

Тип работы – студенческая работа

Направления конкурса – 21 Медико-биологические науки

Название: Развитие новых подходов к выявлению мишеней и механизмов лекарственного воздействия на основе методов ультракороткой химической протеомики

Авторы: Федоров Иван Игоревич

2-й курса магистратуры Московского физико-технического института (Национальный университет), стажер-исследователь Института энергетических проблем химической физики им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН

Аннотация:

Одной из актуальных проблем современных медико-биологических исследований является разработка новых, включая персонализированные, химиотерапевтических подходов к лечению социально-значимых заболеваний человека. В рамках решения этой проблемы, в последние годы активно развиваются методы химической протеомики, которые решают задачу выявления внутриклеточных механизмов действия разрабатываемых химиотерапевтических препаратов на белковом уровне. В общем случае, такие препараты являются низкомолекулярными органическими соединениями, которые могут взаимодействовать с белками клеток и влиять на их функциональные свойства, что приводит к значительным изменениям жизнедеятельности клеток и, соответственно, всего организма. Разнообразие лекарственных соединений и их вариаций взаимодействия с протеомом делает решение этих задач катастрофически сложным в рамках существующих времязатратных технологий протеомного анализа. В этой связи, особую роль приобретает развитие принципиально новых ультракоротких подходов в химической протеомике.

В цикле работ, в которых соискатель принимал основное участие, был реализован новый подход к поиску мишеней лекарственного воздействия в клеточных протеомах, объединяющий в себе методы температурного протеомного профилирования (ТПП) и ультракороткого полнопротеомного анализа, основанного на прямой масс-спектрометрической идентификации белков. В то время как метод ТПП позволяет уникально выявлять мишени лекарственного воздействия на уровне всех идентифицируемых белков клеточных протеомов, он требует проведения сотен полнопротеомных анализов для каждого исследуемого лекарственного препарата и типа клеток. В свою очередь, новый метод ультракороткой протеомики, развиваемый в последние годы в лаборатории соискателя (DirectMS1) дает возможность ускорения полнопротеомного анализа более чем на порядок по сравнению с существующими хроматомасс-спектрометрическими технологиями, и позволяет осуществлять до нескольких сотен таких анализов сутки.

В цикле представленных на конкурс работ, была разработана концепция ультракороткого хроматомасс-спектрометрического анализа в химической протеомике (Fedorov et al., Biochemistry (Moscow) 2022, 2024), развит новый формализм анализа данных температурного протеомного профилирования для выявления мишеней лекарственного воздействия, позволяющий повысить точность и чувствительность такого анализа (Fedorov et al., Analytical Chemistry 2025), а также завершено тестирование предложенных методов и подходов на примере взаимодействия известных онкопрепаратов с клеточными линиями рака (Fedorov et al., Analytical and Bioanalytical Chemistry 2024).

В последних работах в цикле работ соискателя, развитые и протестированные методы ультракороткой химической протеомики были использованы в практике разработки лекарственных соединений нового поколения для лечения рака. Были завершены исследования по выявлению механизма действия экспериментальных онкопрепаратов двойного действия, основанных на комплексах металл-органических соединений с биологически активными лигандами, в качестве которых используются соединения с известным противоопухолевым действием. В частности, были выявлены мишени и подтвержден двойной механизм действия комплекса цисплатина, на основе платины Pt(IV) с препаратом лонидамин в качестве таких лигандов (Imaikina et al., ACS Pharmacology and Translational Science 2025, подано в печать).

Публикации конкурсанта по теме:

Конференции:

1. устный доклад - И. И. Федоров, Ю. А. Бубис, Д. Д. Емекеева, Е. М. Казакова, М. В. Иванов, И. А. Тарасова, М. В. Горшков
Фенотипический отклик раковых клеток A2780 на лекарственное воздействие топотекана с использованием ультракороткого масс-спектрометрического анализа, 65-я Всероссийская научная конференция МФТИ в честь 115-летия Л.Д. Ландау, 03 - 08 апреля 2023, Москва, РФ, (<https://conf.mipt.ru/page/conference-materials>)
2. стендовый доклад - Иван Федоров, Юлия Бубис, Дарья Емекеева, Елизавета Казакова, Марк Иванов, Ирина Тарасова, Михаил Горшков
«Идентификация внутриклеточных процессов, регулируемых лекарственным воздействием в данных ультракороткого температурного полнопротеомного профилирования», 11-я Московская международная конференция по компьютерной молекулярной биологии (MCCMB 23), 3 - 6 августа 2021, Сколтех, Москва, РФ, (<https://www.mccmb.info/>)
3. стендовый доклад - Федоров И.И., Бубис Ю.А., Казакова Е.М., Иванов М.В., Горшков М.В. Идентификация внутриклеточных процессов, регулируемых лекарственным воздействием в данных ультракороткого температурного полнопротеомного профилирования, X Всероссийская конференция с

международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы», 30 октября - 03 ноября 2023, Москва, РФ, (http://vmso.ru/2023/04/19/xi_congress/)

4. устный доклад - Федоров И.И., Емекеева Д.Д., Казакова Е.М., Имайкина Е.А., Бубис Ю.А., Иванов М.В., Тарасова И.А., Горшков М.В. «Ультрабыстрая протеомика для нахождения мишеней лекарственных препаратов», XXXVI симпозиум «Современная химическая физика», г. Туапсе, РФ, 16-26 сентября 2024 (<http://www.chemicalphysics.ru/>)

Статьи:

1. Fedorov I.I., Lineva V.I., Tarasova I.A., Gorshkov M.V., Mass Spectrometry-Based Chemical Proteomics for Drug Target Discoveries, *Biochemistry (Moscow)*, 87 (9), 983–994 (2022), doi: 10.1134/S0006297922090103, Q2.
2. Fedorov, I.I., Protasov, S.A., Tarasova, I.A., Gorshkov, M.V., Ultrafast Proteomics, *Biochemistry (Moscow)*, 89(8), 1349-1361 (2024), doi: 10.1134/S0006297924080017, Q2.
3. Fedorov, I.I., Bubis, J.A., Kazakova, E.M., Lobas, A.A., Ivanov, M.V., Emekeeva, D.D., Tarasova, I.A., Nazarov, A.A., Gorshkov, M.V., On the Utility of Ultrafast MS1-Only Proteomics in Drug Target Discovery Studies Based on Thermal Proteome Profiling Method, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 416(18), 4083-4089 (2024), doi: 10.1007/s00216-024-05330-9, Q1
4. Fedorov I.I., Ivanov M.V., Gorshkov M.V., Effect of Drug-to-Protein Reaction Kinetics on the Results of Thermal Proteome Profiling. *Analytical Chemistry*, 97(1), 22-26 (2025), doi: 10.1021/acs.analchem.4c04313, Q1.
5. Imaikina E.A. , Fedorov I.I. , Emekeeva D.D., Kazakova E. M. , Garibova L. A. , Ivanov M. V., Shutkov I. A. , Nazarov A. A., Gorshkov M. V. , Tarasova I. A. .Study on the mechanism of action of the Pt(IV) complex with lonidamine ligands by ultrafast chemical proteomics *ACS Pharmacology and Translational Science*, Q1, submitted, doi: 10.1101/2024.12.02.626306