



УТВЕРЖДАЮ

Директор, академик РАН
И.Ф. Жимулев

« 18 » декабря 2012 г.

ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской
академии наук (ИМКБ СО РАН)
на 2013-2017 годы

Новосибирск, 2012

Программа развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (далее – Институт) разработана с учетом необходимости максимально эффективного решения наиболее актуальных государственных задач в области наук о жизни, развития новых направлений генетических, биотехнологических, молекулярных и клеточных исследований, а также активного привлечения студентов и аспирантов российских вузов к научно-исследовательской работе в области молекулярной генетики.

Раздел 1. Краткое описание организации

1.1. История создания

В 2011 г. решением Президиума Российской академии наук (постановление №110 от 24 мая 2011 г) было создано Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН. Постановлением №262 от 13 декабря 2011 г Президиума Российской академии наук наименование Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН изменено на Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (сокращенное наименование – ИМКБ СО РАН).

Основополагающим принципом фундаментальных научных исследований созданного Института стала широкая интеграция наук, слияние молекулярной генетики с исследованиями в области экологии, зоологии, ботаники, археологии и палеонтологии, медицины и сельского хозяйства. Эта интеграция наук явилась заделом для получения новых фундаментальных знаний об особенностях клеточной и генетической организации живых организмов.

1.2. Анализ научных компетенций

Основное научное направление деятельности Института – изучение организации, функционирования и эволюции клетки и генома на хромосомном уровне. Именно в этом направлении исследований Институт является признанным лидером отечественной науки и одним из лидеров мировой науки.

Высокий уровень компетенции в этой области определяется:

а) созданием уникальных банков клеточных культур и ДНК млекопитающих, рептилий, амфибий, птиц и рыб. В настоящее время он насчитывает порядка 4500 образцов и не имеет аналогов на территории РФ.

Созданием банка образцов крови и ДНК большинства коренных народов Сибири и Северной Америки;

б) виртуозным владением классическими методами генетики, цитогенетики и молекулярной биологии. В частности, методами хромосомной локализации разнообразных проб ДНК, что позволяет решать одну из основных проблем современной геномики – выполнять сборку геномов эукариот до хромосом. Подобную процедуру в настоящее время способны проводить только несколько геномных центров в мире или научных групп, и ИМКБ входит в их число;

в) развитием самых современных подходов для исследований в этих областях: освоением и применением методов трансформации клеток и целых организмов, направленного введения искусственных конструкций в геномы, направленного редактирования геномов, полногеномного секвенирования, полногеномного профилирования хроматиновых белков;

г) в области биоинформатической обработки данных – разработка оригинальных программ для анализа геномных данных.

1.3. Кадровый потенциал

При создании Института в него вошли несколько сильных научных групп, организованных в 2 отдела и несколько отдельных лабораторий. Научный коллектив ИМКБ СО РАН представляет собой высокопрофессиональный сплав опытных и молодых ученых, в составе которого один академик РАН, 13 докторов наук и 42 кандидата наук. Средний возраст научного сотрудника составлял 39 лет. Многие молодые сотрудники прошли длительные стажировки в ведущих научных центрах США, Великобритании, Германии, Франции, Нидерландов, Италии и Швейцарии. В Институте работают три лауреата Государственной премии РФ, лауреаты премий РАН имени Н.К. Кольцова, Н.И. Вавилова и А.А. Баева. Среди молодых сотрудников Института были лауреаты премии Европейской Академии (*Academia Europaea*), Американского генетического общества, премий СО РАН и РАН имени академиков М.А. Лаврентьева, Д.К. Беляева, В.Е. Соколова.

Специалисты Института являются членами редколлегий пяти международных научных журналов и отечественных научных журналов из перечня Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России («Генетика», «Вавиловский журнал генетики и селекции»), принимали активное участие в работе международных научных организаций и обществ исследователей.

1.4. Состояние материально-технической базы

Для выполнения научных задач Институт оснащен современным оборудованием для исследований в областях молекулярной и клеточной

биологии. В распоряжении Института находятся флуоресцентные и конфокальный микроскопы, микроскопы с микроманипуляторами, криостат-микротомы, цитофлуориметры, спектрофотометры, высокоскоростные ультрацентрифуги, оборудование для работы с культурами клеток, низкотемпературные системы хранения клеток, образцов тканей и ДНК. Имеются секвенаторы последнего поколения, аппараты для проведения полимеразных цепных реакций в реальном времени. Все рабочие места укомплектованы компьютерной техникой, а также оборудованием для молекулярно-биологических работ: автоматическими пипетками, центрифугами, шейкерами, амплификаторами, холодильниками, термостатами.

1.5. Международное сотрудничество

Институт полностью интегрирован в мировую науку, сложились прочные творческие связи с ведущими научными центрами России и мира: Университетами Кембриджа, Гарварда, Калифорнии, Рима, Мадрида, Северной Каролины, Корнелля, Сан-Паулу, Стелленбоша (ЮАР) и Флоренции, Институтом эволюционной антропологии М. Планка, Национальным институтом рака США, Пекинским геномным институтом, Смитсоновским институтом, Музеем истории природы (Париж) и другими. Многие молодые сотрудники прошли стажировки в ведущих мировых научных центрах. На регулярной основе Институт проводит хорошо известную в мире международную конференцию «Хромосома», собирающую не менее 150 участников из ведущих научных центров России и мира.

1.6. Образовательная деятельность

В Институте внедрены различные формы интеграции фундаментальной науки и образования, академической и вузовской науки, в первую очередь с Новосибирским государственным университетом. Сотрудники института читают 10 курсов лекций, а также ведут семинары и практикумы в Новосибирском государственном университете, Новосибирском государственном техническом университете и в Китайско-российском институте Хэйлундзянского университета. Сотрудники Института выпустили несколько базовых учебных пособий, в том числе, «Общая и молекулярная генетика» (рекомендовано Министерством образования и науки Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений) и «Хромосомы. Структура и функции». В Институте ежегодно проходят практику около 30 студентов Новосибирского государственного университета и 25 аспирантов. Действует Научно-образовательный центр, который проводит школы для молодых ученых, преподавателей и студентов из вузов России.

Раздел 2. Цели, задачи, сроки реализации программы развития

2.1. Цели программы развития

Стратегической целью Института является решение наиболее актуальных государственных задач в области молекулярной и клеточной биологии через получение новых фундаментальных знаний в области молекулярной генетики и клеточной биологии, создающих представления об организации мира, жизни человека и открывающих новые возможности для реализации в перспективе прикладных исследований в области медицины и биотехнологии. Стратегические цели Института соответствуют п.4 «Науки о жизни» Перечня приоритетных направлений развития науки, технологий и техники Российской Федерации, утвержденных Указом Президента Российской Федерации №899 от 07.07.2011. Методы и технологии, используемые для достижения стратегических целей, соответствуют п.4 «Биомедицинские и ветеринарные технологии»; п.5 «Геномные, протеомные и постгеномные технологии»; п.6 «Клеточные технологии» и п.10 «Технологии биоинженерии» Перечня критических технологий Российской Федерации, утвержденных Указом Президента Российской Федерации №899 от 07.07.2011.

Приоритетными для Института являются следующие задачи.

1. Достижение прорывных результатов по следующим направлениям молекулярной и клеточной биологии:

- а) структура и функция хромосом;
- б) эволюция хромосом и геномов;
- в) хроматин в интерфазном ядре;
- г) кластерная организация генов;
- д) палеогеномика;
- е) клеточный цикл и деление клетки;
- ж) митохондриальный геном коренных жителей Сибири;
- з) клеточные и молекулярные технологии в медицине.

2. Участие в международном научном сотрудничестве с научными институтами, университетами и организациями – мировыми лидерами по направлениям научного исследования Института.

3. Участие в процессе образования и популяризации научных знаний. Подготовка квалифицированных научных кадров.

Успех реализации программы развития Института напрямую зависит от создания условий для повышения эффективности проведения исследований и разработок и достижения стратегических целей Института.

2.2. Направления реализации приоритетных задач Института

Краткое описание основных задач и мероприятий программы развития:

2.1. Достижение прорывных результатов по следующим направлениям молекулярной и клеточной биологии.

Реализация исследовательской программы Института основана на запланированном повышении эффективности проведения фундаментальных исследований и инновационных разработок в области молекулярной и клеточной биологии. Программа будет реализована в рамках трех комплексных исследовательских направлений, основанных на использовании имеющихся финансовых источников (государственное задание, финансирование комплексных Программ РАН и финансирование интеграционных проектов фундаментальных исследований СО РАН), тематическая структура которых представлена ниже.

2.1.1. Исследовательский проект «Молекулярно-генетическая организация хромосом».

Важнейшими задачами этого направления являются:

а) получение новых знаний о структурно-функциональной организации хромосом и регуляции клеточного цикла,

б) изучение молекулярной организации хроматина у животных и растений,

в) развитие новых методов молекулярной генетики и клеточной биологии для фундаментальных, биотехнологических и прикладных приложений.

Темы исследования:

«Структурно-функциональная организация интерфазных хромосом и регуляция клеточного цикла дрозофилы».

«Молекулярная организация хроматина у животных и растений».

«Молекулярные основы генетических нарушений и диагностики рака у человека».

2.1.2. Исследовательский проект «Молекулярно-цитогенетические подходы к изучению геномного многообразия у человека и животных».

Основной целью проведения работ по данному проекту является изучение организации геномов современных видов позвоночных и особенностей их преобразований в ходе эволюции. В рамках направления будут проводиться фундаментальные и медицинские исследования, направленные на изучение митохондриального генома человека.

Темы исследования:

«Эволюционная динамика кариотипов и геномов млекопитающих».

«Структура и эволюция половых и добавочных элементов генома».

«Геномное многообразие у человека и животных».

«Изменчивость митохондриального генома коренных жителей Сибири».

2.1.3. Исследовательский проект «Регуляция эффекторных функций клеток иммунной системы»

Основными задачами проведения работ по данному проекту являются:

- а) функциональный анализ геномной компоненты иммунной системы.
- б) изучение клеточных функций опухолевых супрессоров.

2.2. Участие в международном научном сотрудничестве с научными институтами, университетами и организациями – мировыми лидерами по направлениям научного исследования Института.

Институт будет участвовать в конкурсах для выполнения работ по грантам Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых. В качестве ведущих ученых планируется привлечь зарубежных ученых с высокими научными показателями из мировых исследовательских центров.

С 2009 года Институт на регулярной основе проводит международную конференцию «Хромосома», которая призвана способствовать установлению творческих связей между отечественными и зарубежными генетиками и явиться источником профессионального роста молодых ученых. В 2015 году планируется проведение очередной конференции «Хромосома».

Институт обладает уникальным банком клеточных культур млекопитающих, рептилий, амфибий, птиц и рыб. Наличие богатого коллекционного материала представляет собой прекрасную базу для проведения фундаментальных исследований мирового уровня в области сравнительной геномики, биоразнообразия и эволюции геномов современной мировой фауны и фауны России. Образцы из коллекции Института предполагается использовать в будущем для исследования хромосом и геномов в рамках крупного международного проекта «Genome 10K», объединяющего 50 научных коллективов мира и направленного на секвенирование геномов 10 тысяч видов позвоночных.

2.3. Участие в процессе образования и популяризации научных знаний. Подготовка квалифицированных научных кадров.

Институт будет принимать участие в проектах по совместной научной работе с Новосибирским государственным университетом, в том числе по

программам обучения студентов, аспирантов и созданию совместных рабочих исследовательских групп и лабораторий.

Планируется разработка предложений по организации на базе Новосибирского государственного университета новой лаборатории структурной, функциональной и сравнительной геномики. Поскольку одной из наиболее актуальных и динамически развивающихся областей биологии в последние годы стало направление сравнительного изучения геномов и хромосом, это направление может получить дальнейшее развитие за счет создания совместной лаборатории на базе сотрудничества Новосибирского государственного университета с лабораториями Института. В такой лаборатории будут проводиться работы по следующим направлениям:

- а) структурно-функциональная организация хромосом,
- б) кластерная организация генов,
- в) молекулярная организация гетерохроматина животных и растений,
- г) разработка системы для внесения модификаций в геном,
- д) организация и эволюция хромосом и геномов позвоночных,
- е) палеогеномика,
- ж) структура добавочных хромосом,
- з) хромосомные системы определения пола,
- и) функциональный и эволюционный анализ геномной компоненты иммунной системы.

Раздел 3. Планы работ. Краткое описание тем на 2013-2017 гг.

3.1. Исследовательский проект «Молекулярно-генетическая организация хромосом».

3.1.1. Тема «Структурно-функциональная организация интерфазных хромосом и регуляция клеточного цикла дрозофилы».

В 2013 году будет проведена идентификация междисков на молекулярно-генетической карте хромосом дрозофилы. Локализация тканеспецифичных генов и генов домашнего хозяйства в пределах генома и выявление особенностей их расположения относительно междисков. Исследование с помощью метода DamID распределения белков открытого хроматина CHRIZ/Chromator, WDS, BEAF32 в хромосомах разных типов клеток: диплоидных клетках мозговых ганглиев и политенных клетках слюнных желез личинок.

Исследование распределения белка SU(VAR)3-9 в хромосомах слюнных желез, мозговых ганглиев и питающих клеток ооцитов. Изучение влияние эктопического связывания белка SUUR на свойства хроматина, динамику репликации и транскрипцию, с использованием генетической системы hsGal4-SUUR>UAS. Исследование роли белка SUUR в процессе формирования хроматина во время делений дробления в эмбрионах *D. melanogaster*. Исследование эволюции районов интеркалярного гетерохроматина в хромосомах разных видов дрозофил. Исследование процесса возобновления репрессивных гистоновых модификаций в процессе репликации ДНК. Изучение клеточной локализации белка Hrs и действия опухолевых супрессоров на изменения клеточного цикла.

В 2014 году с помощью биоинформационных методов будут определены участки преимущественного встраивания мобильных элементов в масштабе полного генома дрозофилы. С помощью этих данных будут выявлены особенности молекулярной организации участков хромосом в сайтах встраивания. С помощью трансгенной конструкции, содержащей ген SuUR в эктопическом положении, будет исследован процесс сборки белкового комплекса, формирующегося в участке интеркалярного гетерохроматина политенных хромосом. На фоне мутации по гену SuUR с использованием непрямого иммуноокрашивания будет определена динамика белков Lamin Dm0, D1, гистона H3.3 и PCNA во время делений дробления эмбрионов *D. melanogaster*. Будет исследована роль белка Su(var)3-7 в процессе оогенеза, его связь с фертильностью самок и в подавлении перемещения мобильных элементов в клетках зародышевого пути дрозофилы. На основе созданных трансгенных линий мух, синтезирующих «химерные» белки с метилазой, будут получены профили распределения междиск-специфичных белков CHRIZ/Chromator, WDS, BEAF-32 в геномах разных типов клеток личинок дрозофилы и сопоставлены с профилями других белков, представленных в

базах данных modENCODE, UCSC и FlyBase. Будет определена степень консервативности локализации и функций районов декомпактного хроматина полигенных хромосом слюнных желез и интерфазных хромосомах диплоидных клеток. Будет оценен эффект мутаций в генах *Su(var)3-9* и *E(z)* на политенизацию репрессированного хроматина в присутствии нормального белка SUUR. Будут определены сайты связывания и гены-мишени транскрипционных факторов *Cap* и *Comr*, отвечающих за активацию более 1000 генов в сперматоцитах *Drosophila melanogaster*. Будет проанализирована консервативность порядка генов в районах интеркалярного гетерохроматина и определена корреляция этого признака со структурой и функциями хроматина. Будет оценена скорость эволюции последовательностей, чтобы показать характерные особенности паттерна эволюции генов в районах интеркалярного хроматина. Будут выяснены условия и специфический состав ДНК и белковых комплексов интеркалярного гетерохроматина, влияющих на состояние активации-инактивации генов. Будет показана клеточная локализация гибридных белков GFP- *Mer* и GFP-*Pabp2*. Будут выявлены изменения физической длительности фаз клеточного цикла под действием указанных белков. При использовании качественных и количественных методов анализа будет изучено влияние белка *Hrs* на *Wg*, *Dpp* и *Nh* сигнальные пути.

В 2015 году с помощью методов биоинформатики, а также FISH будут охарактеризованы четыре состояния хроматина, которые описывают весь геном дрозофилы. Будет проанализирован их белковый состав, локализация таких элементов, как промоторные участки, 5'- и 3'-UTR, интроны, экзоны. Будут выявлены корреляции между расположением элементов генов и белковым составом, характерным для четырех типов хроматина. Используя биоинформационные методы, разработанные в лаборатории, а также методы FISH и электронной микроскопии, будут выявлены спектр белков и гистоновых модификаций, определены время завершения репликации и степень компактизации для разных типов хроматина, составляющих диски интеркалярного гетерохроматина. В созданных в лаборатории трансгенных линиях мух методом DamID будут индуцированы междиск-специфичные белки с присоединенным активным метилазным доменом. С помощью высокопроизводительного секвенирования охарактеризованы профили их распределения в геномах разных типов клеток дрозофилы, сопоставлены с распределением разных типов хроматина, с расположением специфических элементов генома, а также положением генов. С помощью ПЦР в реальном времени будут охарактеризованы профили нуклеосомной укладки в районах нативных и эктопически сформированных междисков в хромосомах разных типов клеток. Будет оценен эффект мутации *SuUR* на распределение репрессивного гистонового маркера *H3K27me3* и белка *Polysomb* в разных тканях *Drosophilamelanogaster*. Будет исследована связь белка SUUR с репликативным комплексом. Будут определены эффекты мутации гена *CG9879* на экспрессию генов в семенниках, и гены-мишени белка *CG9879*. Будут получены профили взаимодействия хромосом с внутренней оболочкой

клеточного ядра в нескольких клеточных типах при помощи метода DamID. Будут определены районы хромосом, конститутивно располагающиеся на периферии клеточного ядра в клетках дрозоды. Будет выяснено, зависит ли кинетохор-зависимое формирование микротрубочек от кинезин-подобных белков в клетках дрозоды. Будет установлена клеточная локализация гибридных белков GFP-Mer и GFP-Hrs. Будут найдены PcG гены, эктопическая экспрессия которых в мозге продлевает жизнь. В рамках развиваемого направления по созданию молекулярных векторов на основе ДНК для направленной модификации структуры интерфазных хромосом будут синтезированы долгоживущие суспензии различных графеновых наночастиц и протестирована способность проникать в живые клетки с высокой эффективностью. Будет создана серия векторов для гомологичной и сайт-специфичной рекомбинации для нескольких районов хромосом, что позволит определить размеры, структуру и функции генетических элементов, влияющих на организацию интерфазных хромосом.

В 2016 году будет проведено изучение особенностей организации хроматина, находящегося под влиянием комплекса дозовой компенсации. Будет установлена корреляция между тонкими серыми дисками полированных хромосом и определенными состояниями хроматина согласно разработанной в лаборатории кластеризации генома дрозоды, проанализирован их белковый состав и генетическое содержание на примере как отдельных дисков, так и на полногеномном уровне с помощью методов биоинформатики. Особое внимание будет уделено установлению особенностей организации хроматина самцовой хромосомы X, находящейся под влиянием комплекса дозовой компенсации.

Будут продолжены работы по анализу нуклеосомной организации и распределения специфичных белков в районах открытого хроматина различных типов клеток дрозоды; выявление функционально значимых генетических элементов, участвующих в формировании хромосомной организации интерфазных хромосом дрозоды. Будут получены дополнительные профили распределения маркированных метилазой белков и других функциональных генетических элементов, специфичных для открытого хроматина, в геномах разных типов клеток дрозоды. На основании этих данных будет определено, в какой степени районы, соответствующие компактным районам полированных хромосом, сохраняют консервативность локализации и функций в интерфазных хромосомах диплоидных клеток; будет отработан метод высокоэффективной системы сайт-специфичной рекомбинации и интеграции CRIPR/Cas9 и начаты работы по направленной модификации структур в конкретных районах полированных хромосом.

Будет проведено изучение генетического контроля асимметричного деления стволовой клетки на модели эмбриональных нейробластов *Drosophila melanogaster*. Изучение комплекса, в состав которого входит белок SUUR,

регулирующий репликацию гетерохроматиновых районов генома *Drosophila melanogaster*.

Будет проведено исследование участия кинезин-подобных белков (kinesin-like proteins) в кинетохор-зависимом формировании микротрубочек в процессе митотического деления клеток дрозофилы.

Будет проведено изучение тканеспецифичности экспрессии сплайсинг-факторов и их действия на митоз путем определения паттернов экспрессии в разных тканях с помощью репортеров, антител или РНК-РНК in situ гибридизации. Гистологическое изучение PcG, генов увеличивающих продолжительность жизни организма.

В 2017 году будет проведено изучение особенностей организации районов интерфазных хромосом, формирующих нуклеосомы, и сайтов, гиперчувствительных к ДНКазе I, в состояниях активации и инактивации генов. Анализ влияния белков открытого хроматина при помощи их направленного привлечения на состояние хроматина в конкретных участках генома в разных типах клеток личинок дрозофилы.

Будет проведено изучение регуляторных эффектов изоформ транскрипционного фактора Doublesex, являющегося основным регулятором формирования полового диморфизма у *Drosophila melanogaster*. Будут определены регуляторные эффекты мужской и женской изоформ белка Doublesex при его рекрутировании в промотор репортерного гена.

3.1.2. Тема «Молекулярная организация хроматина у животных и растений».

В 2013 году будет проведено исследование цитогенетического контроля апомиктического способа размножения у кукурузно-трипсакумных гибридов. Будут выявлены хромосомы дикого сородича кукурузы, отвечающие за отдельные элементы апомиксиса, полученного при межродовой гибридизации кукурузы и трипсакума, и установлено их влияние на проявление гетерозиса.

Будет проведено выявление роли особенностей структуры ДНК (нуклеотидного контекста) субтеломерных районов хромосом ржи на формирование нуклеосомного потенциала. Определение структуры ДНК доменов центромерной модификации гистона H3, CENH3, у различных видов ржи. Сравнительный анализ структурной организации доменов CENH3 у различных видов пшеницы и ячменя. Будет определена степень гетерогенности консервативной и варибельной частей центромерной модификации молекулы гистона H3 у различных видов злаков. Будет выявлена эволюционная динамика важнейшего района хромосом – центромеры.

В 2014 году будет проведен анализ динамичности молекулярной организации хроматина в специфических доменах геномов эукариот на примере исследования феномена диминуции гетерохроматина в ядрах разных

видов циклопов озера Байкал. Будет определена точность измерений количества ДНК в ядре с помощью ПЦР в реальном времени. Будет измерено количество ДНК в ядрах циклопов озера Байкал *Acanthocyclops incolotaenia*, *Diacyclops galbinus*, *Acanthocyclops arenosus*, *Eucyclops serrulatus baicalocorrepus*, *Eucyclops macruroides* и *Mesocyclops leuckarti*. Будет определено соотношение различных фракций ДНК в геноме *Cyclops kolensis*, высокоповторенных, низкоповторенных и уникальных последовательностей. Будут проанализированы молекулярные данные филогенетических связей у циклопов и сопоставлены с данными по измерению процента диминуции хроматина.

В 2015 году будут получены апомиктичные гибриды кукурузы с гамаграссом, несущие закрепленный гетерозис. Эти растения в результате самоклонирования будут воспроизводить гетерозисных высокопродуктивных потомков теоретически бесконечно долго.

Будет проведен анализ первичной структуры ДНК ВАС-клонов, содержащих участки субтеломерного гетерохроматина и данных 454-пиросеквенирования ДНК, что позволит описать тонкую молекулярную организацию районов, окружающих семейства тандемных повторов и выявить основные молекулярные механизмы, участвовавшие в формировании гетерохроматиновых районов хромосом ржи в процессе эволюции

В 2016 году планируется размножение полученных 56 - хромосомных гибридов с закрепленным гетерозисом. Будут получены семена определенных гибридов в количестве, необходимом для широких сравнительных испытаний.

Определение молекулярной структуры белков, входящих в состав центромерного хроматина хромосом различных видов ржи и пшеницы. Будут выявлены видоспецифические особенности в структуре основных белков кинетохора хромосом ржи *S.cereale* и пшеницы *T.aestivum*.

В 2017 году будут проведены сравнительные испытания гетерозисных гибридов и оценка их фуражной ценности в лаборатории и на животных. Будет проверено какой урожайностью зеленой массы и какой фуражной ценностью обладают кукурузно-трипсакумные гибриды на наиболее неблагоприятных землях, и могут ли они быть использованы для заготовки кормов, для выпаса, занимая засоленные или переувлажненные участки.

Выявление транскрипционного профиля генов, кодирующих белки центромерного хроматина пшеницы, ржи и их аллополиплоидных гибридов. Впервые будет определена форма наследования активности генов, кодирующих основные белки кинетохора у аллополиплоидных гибридов (*Triticale*, *Secalotriticum*).

3.1.3. Тема «Молекулярные основы генетических нарушений и диагностики рака у человека».

Работы планируется проводить по двум перспективным направлениям:

3.1.3.1. Направление «**МикроРНК в диагностике рака**».

В 2013 году будет проведен анализ геномной и хромосомной организации ряда онкомикроРНК. Будет выявлен уровень экспрессии онкомикро-РНК в норме и его изменения в опухолевых тканях щитовидной железы (доброкачественных и злокачественных) на послеоперационном материале, определение диагностических значений колебаний уровня экспрессии выбранных микроРНК.

В 2014 году будут установлены изменения в профилях экспрессии по 12 микроРНК в разных типах и подтипах опухолей щитовидной железы на выборке размером более 200 образцов. Будет разработан диагностический алгоритм верификации типа опухоли по спектру изменений микроРНК и генотипирования по мутации BRAF с использованием разных пакетов программ статистической обработки данных, включая метод опорных векторов. Будет создана первичная база данных по микроРНК и намечены подходы к разработке экспертной системы «онкомиР», связанной с разными международными базами данных по онкологии. Эти поддерживаемые коллекции будут использованы в экспериментальной работе всех проектов.

В 2015 году будет создана база данных диагностических показателей по 20 онкомикроРНК некоторых онкологических заболеваний (рак молочной железы, опухоли головного мозга) на биопсийном материале и крови пациентов. Будут проведены клинические испытания тест-систем на материале, представленном онкологическими учреждениями города Новосибирска, Новосибирской области и других регионов России.

В 2016 году будет создана база данных по локализации, экспрессии онкомиРНК и их диагностических показателей на основе профилирования микроРНК в норме и при патологиях разных типов новообразований.

В 2017 году планируется разработка общей платформы - «МИР-Диагностика» на основе микроРНК и генных мутаций. Будет создана универсальная панель для диагностики ранних стадий онкологических заболеваний человека, ключевых генах и микроРНК, участвующих в этих процессах.

3.1.3.2. Направление «**Молекулярно-генетический анализ синдрома ломкой X-хромосомы**».

В 2013-2014 гг. будет изучена структура хроматина в районе ломкого сайта аутосом и X-хромосомы человека, и определено влияние ингибиторов метилтрансфераз на частоту и особенности образования ломких сайтов.

В 2015 году будет исследован состав гистонов в районе экспансии повторов в X-хромосоме.

В 2016-2017 гг. планируется провести локализацию G-квадруплексов ДНК в клетках пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы и установить

возможность увеличенного повтора формировать нестандартные вторичные структуры в живой клетке.

3.2. Исследовательский проект «Молекулярно-цитогенетические подходы к изучению геномного многообразия у человека и животных».

3.2.1. Тема «Эволюционная динамика кариотипов и геномов млекопитающих».

В 2013-2015 гг. будет проведен сравнительный анализ геномов видов основных отрядов млекопитающих методами молекулярной биологии и цитогенетики в том числе с использованием метода хромосомной живописи. Будет завершен сравнительный анализ хромосом грызунов группы Cricetidae. Будет получена сравнительная карта геномов человека и морской свинки, человека и альпаки, вилорога и других видов парнокопытных. Будет начато изучение генома байкальской нерпы. Будет изучен феномен кариотипического аутосомного разнообразия слепушонки и вариации половых хромосом у китайской полевки *Microtus mandarinus*. Будет проведено получение набора микродиссекционных ДНК-проб хромосомы 1 *Microtus oeconomus* (MOE1) для анализа нескольких видов рода *Microtus*.

В 2016-2017 гг. будет осуществлен сравнительный анализ геномов американского вилорога и других жвачных и парнокопытных в целом. Будет проведен популяционный анализ современных лошадей Алтая и изучение филогенетических отношений с ископаемыми лошадьми. Будет продолжен сравнительный анализ ДНК современных и древних собак и волков.

3.2.2. Тема «Структура и эволюция половых и добавочных элементов генома».

В 2013-2015 гг. будет исследована роль добавочных хромосом и сегментных дупликаций в эволюции кариотипа, изучение половых хромосом пресмыкающихся (ящериц и черепах) и рыб. Будет изучена транскрипционная активность сегментных дупликаций генома на добавочных хромосомах сибирской косули. Будет проведен анализ вырождения гетероморфных половых хромосом рептилий и рыб с помощью qPCR и секвенирования.

В 2016-2017 гг. будет выделена и охарактеризована ДНК половых хромосом нескольких видов рыб (черная арована, морской карась) и рептилий (ящериц и черепах, в частности, серого и Каролинского анолиса) с помощью высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina (MiSeq). Будет проведено секвенирование и сравнительный анализ добавочных хромосом разных видов млекопитающих (копытного лемминга, мазама, лисицы, енотовидной собаки и восточно-европейской мыши).

3.2.3. Тема «Геномное многообразие у человека и животных».

В 2013-2015 гг. будет подробно исследован геном байкальской нерпы и начато построение сравнительной геномной карты серого кита. Будет

разработан набор микродиссекционных ДНК-проб хромосомы 1 *Microtus oeconomus* (MOE1) для анализа нескольких видов рода *Microtus*.

В 2016-2017 гг. будут описаны внутривхромосомные перестройки, прослежена судьба элементов хромосомной ассоциации MAG2/8 и найдены эволюционные точки разрывов, исследуемого участка генома.

3.2.4. Тема «Изменчивость митохондриального генома коренных жителей Сибири».

В 2013-2015 гг. будут проведены реконструкции популяционной истории коренных обитателей древней Берингии с целью получения новых молекулярно-генетических данных, необходимых для выявления истоков ранних миграций человека в северные широты Азии и Америки. Будут подвергнуты детальному анализу на уровне мтДНК-гаплотипов (SNPs) образцы ДНК юкагиров, чукчей, коряков, азиатских эскимосов и других автохтонов (22 малых популяции). Будут выборочно секвенированы ~270 митохондриальных геномов и интегрированы в глобальную сеть (GenBank). Будут получены достоверные данные в пользу единства происхождения сирениковских эскимосов, палеоэскимосов Гренландии и алеутов Командорских островов. Будет проведен поиск новых семейных и спорадических случаев наследственной атрофии зрительного нерва (болезнь Лебера, LHON) и митохондриального сахарного диабета (MDD). Молекулярный анализ мтДНК на геномном уровне. Будет расширен спектр известных мтДНК-мутаций на территории Сибири. Будут описаны новые данные и проведена их интерпретация в эволюционном контексте.

В 2016-2017 гг. будут подготовлены к публикации результаты широкомасштабной филогенетической реконструкции по результатам полногеномного секвенирования митогеномов аборигенов Чукотки, Аляски, Гренландии и Командорских островов. Будет проведен анализ новых и ранее полученных данных по структуре патогенных мутаций мтДНК, ассоциированных с заболеваниями системы ОКСФОС - на основании полногеномного секвенирования митогеномов — с целью выявления новых, ранее неизвестных патогенных мутаций, а также спектра патогенных мутаций в регионе (Западная Сибирь). Будет проведен полногеномный анализ ~100 мтДНК коренных жителей Камчатки, Нижнего Амура и острова Сахалин (коряки, ительмены, негидальцы, ульчи и нивхи), выполнен детальный филогеографический анализ полученных данных. Будет выполнено получение проб крови у кетов (n~30) в 4 посёлках в Туруханском районе Красноярского края.

3.3. Исследовательский проект «Регуляция эффекторных функций клеток иммунной системы».

В 2013 году будет проведено исследование функциональной роли иммунорегуляторных рецепторов человека в норме и при патологии. Будет определен профиль экспрессии рецепторов PD-1 и FCRL6 у ВИЧ-

инфицированных пациентов в зависимости от вирусной нагрузки, потенциала пролиферации Т-лимфоцитов, активности Т-клеток. Будут исследованы функциональные свойства FCRL6 на моделях FCRL6-продуцирующих Т-клеток человека. Будет определен профиль экспрессии SLAMF9 человека в лимфоидных тканях. Будут созданы генетические конструкции для эктопической экспрессии новой изоформы SLAMF1/CD150 в различных клеточных линиях с целью определения функциональных свойств этой изоформы.

Изучение молекулярной эволюции иммунорегуляторных рецепторов. Будет расширена база данных последовательностей иммунорегуляторных рецепторов позвоночных для проведения филогенетического анализа и реконструкции молекулярной эволюции иммунной системы.

В 2014 году будет продолжено исследований функциональной роли иммунорегуляторных рецепторов человека в норме и при патологии. Будет определен профиль экспрессии рецепторов PD-1 и FCRL6 у больных хроническим описторхозом. Будут исследованы функциональные свойства FCRL6 с помощью лентивирусной трансфекции на первичной культуре CD8+ Т-клеток человека. Будет определен профиль экспрессии SLAMF9 и FCRLA человека в костном мозге и плазмацитоидных дендритных клетках. Будут установлены лиганды SLAMF9 и ассоциируемые с этим рецептором белки. Будет расширена база данных последовательностей иммунорегуляторных рецепторов позвоночных для проведения филогенетического анализа и реконструкции молекулярной эволюции иммунной системы.

В 2015 году будет проведена разработка подходов по получению аналогов антител на основе искусственно диверсифицированного FNIII-домена для создания средств терапии онкологических и инфекционных заболеваний человека. Будут наработаны специфичные для рака простаты белки PSMA и PSCA и проведена селекция связывающих эти белки агентов на основе FNIII-домена. Будут сконструированы химерные антигенные рецепторы с распознающим FNIII-модулем и исследованы их свойства на клеточных моделях. Будет проведен скрининг комбинаторной FNIII-библиотеки на CD47-связывающие белки. С помощью фагового и рибосомного дисплея будут созданы полидоменные белковые FNIII-конструкции и установлены их биохимические, иммунохимические, антигенные и иммуногенные свойства.

В 2016 году будет проведено создание диагностических и терапевтических средств на основе искусственно диверсифицированных FNIII-доменов. Будут определены функциональные характеристики аффинных белков, состоящих из двух- и более FNIII-доменов, специфично связывающих онкомаркеры человека.

Изучение структуры, функции и эволюции иммунорегуляторных рецепторов. Будет определено влияние различных стимуляторов на

количественную экспрессию SLAMF9 в клеточных линиях и тимоцитах человека. Будет проверена гипотеза о взаимодействии FCRLA с антигенами МНС II класса. Будут установлены филогенетические взаимоотношения иммунорегуляторных рецепторов лейкоцитарного рецепторного кластера (LRC) различных видов позвоночных. Будет реконструирована молекулярная эволюция LRC в ходе филогенеза позвоночных и определены основные механизмы генерации разнообразия этих рецепторов.

В 2017 году будет проводится создание средств диагностики и терапии онкологических заболеваний на основе антител и искусственных аналогов антител. Изучение молекулярной эволюции иммунорегуляторных рецепторов. Продолжение работ по созданию диагностических и терапевтических средств на основе искусственно диверсифицированных FNIII-доменов.

Будет получена панель новых FCRL6-специфичных антител. Будут получены новые белковые терапевтические агенты против онкомаркеров человека на основе каркасных белков, содержащих домены фибронектина человека. Будут установлены филогенетические взаимоотношения иммунорегуляторных рецепторов лейкоцитарного рецепторного кластера (LRC) различных видов позвоночных. Будет реконструирована молекулярная эволюция LRC в ходе филогенеза позвоночных и определены основные механизмы генерации разнообразия этих рецепторов.

Будут определены функциональные характеристики аффинных белков, состоящих из двух- и более FNIII-доменов, специфично связывающих онкомаркеры человека.