размером 60х60 см в канавку с песком (сечением 5х5 см), а ниже песка была удобренная почва. Такое разделение семян и удобрений позволило повысить корнеобеспеченность растений на 45-60% в условиях искусственной засухи. Проведены первые полевые испытания сокращения (в три раза) количества вносимых минеральных удобрений, а также разделения потоков семян и удобрений при посеве. Это позволило на 25-30% повысить всхожесть семян и увеличить в два раза число побегов на одно растение и их массу.

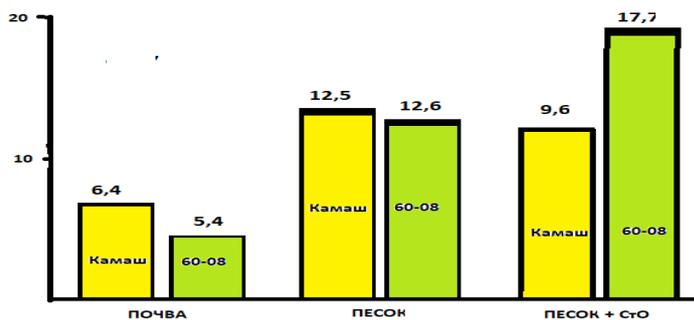


Рисунок. Масса корней перед кущением у устойчивого (Камашевский) и неустойчивого (60-08) к засухе сортов ячменя. СтО – стимулятор оттока сахаров из листьев.

Публикации:

Блохин В.И., Тагиров М.Ш., Чиков В.И. Влияние условий минерального питания на процесс кущения разных морфобиотипов ярового ячменя // Нива Татарстана. – 2016. – № 2–3. – С. 40 – 42.

Чиков В.И., Ахтямова Г.А., Баташева С.Н., Дюрбин Д.С., Тагиров М.Ш., Блохин В.И. Корнеобразование на ранних этапах онтогенеза ячменя разного морфобиотипа // Нива Татарстана. – 2017. – № 3-4. – С. 50 – 52

Chikov V.I., Akhtyamova G.A., Batasheva S.N. Ecocatastrophe caused by artificial fertilizers can and should be prevented // Agricultural Research & Technology. – 2018 – V.15, Iss. 5. – 555967.

Чиков В.И. Селекционная работа человека противоречит эволюционному развитию наземных растений // VI международная научно-практическая конференция «Биотехнология: наука и практика». Ялта, 2018. – С. 335 – 339.

Ахтямова Г.А., Чиков В.И. Повышение продуктивности растений при одновременном уменьшении использования минеральных удобрений– задача XXI века // VI международная научно-практическая конференция «Биотехнология: наука и практика». Ялта, 2018. – С. 450 – 454.

Чиков В.И., Ахтямова Г.А. Селекция, генетика и эволюция растений: связь с метаболизмом // Селекция, семеноводство и генетика. – 2018. – № 4(22) – С. 13 – 19.

Chikov V.I., Akhtyamova G.A., Batasheva S.N. The role of extracellular space (apoplast) in the regulation of physiological processes in plants // Integrative Plant Science & Molecular Biology. – 2018. – V.1, Iss. 1. – P. 001-013.

Чиков В.И. Средство для повышения урожайности сельскохозяйственных культур. Патент РФ на изобретение № 2 189 960 от 27 сентября 2002.