БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЯЗЫКОМ ФИЗИКИ

Рассказывает заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией биоэлектрохимии Института физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина Российской академии наук, к.ф.-м.н. Олег Вячеславович Батищев

Как ни удивительны электрические явления неорганической материи, они не идут ни в какое сравнение с теми, которые связаны с деятельностью нервной системы и жизненными процессами.

Майкл Фарадей

Большинство процессов, происходящих в живых организмах, имеет электрохимическую природу. Закручивание двойной спирали ДНК и связывание лигандов с рецепторами происходит благодаря электростатическому взаимодействию полярных групп, нервные импульсы передаются вследствие поляризации-деполяризации клеток, дыхание и обмен веществ осуществляются за счет окислительно-восстановительных реакций. Поскольку все эти явления связаны с переносом заряда, для наблюдения за их протеканием можно использовать методы электрохимии. По словам Ю.А.Чизмаджева, члена-корреспондента Российской академии наук, основателя лаборатории биоэлектрохимии Института физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина РАН: "Для биологии, медицины и биотехнологии электрохимия – это фундаментальная наука. Но чтобы ее представления и методы нашли широкое применение, электрохимики должны активнее идти навстречу запросам перечисленных наук, переходить к изучению модельных систем, максимально приближенных к реальным биологическим объектам" [1].

О том, какие проблемы сегодня решает лаборатория биоэлектрохимии Института физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина РАН, рассказывает ее руководитель, к.ф.-м.н. Олег Вячеславович Батищев.

Как в Институте физической химии и электрохимии возникло направление, связанное с биологией, и какие проблемы стоят перед лабораторией сегодня?

Институт электрохимии АН СССР был создан в 1957 году на базе отдела электрохимии Института физической химии по инициативе академика Александра Наумовича Фрумкина – автора основополагающих работ в современной электрохимии; основоположника электрохимической кинетики, одного из основателей современного учения об электрохимических процессах, соз-

DOI: 10.32757/2619-0923.2020.3-4.13.90.97

дателя советской электрохимической научной школы. В 1960-х годах Александр Наумович заинтересовался, как электрохимические процессы реализуются в живых системах, как проходят различные электрохимические реакции, к чему это приводит и что интересного мы можем отсюда получить. Он предложил группе людей, работающих в институте, развивать направление, которое впоследствии получило название биоэлектрохимии.

Примечательно, что биоэлектрохимией стали заниматься специалисты в области теоретической физики и теоретической электрохимии, обладающие фундаментальными знаниями о протекании электрохимических процессов и применяющие весь богатый арсенал физических и химических знаний, который у них имелся. Это отличает нашу лабораторию от тех лабораторий, в которых исследования шли от биологии, и электрохимические методы использовались в основном лишь для анализа интересующих их объектов.

К 1970-м годам лабораторией были получены первые результаты, которые касались создания модели липидного матрикса клеточных мембран – основы оболочки клеток, содержащей мембранные белки и ионные каналы, так или иначе отвечающие за ее жизнедеятельность. Ну а поскольку липидные молекулы обладают зарядом из-за наличия поляризуемых групп, вблизи которых скапливаются ионы, весь арсенал, который был накоплен в электрохимии для описания электродных реакций, строения плотных слоев ионов вблизи электродов, поверхностей и так далее, оказался здесь вполне применим и хорошо описывал явления, наблюдаемые в биологических системах, т.е. подходы фундаментальной электрохимии могли использоваться и для описания многих биохимических процессов. В 1977 году была организована лаборатория биоэлектрохимии, которую возглавил Юрий Александрович Чизмаджев. Под его руководством были проведены первые работы по изучению электропорации мембран, т.е. образования пор в бислойной мембране под воздействием импульсов электрического поля высокой напряженности [2]. Сегодня метод электропорации широко применяется в медицине для доставки лекарственных молекул, в онкологии, дерматологии, косметологии, в физиотерапевтических процедурах, а также биотехнологии. При этом его основа была заложена работами, которые велись в нашем институте. Затем научные интересы лаборатории сконцентрировались на исследовании методами электрохимии механизмов распространения нервных импульсов в зависимости от структуры нервного волокна, от видоизменений, которые сопровождают ряд патологических состояний, заболеваний. Следующим шагом стало изучение ионных каналов, которые отвечают за поляризацию мембран и возникновение на ней зарядов в процессе распространения импульса.

В какой-то момент стало очевидно, что очень многие явления в живых системах связаны именно с топологической перестройкой мембран, с изменением их формы. Например, в процессе распространения нервного импульса клетка размером несколько микрометров должна отделить маленькие везикулы с нейромедиатором. При этом клеточная мембрана определенным образом изгибается, формируя везикулу, которая должна уйти. Оказалось, что топологические перестройки мембран можно описывать с помощью знаний о механике жидких кристаллов: ведь липидный бислой, по сути, представляет собой жидкий кристалл. Законы, которые описывают упругость жидких кристаллов, хотя и с рядом модификаций и усложнений, работают и для биологических мембран. Поэтому активно стали развиваться исследования, касающиеся слияния, деления и разнообразных перестроек мембран.

После описания процессов на фундаментальном уровне на модельных системах мы стали приближаться к реальным объектам, добавлять в мембраны белковые молекулы и смотреть, как белок-липидные молекулярные машины осуществляют реакции, которые необходимы для распространения нервного импульса. Все это довольно непросто: система имеет очень много составных частей, которые должны работать четко и скоррелированно. Для того чтобы реакция произошла с нужной скоростью и эффективностью, с определенными затратами энергии, все элементы системы должны находиться в данный момент времени в определенной точке. И хотя функции отдельных частей мы более или менее понимаем, моделирование целого процесса оказалось чрезвычайно сложной задачей.

В этот момент наше внимание привлекли вирусы. В процессе эволюции вирусы отобрали минимально необходимое количество элементов, необходимых для успешного функционирования: проникновения в клетку, сборки новых частиц и выхода из инфицированной клетки. Арсенал белковых молекул, ответственных за все эти процессы, очень сильно редуцирован. Другими словами, вирус представляет собой очень упрощенную модель клетки: у него нет источников энергии, нет АТФ, нет комплекса для синтеза энергетических молекул. Соответственно, все очень просто и эффективно: в отличие от живой клетки, вирусы имеют всего один-два белка, которые ответственны за их проникновение внутрь клетки. Работа белков завязана на некоторые триггерные события: связался с рецептором – начал перестраиваться, за счет этого запустилось какое-то взаимодей-

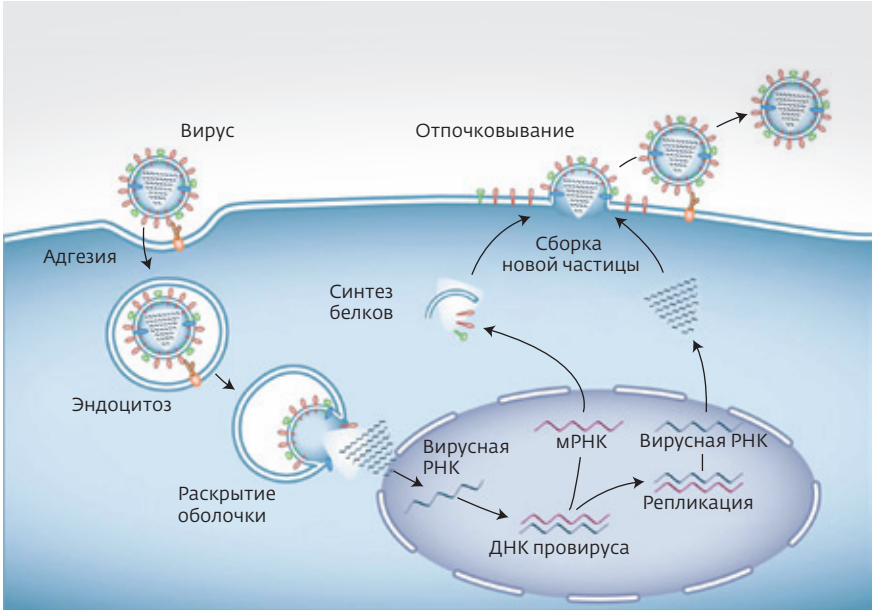


Рис.1. *Жизненный цикл вируса*

ствие вируса с клеткой; попал внутрь клетки – клетка начала его "переваривать", происходит закисление среды, что активирует белки слияния. Связывание белка слияния с рецептором клетки служит импульсом к объединению оболочки вируса с оболочкой клетки. После этого оболочка раскрывается, выходит вирусный геном. У вируса есть определенные белки, которые отвечают за воспроизводство и транспорт генома. А когда клетка уже произвела новые вирусные белки, они собираются на определенных органеллах и клеточных поверхностях и выходят из клетки (рис.1). Наши исследования плавно перетекли в сторону изучения процесса вирусного инфицирования, в первую очередь белков слияния. Белки слияния – это белки, которые находятся на поверхности вируса, те самые шипы, которые рисуют на поверхности коронавируса. Эти белки ответственны за связывание с рецепторами и за то, чтобы начать стягивание клеточных и вирусных мембран [3] .

Большая группа работ лаборатории связана с определением электрохимическими методами взаимодействия различных белков и макромолекул с мембранами и реакций, происходящих на них. Дело в том, что липидная клеточная мембрана по сути представляет собой электрический конденсатор: гидрофобный внутренний липидный слой работает как изолятор, а полярные группы располагаются снаружи и контактируют с водой. Поэтому если на мембране сорбируются заряженные молекулы, то внутри появляется электрическое поле, которое мы можем регистрировать. Таким образом мы можем изучать кинетику адсорбции, регистрировать химические реакции, приводящие к появлению заряда за счет окисления или восстановления каких-то групп. Мы можем смотреть, как на мембрану садятся лекарственные молекулы, полимеры или белки, которые вырабатываются в процессе жизнедеятельности организма.

В частности, у нас ведется достаточно большая работа, касающаяся поведения на мембране молекул фотосенсибилизаторов, т.е. веществ, генерирующих под действием света синглетный кислород [4]. Это чрезвычайно сильный окислитель, который разрушает все, до чего доходит. И в этом плане он достаточно перспективный агент для фотодинамической терапии рака, поскольку разрушает раковую опухоль. Проблема заключается в том, что при системном введении фотосенсибилизатор распространяется по всем клеткам, и его невозможно локализовать в опухоли. Поэтому фотодинамическую терапию применяют в основном для лечения рака кожи, когда опухоль находится на поверхности. Метод достаточно эффективен, однако обладает множеством побочных эффектов. Например, люди, которые прошли такую терапию, в течение полугода не должны появляться на ярком солнце. Молекула фотосенсибилизатора имеет в своем составе достаточно много гидрофобных групп, поэтому она прилипает к мембране, погружая часть групп в липидный слой. Существует много фундаментальных вопросов: как фотосенсибилизатор действует на здоровые клетки, проходит ли он сквозь клеточную мембрану, остается ли в клетках, взаимодействует ли еще с какими-то молекулами. И методы биоэлектрохимии позволяют хорошо наблюдать эти процессы, потому что любая окислительно-восстановительная реакция приводит к изменению заряда мембраны. При изменении зарядов меняется электрическая емкость, и мы это можем отслеживать. Мы можем сказать, где находится фотосенсибилизатор и насколько эффективно окисляет вокруг себя молекулы, а также сколько времени он работает. То, что надо, – это чтобы распад происходил достаточно быстро и минимально затрагивал здоровые клетки. Отвечая на все эти вопросы, мы строим модель процесса, производим отбор перспективных соединений и в кооперации с химиками и медиками подбираем наиболее оптимальные вещества.

Кроме того, много работ нашей лаборатории посвящено исследованию структуры мембран. Когда в орга-

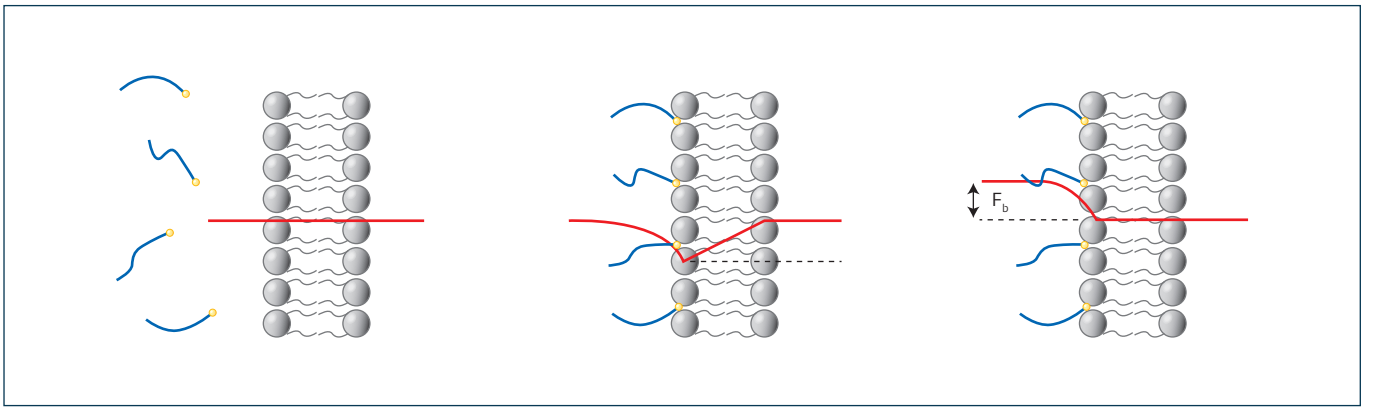


Рис.2. *Схематическое изображение сути метода компенсации внутримембранного поля: сорбция заряженных молекул на одной из сторон симметричной мембраны приводит к возникновению трансмембранного потенциала, который компенсируется внешним потенциалом F_b*

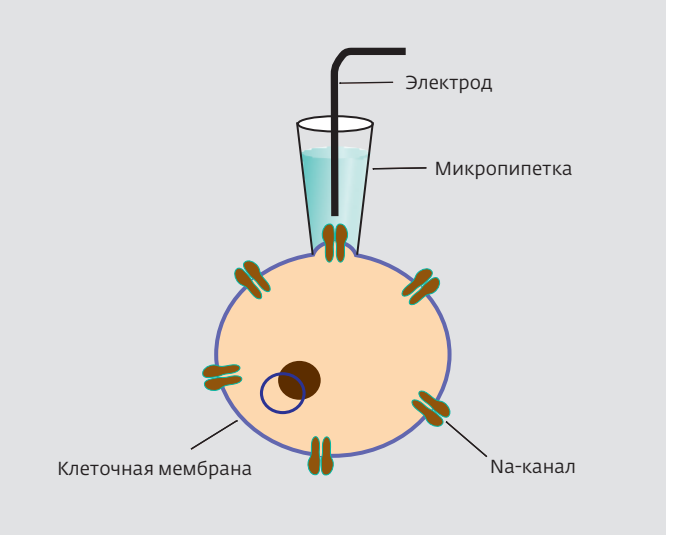
низме происходят какие-то температурные изменения, воспалительные реакции, гипоксия, то на поверхности клеток идут множественные реакции, из-за чего изменяется структура мембран и возникают домены. Формирование таких доменов сопряжено с развитием многих заболеваний. Домены могут возникать при воздействии тяжелых металлов, различных патогенов и токсинов, на их образование влияют раковые опухоли. Например, при исследовании сосудов методом МРТ в кровь вводят контрастные вещества, представляющие собой комплекс ионов гадолиния с некой органической молекулой. При этом у людей часто развиваются очень тяжелые заболевания почек и печени, причину которых долго не могли объяснить. Оказалось, что ионы гадолиния связывались с липидами, образуя домены, которые серьезно нарушают работу всех ионных каналов в клетках.

Для изучения процесса формирования доменов существуют два подхода. Первый включает методы высокого разрешения: оптические методы, атомно-силовую микроскопию, хорошо работает флуоресцентная микроскопия. Особенность доменов в том, что они более плотные и у них другое фазовое состояние, чем у остальной части мембраны. Соответственно, если мы пометим флуоресцентным красителем липидные молекулы, то многие из них в уплотненный домен просто не пойдут. Поэтому появление на изображении клетки во флуоресцентном микроскопе черных пятен говорит о том, что в этом месте сформировался домен. Мы можем наблюдать, что происходит с этими доменами, если мы на них каким-то образом воздействуем: измельчаются они или укрупняются. С другой стороны, поскольку домен представляет собой более конденсированную фазу, и она немножко толще основной мембраны, мы можем наблюдать это с помощью атомно-силового микроскопа. Во втором подходе мы полагаем, что образование доменов можно рассматривать как фазовый переход и применять для его описания весь арсенал теоретической физики, который связан с явлениями фазовых переходов. Теория фазовых переходов разрабатывалась еще в 40–50-е годы прошлого века, существует огромное количество наработок, которые можно применить для описания биологических систем.

Какие методы исследования вы используете?

Прежде всего, это электрохимические методы. Как я уже говорил, бислойная мембрана представляет собой конденсатор с непроводящим внутренним слоем толщиной около 5 нанометров. Если мы поставим с обеих сторон электроды, то увидим, что она заряжается. Мы используем метод компенсации внутримембранного поля, который был разработан в нашей лаборатории Валерием Сергеевичем Соколовым [5, 6] и основан на способности мембраны сжиматься в электрическом поле, уменьшая свою толщину и увеличивая электрическую емкость. При сорбции заряженных молекул аналита с одной из сторон мембраны возникает трансмембранный потенциал, который компенсируется внешним потенциалом, величина которого известна. А дальше работает система обратной связи. Мы знаем, какое мы приложили напряжение, чтобы убрать поле (рис.2).

Для получения модельных мембран в 60-х годах прошлого века был разработан следующий метод. Предположим, у вас есть стаканчик с тефлоновой перегородкой, и в этой перегородке сделано небольшое отверстие диаметром около 1 мм. На это отверстие наносят каплю раствора липидов в любом органическом растворителе и заливают водным раствором с обеих сторон. При этом



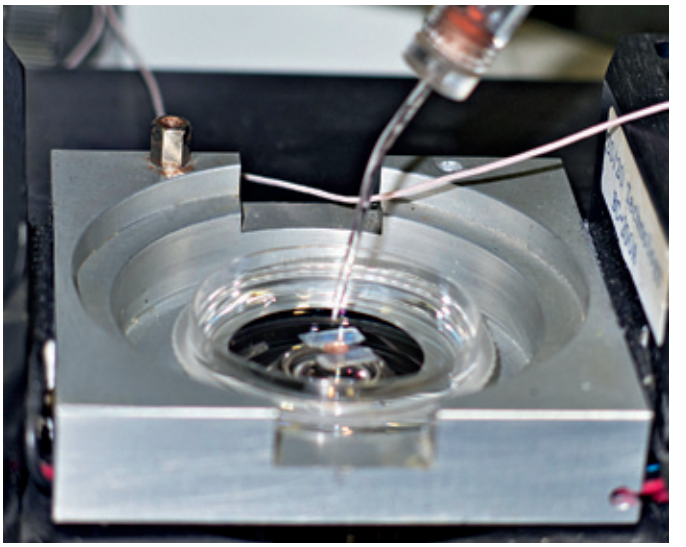


Рис.3. *Метод patch-clamp для изучения клеточных мембран*

возникает интересный эффект: в капле возникает давление, приводящее к тому, что избыток растворителя начинает убегать на края отверстия. При этом в середине пленка становится все тоньше и тоньше и, наконец, схлопывается до бислоя толщиной в 5 нанометров. Таким образом получается тончайшая мембрана на отверстии достаточно большой площади, и мы можем установить электроды с одной и другой стороны и начать исследование.

Мы запатентовали модифицированный метод, где в качестве перегородки используют покровное стекло, имеющее амфифобную поверхность, полученную путем обработки стекла 3,3,3,-трифторпропилтриметоксисиланом. Благодаря такой модификации бислойные мембраны обладают высоким контролируемым натяжением, высокой электрической емкостью и стабильностью [7].

Для того чтобы изучать реальные клетки, мы используем метод patch-clamp, который был разработан Нобелевскими лауреатами Эрвином Неэром (Erwin Neher) и Бертом Закманом (Bert Sakmann). Смысл метода заключается в следующем. Стеклянную пипетку вытягивают, чтобы диаметр выходного отверстия составлял 1–2 микрометра. Если поднести такую пипетку к клетке, то клетка очень плотно к ней приклеивается, изолируя фрагмент клеточной мембраны внутри стеклянного капилляра. Пипетку заполняют раствором электролита и помещают в нее хлорсеребряный электрод. Получается, что у нас на пипетке с электродом висит вся клетка. Мы ставим второй электрод в раствор и можем измерять все изменения, происходящие с клеткой (рис.3). Метод настолько чувствителен, что позволяет наблюдать поведение и химические превращения единичных молекул. Допустим, мы хотим посмотреть, как ионный канал проводит заряженные частицы, скажем, как натриевый канал проводит ионы натрия. С помощью пипетки мы присоединяемся к клетке в разных местах, прикладываем разность потенциалов и смотрим, есть ли ток. Если мы видим, что появляются какие-то ступеньки проводимости, то значит, мы попали в канал и можем его отдельно изучать. Сегодня с помощью такой техники мы можем изучать работу отдельного белкового канала! Метод patch-clamp чрезвычайно прецизионный. Электроды те же самые, растворы те же самые, но мы можем уже работать на живых клетках.

Кроме электрохимических, мы активно используем структурные методы исследования: рентгеновские методы, атомно-силовую микроскопию, а также оптическую и флуоресцентную микроскопию. Чтобы понимать машинерию клеточных процессов, надо знать структуру белков, особенности их взаимодействия в зависимости от условий, возможность формирования мембранных каналов и т.д. В частности, мы можем получить важную информацию о структуре компонентов вируса и о том, какие участки критичны для их работы, о процессе их самосборки, о том, как закисление среды передается внутрь вирусной частицы, какие перестройки при этом происходят в мембране и на что они влияют и т.д. Структурные и оптические методы применяются и для изучения процесса формирования доменов в клеточных мембранах.

Кроме того, мы строим физические модели процессов топологических перестроек. В частности, несмотря на необходимость внесения неких усложнений, которые учитывают механические свойства белковой оболочки

вируса и поверхностных белков, весь процесс описывается на языке физики жидких кристаллов, а также возникающими в системе силами и моментами. Если мы знаем механические свойства мембраны, мы можем рассчитать, какая энергия нужна для ее деформации, сколько белков должно сработать, один или несколько. Соответственно, мы можем сделать вывод о том, работают ли белки кооперативно, и начать искать лекарство, которое препятствует их объединению. Мы можем сказать, какая стадия лимитирует скорость процесса, т.е. требует наибольших энергетических затрат, и предложить способы, как можно остановить инфекцию, воздействуя на эту стадию.

Образование доменов мы можем рассматривать как фазовый переход и применять для его описания весь арсенал теоретической физики, который связан с явлениями фазовых переходов.

Вернемся к вирусам – это очень актуальная тема сегодня. С какими типами вирусов вы работаете и какие проблемы решаете?

Вирусная тематика развивается у нас довольно активно. Почему она актуальна именно в тех аспектах, как мы ее рассматриваем? Потому что, когда появляется новый вирус, мы достаточно длительное время не знаем, что с ним делать, поэтому должны искать общие механизмы. Все лекарства, которые сегодня используют для борьбы с коронавирусной инфекцией, были разработаны для борьбы с другими вирусами – это препараты от малярии, вируса Эбола, гриппа. То, что все они так или иначе работают, говорит об общих механизмах вирусного инфицирования, при всех различиях в структурах вирусов и клинических картинах заболеваний. И построение физических моделей этих механизмов позволяет прогнозировать, предсказывать, на какие элементы можно повлиять для того, чтобы вирусную инфекцию остановить. Общность элементов позволяет вести направленный поиск именно универсальных противовирусных препаратов. Конечно, это огромная фундаментальная работа, и результат может появиться через десятилетия. Но, на мой взгляд, это правильное направление, и мы пытаемся разобраться в этих механизмах. Мы смотрим, как самоорганизуются поверхностные белки вируса, как строится его оболочка, моделируем липидную оболочку вируса и мембрану клетки. С помощью атомно-силовой микроскопии на уровне отдельных молекул изучаем, как, в зависимости от условий – кислотности и солевого состава среды, наличия каких-то лекарственных молекул и т.д., происходит самоорганизация вирусных белков, как они "склеиваются" друг с другом, как они строят свою оболочку и что препятствует этому процессу. Флуоресцентная микроскопия позволяет косвенно судить о том, как работают белки слияния вируса: пометив мембраны определенными флуоресцентными красителями, мы можем визуализировать весь процесс их слияния. Структурными методами мы исследуем строение этих белков и влияние определенных мутаций на их конформацию. Соответственно, мы можем обнаружить слабые точки, воздействие на которые будет нарушать процесс инфицирования.

В основном мы работаем с вирусом гриппа – наиболее изученным из вирусов в настоящий момент. Но также ведутся исследования вируса болезни Ньюкасла, белков вируса иммунодефицита человека, а сейчас мы думаем поработать с белками коронавируса. Если мы знаем структуру вирусных белков, а они все известны, мы можем ее воссоздать в модельной системе и изучить, как именно каждый конкретный элемент работает, за что он отвечает и каким образом можно нарушить его работу.

Большинство патогенных вирусов относятся к так называемым оболочечным вирусам. Это значит, что вирусный геном спрятан в две оболочки: каркас из матриксных или капсидных белков и липидную мембрану, на которой находятся поверхностные белки. При попадании вируса в организм клетки иммунной системы – антитела – взаимодействуют с поверхностными белками. Большинство создаваемых вакцин и противовирусных препаратов так или иначе нацелены на поверхностные белки. Но именно эти белки наиболее подвержены мутациям, и поэтому препарат или вакцина могут быстро потерять свою эффективность. В то же время матриксные белки мало взаимодействуют с антителами иммунной системы: они всегда внутри вируса или клетки. Разрушение внутреннего каркаса происходит уже после инфицирования клетки, когда вирус хочет выпустить свой геном. Матриксные белки многофункциональны: они должны сохранять структуру вируса, разрушаться после попадания в клетку, а затем запустить производство дочернего вируса. И в то же время они практически не мутируют, потому что их никто не атакует. Поэтому поиск препаратов, которые воздействовали бы на каркас, – интересная и перспективная задача.

Как мы можем нарушить работу матриксного белка? Мы говорим о том, что вирус самоорганизуется, т.е. каждый матриксный белок должен провзаимодействовать с другими белками и собрать оболочку вируса. Это значит, что все белковые элементы должны состыковаться. Давайте предположим, что мы сделали такую молекулу, которая будет мешать этой состыковке (рис.4). Тогда вирус не сможет собраться. А матриксных белков очень много, гораздо больше, чем поверхностных белков. Перспектива довольно заманчива, белков много, они достаточно консервативны и действительно критичны

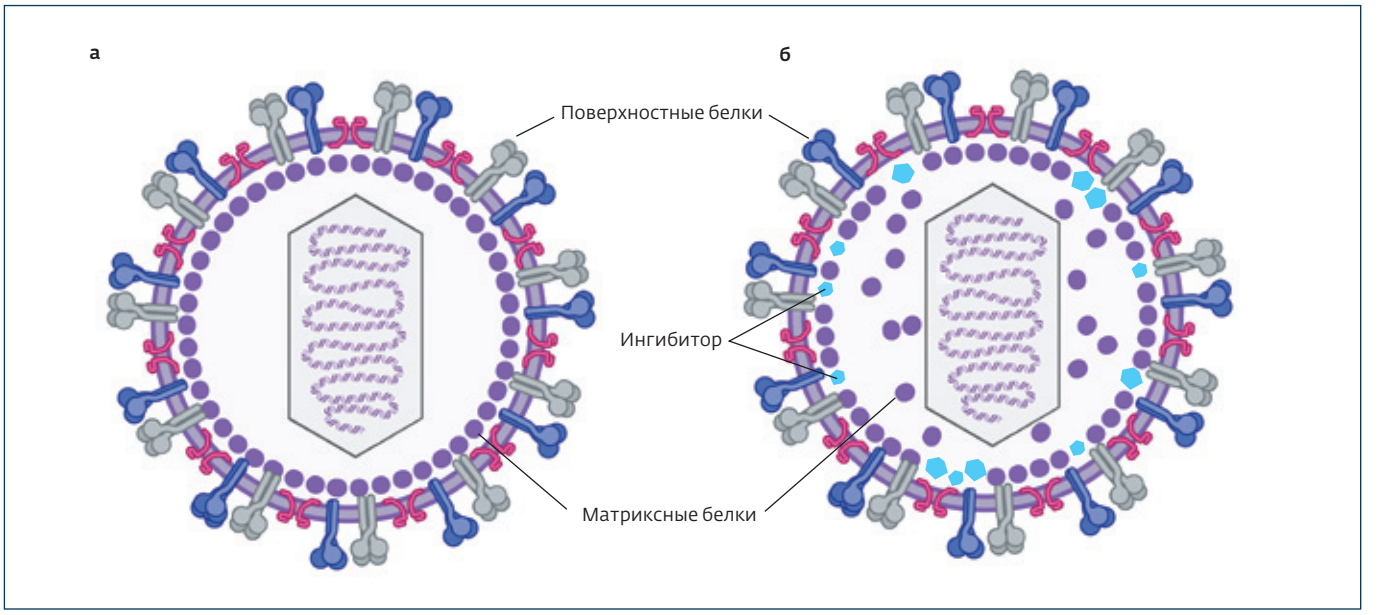


Рис.4. *Принцип действия противовирусных препаратов, нацеленных на матриксный белок М1 вируса гриппа: каркас, образованный матриксным белком (а), разрушается под действием ингибитора (б)*

для вируса. Уже показано, что если каким-то образом нарушить их синтез, то новые вирусные частицы собираются очень плохо или вообще не собираются [8, 9]. Для решения такой задачи важно понимание того, что влияет на взаимодействие матриксных белков. Почему они объединяются в одних случаях и не объединяются в других, каким образом они взаимодействуют с мембраной и т.д.? Используя доступные нам методы, мы можем смотреть, как происходит самоорганизация вирусов, делать выводы и, основываясь на этих выводах, что-то предлагать. Например, мы знаем, что у вируса гриппа каркас разрушается в кислой среде [10], т.е. изменение pH должно повлиять на кислотно-основную диссоциацию каких-то групп. Тогда мы будем искать, какие у нас есть группы, где они расположены, как можно их блокировать. Хотя пока не существует лекарственных препаратов, которые бы действовали на матриксные белки, в этом направлении существует большой потенциал для создания лекарства с долговременным противовирусным эффектом.

Находят ли ваши исследования какие-нибудь практические применения?

Конечно. Например, фотосенсибилизаторы используют на практике для лечения рака кожи. Биофизические исследования воздействия поликатионов металлов на мембраны, проведенные не только в нашей лаборатории, но и в других лабораториях мира, позволили объяснить причины возникновения осложнений при неоправданно частом проведении магнитно-резонансной томографии. Как я уже упоминал, при исследовании сосудов методом МРТ в кровь вводят контрастные вещества – ионы гадолиния в комплексе с органической молекулой. При разрушении этих комплексов и высвобождении ионов гадолиния образуются домены, которые серьезно нарушают работу всех ионных каналов и вызывают заболевания почек и печени. Поэтому сейчас идет разработка контрастных веществ, удерживающих ионы гадолиния более эффективно.

Вместе с НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского мы провели ряд работ по применению электрохимических методов для диагностики пациентов с тяжелыми комбинированными травмами. Оказывается, патологические процессы, вызванные травмой, приводят к усиленному и нерегулируемому образованию свободных радикалов и, как следствие, развитию окислительного стресса, при этом идет большой выброс антиоксидантов. И по тому, как падает их концентрация, можно судить о том, развивается ли воспаление или идет на спад. Любая окислительно-восстановительная реакция сопровождается переносом заряда, который можно регистрировать электрохимическими методами, например, циклической вольтамперометрией [11]. Этот метод уже применяют на практике в институте Склифосовского не только для мониторинга процесса выздоровления после перенесенных травм, но и для оценки приживаемости трансплантированных органов.

В целом же любые наши исследования имеют практическое приложение. Даже чисто теоретические работы нужны для того, чтобы предсказывать поведение систем. Ведь изначально у нас есть просто набор неких эмпири-

ческих знаний: мы не представляем, что реально происходит. Но из результатов экспериментов мы можем высказывать гипотезы, а на основании гипотез строить некую теорию. Теория уже должна иметь предсказательную силу. Она должна говорить: если мы поменяем вот это и вот это – должно быть так. И дальше мы экспериментально проверяем: если наши предсказания подтвердились – значит, мы правы. Если нет – мы думаем дальше.

Спасибо за интересный рассказ.

С О.В.Батищевым беседовала Н.И.Василевич.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Чизмаджев Ю.А.** Биоэлектрохимия: из прошлого в будущее // Статьи Соросовского Образовательного журнала в текстовом формате. Биология. 2000. http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/953.html.
2. **Чизмаджев Ю.А.** Перенос нуклеиновых кислот в ткани и клетки / / Соросовский образовательный журнал. 2004. Т. 8. № 2. С. 24–29.
3. **Akimov S.A.**, **Molotkovsky R.J.**, **Kuzmin P.I.**, **Galimzyanov T.R.**, **Batishchev O.V.** Continuum Models of Membrane Fusion: Evolution of the TheoryInt. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 3875. DOI:10.3390/ijms21113875.
4. **Sokolov V.S.**, **Batishchev O.V.**, **Akimov S.A.** et al. Residence time of singlet oxygen in membranes. Sci Rep. 2018. V. 8. P. 14000. DOI: org/10.1038/s41598-018-31901-9.
5. **Соколов В.С.** Локальное разделение зарядов в мембране при адсорбции и ионном транспорте : Дис. ... доктора физико-математических наук: 03.01.02. М., 2012. 48 с.
6. **Песечник В.И.**, **Соколов В.С.** Использование метода компенсации внутримембранного поля для оценки глубины погружения в мембрану электрохромных стириловых красителей // Биологические мембраны. 2003. Т. 20. С. 433–442.
7. **Батищев О.В.**, **Инденбом А.В.** Способ получения бислойных липидных мембран (блм) // RU(11) 2 431 202(13) C1 2010.
8. **Gc J.B.**, **Pokhrel R.**, **Bhattarai N.**, **Johnson K.A.**, **Gerstman B.S.**, **Stahelin R.V.**, **Chapagain P.P.** Graphene-VP 40 interactions and potential disruption of the Ebola virus matrix filaments // Biochemical Biophysics Research Communication. 2017. V. 493. No. 1. P. 176–181.
9. **Mosier P.D.**, **Chiang M.J.**, **Lin Z.**, **Gao Y.**, **Althufairi B.**, **Zhou Q.**, **Desai U.R.** Broad spectrum antiInfluenza agents by inhibiting self-association of matrix protein 1 // Scientific Reports. 2019. V. 6. P. 32340.
10. **Kordyukova L.V.**, **Shtykova E.V.**, **Baratova L.A.**, **Svergun D.I.**, **Batishchev O.V.** Matrix proteins protein of enveloped viruses: a case study of Influenza A virus M1 // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2019. V. 37. No. 3.P. 671–690. DOI: org/10.1080/07391102.2018.1436089
11. **Tsivadze A.Yu.**, **Petrikov S.S.**, **Goroncharovskaya I.V.**, **Evseev A.K.**, **Shabanov A.K.**, **Batishchev O.V.**, **Andreev V.N.**, **Goldin M.M.** Voltammetric analysis in blood serum in patients with severe combined trauma // Doklady Physical Chemistry. 2019. V. 486. Part 1. P. 67–69. DOI: 10.1134/S0012501619050014.

РЕКЛАМА

11-й Международный Фрумкинский симпозиум по электрохимии,
посвященный 125-летней годовщине со дня рождения А.Н.Фрумкина

18–21 октября 2021 года, Москва, Россия

ОРГАНИЗАТОРЫ: Отделение химии и материаловедения РАН, Министерство науки и высшего образования РФ, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, редакционная коллегия Russian Journal of Electrochemistry.

СЕКЦИИ
Фундаментальные аспекты электрохимии
Электрохимия материалов
Электрохимическое преобразование и накопление энергии
Биоэлектрохимия и биомедицинские приложения электрохимии
Электроанализ
Электрохимия ионно-проводящих сред
Электрохимические методы в ядерной химии: проблемы и решения
Электрохимическая коррозия и защита металлов
Студенческая секция

ЯЗЫК СИМПОЗИУМА: английский

Подробная информация на сайте: **www.frumkinsymp.ru**