

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН  
Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических  
исследований Российской академии наук»  
Совет молодых ученых и специалистов ИТЭБ РАН  
ФГБУН Институт белка РАН



## **СБОРНИК ТЕЗИСОВ**

**23-ой Международной Пушкинской школы-конференции  
молодых ученых  
«БИОЛОГИЯ - НАУКА XXI ВЕКА»**

15-19 апреля 2019, г. Пушкино



УДК 57.08; 573.4; 574.24; 574.6; 577.1; 577.2; 577.3; 578,5; 579,6; 581.1; 591.1; 631.4  
**БИОЛОГИЯ – НАУКА XXI ВЕКА: 23-я Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых. 15 - 19 апреля 2019 г., Пущино. Сборник тезисов, 2019. – 433 с.**

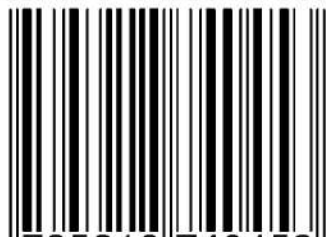
Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века» - научное мероприятие, проводимое для ознакомления молодых исследователей с перспективами и новейшими достижениями в различных областях биологии и смежных дисциплинах.

Работа школы-конференции проводится в следующих секциях:

- Микробиология и вирусология
- Биофизика и биоинформатика
- Молекулярная биология
- Биохимия
- Почвоведение и агроэкология
- Биотехнология и приборостроение
- Физиология животных и биомедицина
- Биомедицина и биофармацевтика
- Физиология растений и фотобиология
- Экология

В программу школы-конференции, кроме устных и стендовых докладов участников, входят лекции ведущих российских и зарубежных ученых, круглые столы, мастер-классы, экскурсии в научные лаборатории институтов Пушинского научного центра, научные и творческие конкурсы, культурная и спортивная программа.

ISBN 978-5-91874-045-3



9 785918 740453 >



**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Каждую рыбу помещали в стакан для экспозиции с исследуемым веществом на 20 минут перед тестом в Novel tank. В эксперименте 1 исследовали поведенческую активность M215 в концентрациях 1, 5, 10, 15, 20, 25 мг/л (n=16 на группу) по отношению к контролю. Эксперименте 2 - M216 1, 5, 10, 15, 20, 25 мг/л (n=16 на группу). Оценивались количество выходов и время пребывания в верхней части аквариума, латентный период выхода наверх, частота и продолжительность фризинга, частота эрратических движений.

Полученный материал анализировался в программе «Statistica 10.0». Сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при значении  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** В ходе исследования M215, для группы 20 мг/л наблюдалось значимое снижение частоты переходов и продолжительности пребывания в верхней части аквариума, также было выявлено значимое увеличение латентного периода переходов в верхнюю часть аквариума. При анализе фризинга было выявлено значимое увеличение количества и суммарной длительности фризинга для группы 20 мг/л и наблюдалось значимое снижение латентного периода фризинга. Выявленные в ходе исследования значимые изменения для группы 20 мг/л по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о снижении исследовательской активности и увеличении уровня тревожности зебраданио, что предполагает наличие у исследуемого вещества анксиогенных свойств при концентрации 20 мг/л вещества в растворителе. Исследование M216 не выявило значимых изменений в показателях поведенческой активности *Danio rerio*, что говорит об отсутствии психотропных эффектов у данного соединения.

### 3-ЦИАНО-4-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСОПИРИДИН-5-АМИНОЕНОНЫ – НОВЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ GSK3-В КИНАЗЫ

**Лысенко А. С., Якименко Д.Д., Тилинин М.С., Самохвалова М.С., Малышева И.А.**

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород, Россия

[anngeneva@yandex.ru](mailto:anngeneva@yandex.ru)

АТФ-связывающий сайт GSK-3 $\beta$  киназы является одной из самых перспективных биологических мишеней при поиске новых препаратов в фармакотерапии некоторых опухолевых, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, а также воспалительных процессов, связанных с этими заболеваниями. Поэтому дизайн и синтез новых классов ингибиторов данной протеинкиназы является актуальной задачей современной биофармацевтики.

Особый интерес в этой области представляет поиск миметиков известных ингибиторов GSK-3 $\beta$  киназы природного происхождения, таких как индирубин.

Нами было установлено, что цианиновые красители на основе 3-циано-4-метил-2,6-диоксопиридинового скаффолда, известные как красители Гуареши, являются структурными миметиками молекулы индирубина и проявляют схожую ингибиторную активность. Наличие имидного фармакофора также сближает красители Гуареши с известными синтетическими ингибиторами GSK-3 $\beta$  киназы малеинимидного ряда.

Нами был осуществлен синтез ряда 3-циано-4-метил-2,6-диоксопиридин-5-аминоенонов путем трехкомпонентной конденсации 3-циано-4-метил-2,6-диоксопиридина, ортомуравьиного эфира и ароматических аминов, который протекает как клик-процедура.





Способность данных соединений выступать в роли ингибиторов GSK-3 $\beta$  была подтверждена с помощью ELISA-анализа. Были получены графики зависимости «действующая концентрация / активность ингибирования». Показано, что синтезируемые соединения способны умеренно ингибировать GSK-3 $\beta$  киназу в диапазоне концентраций 1-10 ммоль/л, что сравнимо с активностью индирубинов, содержащих заместители у углеродных атомов индолиноновых фрагментов.

Как и в молекуле индирубина, наличие донорных заместителей в ароматическом ядре ведет к повышению активности ингибитора, введение электроноакцепторных заместителей - к ее понижению вплоть до полного исчезновения.

Учитывая синтетическую доступность цианиновых красителей Гуареши и широкий спектр возможных модификаций синтезируемых соединений, ингибиторы GSK-3 $\beta$  киназы на основе 3-циано-4-метил-2,6-диоксопиридинового скаффолда являются перспективными и нуждаются в дальнейшем изучении.

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДАВЛЕНИЯ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ АНТАГОНИСТОМ TLR4 И ИНГИБИТОРОМ P38 МАРК

**Морозова А.А.<sup>1</sup>, Радзюкевич Я.В.<sup>1</sup>, Кабанов Д.С.<sup>1</sup>, Прохоренко И.Р.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ОП ФГБУН ФИЦ ПНЦБИ Институт фундаментальных проблем биологии РАН. Пущино, Россия

[honorikvudi@mail.ru](mailto:honorikvudi@mail.ru)

МАР-киназа p38 представляет собой привлекательную лекарственную мишень из-за ее роли в регуляции синтеза воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и ферментов, ответственных за воспаление (COX-2, iNOS). Ключевым рецептором эндотоксинов (ЛПС) является Толл-подобный рецептор 4 (TLR4).

Цель нашей работы - оценка эффективности нетоксичного ЛПС *R. capsulatus* PG - антагониста TLR4 и ингибитора p38 МАР-киназы SB203580 в снижении синтеза провоспалительных TNF- $\alpha$  и IL-8 при активации клеток крови ЛПС *E. coli* 055:B5.

Исследование проводили на цельной крови условно-здоровых доноров (n=8). Кровь инкубировали в 24-луночных планшетах в следующих вариантах: а) контроль; б) SB203580 (10 мкМ, 15 мин); в) ЛПС *R. capsulatus* PG (400 нг, 30 мин); г) ЛПС *E. coli* 055:B5 (40 нг/мл); д) ЛПС *E. coli* 055:B5 (40 нг/мл), прединкубация с SB203580 (10 мкМ, 15 мин); е) ЛПС *E. coli* 055:B5 (40 нг/мл), прединкубация с ЛПС *R. capsulatus* PG (400 нг, 30 мин). Полученные образцы инкубировали 6 ч в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37° С и 5% CO<sub>2</sub> и центрифугировали (10 мин, 1000 об/мин). Супернатанты отбирали и замораживали (-20°С) до измерения цитокинов методом ИФА.

Нами показано, что при активации клеток крови ЛПС *E. coli* продукция TNF- $\alpha$  снижалась при блокировании киназы p38 на 44% (p<0,05), при блокировании TLR4 (ЛПС *R. capsulatus* PG) на 68% (p<0,005). Более эффективное снижение продукции TNF- $\alpha$  при прединкубации клеток крови с ЛПС *R. capsulatus* PG в сравнении с ингибированием киназы p38 может объясняться тем, что при блокировании пути p38 синтез этого цитокина компенсируется другими путями (ERK1/2, JNK).

При активации клеток крови ЛПС *E. coli* продукция IL-8 снижалась при блокировании киназы p38 (на 38%; p<0,05). Прединкубация лейкоцитов с ЛПС *R. capsulatus* PG не оказывала влияния на продукцию IL-8 в ответ на ЛПС *E. coli*. В литературе показано, что до 50% синтезированного IL-8 опосредуется зависимой от G-белков активацией PI3K, что, возможно, объясняет отсутствие влияния ЛПС *R. capsulatus* PG на продукцию IL-8.



## ЦИАНИНОВЫЕ КРАСИТЕЛИ НА ОСНОВЕ АЗОЛОПИРИМИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ МАРКЕРЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Самохвалова М.С.<sup>1</sup>, Тилинин М.С.<sup>1</sup>, Якименко Д.Д.<sup>1</sup>, Малышева И.А.<sup>1</sup>, Лысенко А.С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

*msamokhvalova48@gmail.com*

В настоящее время борьба с опухолевыми заболеваниями является одной из важнейших задач современной медицины, фармакологии и молекулярной биологии. В этом контексте разработка новых способов экспресс-диагностики онкологической клетки способствует выявлению патологий на ранних стадиях. Мы считаем, что эту задачу можно решить при помощи создания флуоресцентных красителей, которые по-разному окрашивают зрелую клетку и клетку, обладающую мезенхимальными свойствами. Поэтому поиск веществ, по-разному окрашивающих эти клетки - актуальная цель нашей работы.

Для достижения поставленной цели нами были спроектированы и синтезированы цианиновые красители на основе перхлоратов азолопиримидиния, а именно 5-(4-(диметиламино)стирил)-7-метил-3-фенилтиазоло[3,2-а]пиримидин-4-ий перхлората и 2-амино-5-(4-(диметиламино)стирил)-7-метил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-4-ий перхлората. Красители были получены в реакции Кневенагеля 4-диметиламинобензальдегида и соответствующих перхлоратов 5,7-диметил-3-фенилтиазоло[3,2-а]пиримидин-4-ия и 2-амино-5,7-диметил-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-4-ия и идентифицированы с помощью ЯМР спектроскопии.

Для подтверждения нашей гипотезы мы провели тесты на клеточной культуре мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (стволовая клетка) и буккальном эпителии слизистой щеки человека (зрелая клетка).

Регистрацию флуоресценции клеток проводили при помощи конфокального лазерного сканирующего микроскопа DIGITAL ECLIPSE C1 plus фирмы NIKON (Япония) при длине световой волны 488 нм.

Было установлено, что флуоресцентный краситель проникает через клеточную мембрану и под воздействием лазера 488 нм флуоресцирует при длине волны 515 - 530 нм.

Анализируя полученные изображения, мы видим, что в стволовой клетке произошло интенсивное окрашивание мембран и органелл во внутриклеточном ретикулуме, а ядро не прокрашивается; в то время как в зрелой клетке прокрашивается и ядро, и мембрана, и цитоплазматические органеллы. Такие отличия в окрашивании характерны для обоих красителей. Таким образом, можно предположить, что другие красители азолопиримидиниевых солей обладают схожими свойствами. Это и синтетическая доступность красителей данного ряда позволяет легко создавать целевые библиотеки красителей для работы по различным видам клеточных культур, включающим как стволовые клетки, обладающие мезенхимальными свойствами, так и зрелые клетки.