

ОТЧЕТ О РЕАЛИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРОГРАММЫ (ПРОЕКТА)

по итогам отчетного периода

отчетный период:

с 07.10.2021 по 31.12.2021

1. Наименование Получателя гранта: Федеральное государственное учреждение "Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии" Российской академии наук"

2. Соглашение о предоставлении гранта в форме субсидии: №075-15-2021-1354 от "7" октября 2021 г.

3. Тема исследовательской программы (проекта): Разработка научно-методической базы для проведения исследований и подготовки кадров при решении структурных и динамических задач фундаментальной и прикладной биологии с использованием современных источников рентгеновского излучения и нейтронов

4. Направления реализации Федеральной научно-технической программы:

Синхротронные и нейтронные исследования (разработки) в области живых систем, органических и гибридных материалов

5. Финансовое обеспечение реализации исследовательской программы (проекта)

Средства федерального бюджета, тыс. руб.		Средства внебюджетных источников, тыс. руб.		Всего, тыс. руб.	
план	факт	план	факт	план	факт
71000	71000	7100	7449.83792	78100	78449.83792

6. Достигнутые значения показателей, необходимых для достижения результата предоставления гранта, а также значений иных показателей

№ п/п	Наименование показателя	Единица измерения	Значения на отчетный период	
			запланировано	достигнуто
Индикаторы				

№ п/п	Наименование показателя	Единица измерения	Значения на отчетный период	
			запланировано	достигнуто
1	Количество заявок на получение патентов на изобретения в области синхротронных и нейтронных исследований (разработок), не менее	Единиц	1	1
2	Количество лиц, прошедших обучение по дисциплинам (модулям), входящим в образовательные программы, разработанные в рамках реализации исследовательской программы (проекта), не менее	Человек	0	0
3	Количество новых или усовершенствованных биомедицинских, продовольственных и других технологий, основанных на использовании свойств живых систем, органических и гибридных материалов, перешедших в стадию внедрения, не менее	Единиц	1	1
4	Количество проведенных научных конференций и школ в области синхротронных и нейтронных исследований (разработок) для обучающихся и исследователей по направлениям реализации Федеральной программы в возрасте до 39 лет, не менее	Единиц	0	0
5	Количество публикаций в области синхротронных и нейтронных исследований (разработок) в журналах, индексируемых в международных базах данных, не менее	Единиц	2	2
6	Количество разработанных или адаптированных измерительных и (или) метрологических методик, основанных на использовании синхротронного или нейтронного излучения, не менее	Единиц	0	0

№ п/п	Наименование показателя	Единица измерения	Значения на отчетный период	
			запланировано	достигнуто
7	Количество созданных и осуществляющих деятельность на базе получателей гранта лабораторий и центров, включая центры коллективного пользования, не менее	Единиц	0	0
8	Размер средств из внебюджетных источников, направленных на реализацию исследовательской программы (проекта), не менее	Процентов	10	10.49

7. Расходы на выполнение исследовательской программы (проекта), источником финансового обеспечения которых является грант

№ п/п	Наименование расходов	Фактические расходы за отчетный период (тыс. руб.)
1	оплата труда, в том числе начисления на выплаты по оплате труда и иные выплаты работникам (персоналу), включая социальные выплаты, для реализации исследовательской программы (проекта)	10476.56981
2	расходы на приобретение оборудования, материалов и комплектующих для оборудования, иных нефинансовых активов, в том числе основных средств, нематериальных активов и материальных запасов, необходимых для реализации гранта	15888.0483
3	оплата командировок членов научного коллектива, реализующего исследовательскую программу (проект)	0
4	оплата научных стажировок молодых исследователей до 39 лет в организациях, на базе которых реализуется исследовательская программа (проект)	0
5	оплата участия членов научного коллектива лаборатории по направлению исследовательской программы (проекта) в конференциях, научных семинарах, симпозиумах	0
6	расходы, связанные с опубликованием научных статей и изданием монографий членов научного коллектива по направлению исследовательской программы (проекта)	0
7	оплата договоров на выполнение сторонними организациями работ, непосредственно связанных с осуществлением исследовательской программы (проекта), включая расходы на оплату научных исследований и работ, осуществляемых соисполнителями, указанными в исследовательской программе (проекте)	42600

8	оплата текущего ремонта лабораторий, а также прочие расходы, непосредственно связанные с осуществлением исследовательской программы (проекта)	0
9	оплата работ, услуг, в том числе услуг связи, транспортных услуг, коммунальных и эксплуатационных услуг, арендной платы за пользование имуществом (за исключением земельных участков и других обособленных природных объектов), оплата работ и услуг по содержанию имущества и прочих расходов, соответствующих целям предоставления гранта	2035.38189
10	оплата подготовки, профессиональной переподготовки и повышения квалификации членов научного коллектива лаборатории по направлению исследовательской программы (проекта)	0
11	оплата организации ежегодной научной конференции и школ для исследователей в возрасте до 39 лет по направлению исследовательской программы (проекта)	0
Всего:		71000
в том числе сумма расходов по пп. 1-9		71000
Доля расходов по пп. 1-9 от размера полученного гранта, %		100

8. Итоги реализации исследовательской программы (проекта) за отчетный период

8.1. Перечень использованных источников синхротронного и нейтронного излучения

В рамках реализации первого этапа работ использовались следующие источники синхротронного излучения:

- 1) Синхротрон - The European Synchrotron (European Synchrotron Radiation Facility - ESRF), Гренобль, Франция. Цель - проведение рентгеноструктурных исследований.
- 2) PetraIII, DESY, Гамбург, Германия. Цель - проведение рентгеноструктурных исследований.

8.2. Достигнутые результаты исследовательской программы (проекта) и оценка их востребованности

В рамках выполнения первого этапа были проведены научные исследования согласно плану-графику на 2021 год. В частности, был проведен анализ кристаллизационных подходов, клонирование новых генно-инженерных конструкций и тестовые экспрессии комплексов s100 с интерлейкинами, димера рековерина, внутриклеточных доменов толл-подобных рецепторов и комплексов цитохромов с партнерами из микобактерий; оптимизация алгоритма предсказания стабильности, проведение компьютерного дизайна конструкций и клонирование новых генно-инженерных конструкций для кристаллизации GPCR A3AR; клонирование генно-инженерных конструкций, проведение тестовой экспрессии, очистки и их оптимизация для ретинального белка MacR; проведена препаративная экспрессия белка ксантородопсина из *Gloeobacter* в апо- и холоформах; проведение препаративной экспрессии нового флуоресцентного флавин-связывающего и фотоциклирующего флавин-связывающего белка, а также кристаллизация флавин-связывающего белка из *Chloroflexus Aggregans*. Был проведен отбор панели трансаминаз, а также экспрессированы, выделены и очищены трансаминазы, флуоресцентные белки и белки хроматина для последующих структурных исследований. Были созданы генетические конструкции для экспрессии химер белка 14-3-3 и фрагментов его белков-партнеров в клетках *E.coli*, проведена их наработка и фосфорилирование. Совместно с иностранным партнером был отработан уникальный для биологических объектов метод получения пигмент-белковых комплексов. Данный подход позволяет использовать неканонические аминокислоты в качестве строительных блоков белковой матрицы. Созданы генетические конструкции для экспрессии каротиноид-связывающих белков и проведена их экспрессия и исследование спектров поглощения и комбинационного рассеяния, в том числе с помощью методов накачки-зондирования с фемтосекундным временным разрешением. Текущие результаты проекта нашли отражение в двух статьях в журналах из списка WOS, одна из которых опубликована, а вторая – принята к публикации, что соответствует требованиям к индикаторам реализации Соглашения № 075-15-2021-1354 от 07.10.2021 г в 2021 году. По результатам проекта подготовлена заявка на патент РФ «Способ применения фикобилипротеинов в качестве оптических сенсоров локальной температуры в живых клетках и тканях (заявка рег.№2021134204 от 24.11.2021 г.).

В рамках выполнения проекта была разработана новая технология кристаллизации семи-спиральных трансмембранных белков “КриССТран”, основанная на использовании свойств живых систем и органических материалов. Уровень готовности по ГОСТ 58048-2017 «Трансфер технологий. Методические указания по оценке уровня зрелости технологий» соответствует УГТ6. Комплект технической документации, включающий технологическую инструкцию, паспорт технологии и документы, содержащие результаты проверки соответствия технологии установленным требованиям и подтверждающие применимость по назначению (программа и методики испытаний, протокол испытаний и акт испытаний), а также отчет об оценке готовности технологии приведены в составе отчетных документов по проекту. Внедрение технологии, разработанной в МФТИ, производится в организациях членов консорциума для выполнения Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации № 075-15-2021-1354 по теме «Разработка научно-методической базы для проведения исследований и подготовки кадров при решении структурных и динамических задач фундаментальной и прикладной биологии с использованием современных источников рентгеновского излучения и нейтронов». В результате внедрения технологии “КриССТран”, у членов консорциума возникает недоступная ранее возможность получения кристаллов семи-спиральных трансмембранных белков, позволяющих с использованием синхротронных методов исследования получать структурную информацию высокого разрешения для подобных объектов, представляющих, в частности, интерес для целей фармакологии.

8.3. Создание конкурентоспособного на мировом уровне научного коллектива

Для выполнения задач первого этапа проекта сформирован коллектив из 45 исполнителей, состоящий более чем на 50% из молодых ученых (27 человек), включающий также известных ученых, привлекающих свою научную экспертизу для реализации задач проекта. Наибольшие Хирш-факторы участников коллектива составляют:

1. Черезов В. - 68
2. Гуськов А.В. – 36
3. Кирпичников М.П. – 33
4. Горделий В.И. – 29
5. Куклин А.И. - 26
6. Попов В.О. - 24
7. Случанко Н.Н. – 22
8. Шайган К.В. – 20

Также коллектив поддерживает тесные отношения с рядом ведущих иностранных ученых, работающих в области структурной биологии в организациях, имеющих в распоряжении исследовательскую инфраструктуру, связанную с использованием синхротронного и нейтронного излучений.

С целью подготовки новых кадров для структурной биологии на первом этапе проекта подготовлены дополнительные образовательные программы, реализация которых начнется с 2022 года.

8.4. Подготовка кадров и развитие кадрового потенциала

Для подготовки научных кадров для проведения синхротронных и нейтронных исследований на первом этапе реализации проекта были разработаны дисциплины «Введение в методы синхротронных и нейтронных исследований биологических систем» и «Нейтронные и синхротронные методы современной структурной биологии» для образовательной программы бакалавриата и магистратуры кафедры Биофизики МФТИ. В рамках разработки Программы «Применение синхротронных и нейтронных источников излучения для решения задач структурной биологии» биологического ф-та МГУ было подготовлено содержание лекционных курсов и практических занятий по кристаллизации белков, а также материалов для оценки знаний по курсам лекций и практическим занятиям. Выполнена разработка документации для дополнительной профессиональной образовательной Программы «Применение синхротронных и нейтронных источников излучения для решения задач структурной биологии» биологического факультета МГУ.

8.5. Создание сетевой синхротронной и нейтронной научно-исследовательской инфраструктуры на территории Российской Федерации

(указывается, если исследовательская программа (проект) предусматривает реализацию данного мероприятия)

В рамках выполнения первого этапа проекта был проведен ряд работ, направленных на развитие существующей инфраструктуры для подготовки и характеристики образцов для синхротронных и нейтронных исследований, а также для хранения, обработки и анализа экспериментальных данных. В частности, головной исполнитель проекта провел работу по выбору компонентов для усовершенствования имеющейся в наличии платформы для кристаллизации биомолекул и системы хранения и обработки экспериментальных данных. Также в ФИЦ Биотехнологии РАН был составлен план модернизации имеющегося хроматографического комплекса для характеристики олигомерного состояния и размера биомолекул в растворе, разработана методика использования мультимодального планшетного фотометра для оценки стабильности комплексов методом поляризации флуоресценции при предкристаллизационной характеристике белковых объектов. В рамках выполнения проекта был разработан регламент доступа к платформе для белковой кристаллографии и рассеяния рентгеновских лучей в МФТИ, открывающий возможность к проведению эксперимента членам консорциума проекта и внешним пользователям. Кроме этого, разработаны планы модернизации платформы для высокопроизводительной *in meso* кристаллизации мембранных белков и платформы для биофизической и функциональной характеристики белков в МФТИ. Мероприятия по реализации данных планов уже запущены в 2021 году. В результате выполнения данных мероприятий платформы приобретут уникальные компетенции в области структурных и функциональных исследований мембранных белков. Развитие инфраструктуры позволит значительно повысить эффективность исследований и более продуктивно использовать ограниченное пучковое время на установках класса мега-сайенс, сделает доступными методы структурной биологии для широкого круга пользователей в области наук о жизни.

8.6. Приобретение за счет средств гранта и внебюджетных средств оборудования, материалов, информационных и других ресурсов

В рамках реализации первого этапа проекта за счет средств гранта было приобретено оборудование и материалы, необходимые для проведения подготовительных работ, включая материалы для проведения молекулярно-биологических работ и работ по получению целевых объектов исследования (киты для экспрессии, соли, кислоты, компоненты буферных растворов и пр.), кристаллизационные наборы для предварительного скрининга и оптимизации условий кристаллизации, кристаллографический инструментарий (сосуд Дьюара для транспортировки кристаллов при крио-температуре, инструменты для манипуляций с выращенными кристаллами, нейлоновые петли различного размера и пр.), а также лабораторный пластик и вспомогательные материалы для лабораторной работы. В части оборудования из средств гранта были приобретены, в частности, графические станции и отдельные графические карты для обработки полученных структурных данных, кельвинатор для хранения биомассы и очищенных целевых белков, микроскоп для контроля кристаллизации и манипуляций с выросшими кристаллами, термостаты для функциональных исследований, RT-PCR прибор для высокопоточного исследования термостабильности белков по методу ThermoFluor, пипетки и др.

В рамках выполнения гранта была существенно усилена платформа для высокопроизводительной *in meso* кристаллизации мембранных белков путем дооснащения высокопроизводительным кристаллизационным роботом Mosquito LCP от SPT Labtech, Мелборн (Великобритания). В настоящее время ожидается поставка прибора. Данный робот позволяет дозировать вязкую липидную мезофазу объемом от 25 нл и производить скрининг широкого диапазона кристаллизационных условий при минимальном потреблении белка.

За счет внебюджетных источников проведено дооснащение платформы для биофизической и функциональной характеристики белков в МФТИ прибор Nanotemper Prometheus Panta. Данный прибор позволяет получать разностороннюю информацию о свойствах образцов, многопараметрического измерения конформационной стабильности белков на основе технологии nanoDSF с возможностью определения степени агрегации и размера белка методами светорассеяния. В настоящее время ожидается поставка прибора.

8.7. Сведения о соисполнителях исследовательской программы (проекта)

№ п/п	Наименование организации-соисполнителя	ИНН организации-соисполнителя	Реквизиты соглашения с соисполнителям	Срок, на который заключено соглашение с соисполнителям	Тип организации-соисполнителя	Номер (номера) этапов, на которые привлекался соисполнитель	Мероприятия Федеральной программы, для реализации которых привлекался соисполнитель	Работы, которые выполнялись соисполнителям	Результаты, которые получены соисполнителям	Фактический размер расходов за отчетный период, тыс. руб.	
										Объем финансирования работ соисполнителя за счет средств гранта в отчетном периоде, тыс. руб.	Объем финансирования работ соисполнителя за счет средств внебюджетных источников в отчетном периоде, тыс. руб.
										2021 г.	2021 г.
1	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», биологический факультет	7729082090	ДОГОВОР №154-244 от 29.10.2021 г. на выполнение составной части исследовательской программы (проекта) по теме «Разработка методической базы для проведения исследований и подготовки кадров при решении структурных и динамических задач фундаментальной и прикладной биологии с	с 29.10.2021 по 31.12.2023	образовательная организация высшего образования	1, 2, 3	1.Мероприятия по проведению синхротронных и нейтронных исследований (разработок), необходимых для решения принципиально новых фундаментальных и крупных прикладных задач;	1.1 Проведение моделирования белков хроматина (и/или их функциональных доменов и/или комплексов) для не менее одного объекта. 1.2 Клонирование гена WGR-домена белка PARP-2, оптимизация и проведение тестовой экспрессии, выделения и очистки WGR-домена белка PARP-2.	Молекулярные модели не менее одного объекта исследования, результаты расчетов объектов методом молекулярной динамики на временах не менее 1 микросекунды. Плазмида, кодирующая ген WGR-домена белка PARP-2. Результаты оптимизации протоколов экспрессии, выделения и очистки WGR-	21300	2175.15654

использован
ием
современны
х источников
рентгеновск
ого
излучения и
нейтронов»

1.3 Исследован ия полученных каротиноид- связывающи х белков с помощью спектроскоп ии комбинацио нного рассеяния. Работа выполняется совместно с TU Berlin (Т.Фридрих) и/или ELI Beamlines.	домена белка PARP-2 в количестве не менее 0,3 мг. Спектры КР для не менее трех каротиноид- связывающи х белков. Эксперимен тальные образцы ксантородоп сина из Gloeobacter в апо- и холоформах с
1.4 Наработка ксантородоп сина из Gloeobacter в апо- и холоформах с каротиноидо м.	каротиноидо м Спектры поглощения не менее четырёх каротиноид- связывающи х белков в диапазоне
1.5 Спектральны е исследовани я полученных каротиноид- связывающи х белков с помощью абсорбцион ной спектроскоп ии.	не уже, чем 350-700 нм Результаты исследовани я кинетики затухания флуоресцен ции не менее одного каротиноид- связывающе го белка.
1.6 Исследован ия	WGR-домен белка PARP-2 в

						<p>исследовани й (разработок) в целях получения результатов мирового уровня.</p>	<p>«Применени е синхротронн ых и нейтронных источников излучения для решения задач структурной биологии» биологическ ого ф-та МГУ содержания лекционных курсов и практически х занятий по кристаллизац ии белков, а также материалов для оценки знаний по курсам лекций и практически м занятиям. 3.2 Разработка документаци и для дополнитель ной профессион альной образовател ьной Программы (далее Программы) «Применени е синхротронн ых и нейтронных</p>	<p>практически х занятий. Документац ия для дополнитель ной профессион альной образовател ьной Программы объемом 88 часов.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

								источников излучения для решения задач структурной биологии» биологического факультета МГУ.			
2	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»	5008006211	ДОГОВОР №161-249 от 11.11.2021 г. на выполнение составной части исследовательской программы (проекта) по теме «Разработка методической базы для проведения исследований и подготовки кадров при решении структурных и динамических задач фундаментальной и прикладной биологии с использованием современных источников	с 11.11.2021 по 25.12.2023	образовательная организация высшего образования	1, 2, 3	1. Мероприятия по проведению синхротронных и нейтронных исследований (разработок), необходимых для решения принципиально новых фундаментальных и крупных прикладных задач;	1.1 Кристаллизация флавиносвязывающего белка из <i>Chloroflexus aggregans</i> и/или его варианта 1.2 Анализ кристаллизационных подходов к целевым белкам (комплексы S100 с интерлейкинами, димер рековерина, внутриклеточные домены толл-подобных рецепторов и белками из микобактерий). 1.3 Клонирование новых генно-инженерных конструкций	Экспериментальные образцы кристаллов флавиносвязывающего белка из <i>Chloroflexus aggregans</i> и/или его варианта размером не менее 10*10*100 мкм. Результаты анализа структур гомологии с целью предупреждения потенциальных проблем при кристаллизации. Генно-инженерные конструкции для целевых белков. Препараты целевых	21300	2396.37792

			рентгеновского излучения и нейтронов»					<p>для целевых белков (комплексы S100 с интерлейкинами, димер рековерина, внутриклеточные домены толл-подобных рецепторов и белками из микобактерий).</p> <p>1.4 Тестовые экспрессии целевых белков (комплексы S100 с интерлейкинами, димер рековерина, внутриклеточные домены толл-подобных рецепторов и белками из микобактерий). Оптимизация протоколов экспрессии и очистки целевых белков.</p> <p>1.5 Проведение компьютерного дизайна конструкций GPCR.</p> <p>1.6 Клонирование новых</p>	<p>белков в аналитических количествах. Результаты оптимизации протоколов экспрессии и очистки целевых белков. Карты конструкций GPCR. Генноинженерные конструкции ретинального белка. Результаты тестовой экспрессии и очистки ретинального белка. Условия оптимизации экспрессии и очистки ретинального белка. Образец нового флуоресцентного флавин-связывающего белка в количестве не менее 1 мг с чистотой не менее 80%</p>	
--	--	--	---------------------------------------	--	--	--	--	---	---	--

						<p>подготовке специалистов в области разработки, проектирования и строительства источников синхротронного и нейтронного излучения, а также научных кадров для проведения синхротронных и нейтронных исследований (разработок) в целях получения результатов мирового уровня.</p>	<p>для биофизической и функциональной характеристики белков.</p> <p>3.1 Разработка дисциплины (модуля) «Введение в методы синхротронных и нейтронных исследований биологических систем» для образовательной программы бакалавриата кафедры биофизики МФТИ.</p> <p>3.2 Разработка дисциплины (модуля) «Нейтронные и синхротронные методы современной структурной биологии» для образовательной программы магистратуры кафедры</p>	<p>функциональной характеристики белков.</p> <p>Программа дисциплины. Дидактические материалы дисциплины. Программа дисциплины. Дидактические материалы дисциплины.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								биофизики МФТИ.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--------------------	--	--	--

Приложения:

- 1. Информационно-аналитическая справка о реализации исследовательской программы (проекта) за отчетный период**
- 2. Отчетные документы по Плану-графику работ, выполненных в рамках реализации исследовательской программы (проекта), за отчетный период**

Руководитель организации (уполномоченное лицо)

Директор ФИЦ Биотехнологии РАН
(должность)

А.Н. Фёдоров
(фамилия, имя, отчество)