

ОБОСОБЛЕННОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе
Руководитель подразделения к.ф.-м.н., к.т.н. Горшков М.В.

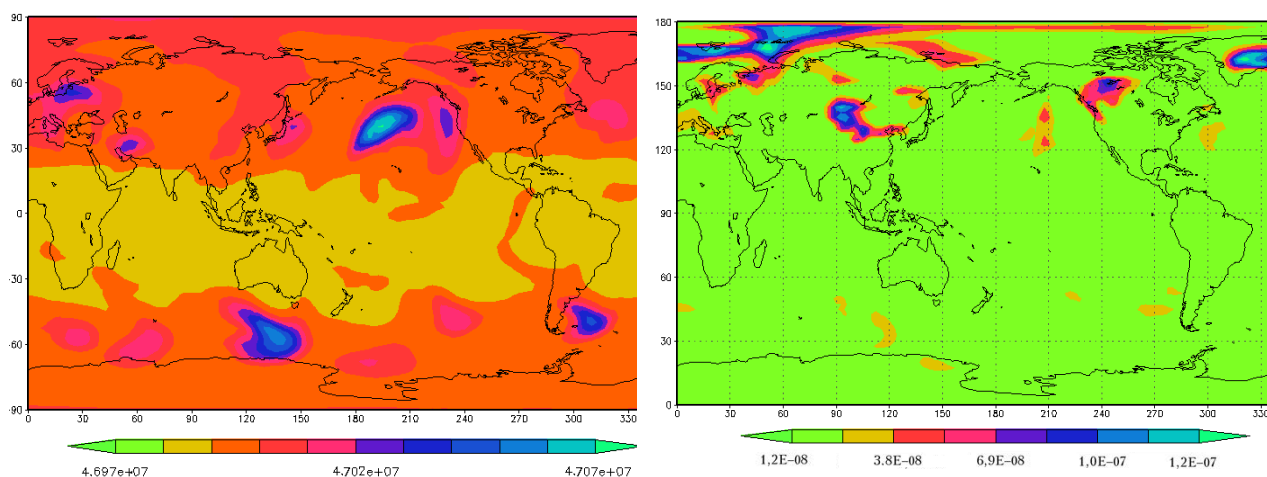
1. Математическое моделирование процессов в энергетике и экологии

В 2016-2021 гг. сотрудниками лабораторий гетерогенных химических реакций в атмосфере (зав. лаб., д.х.н. Ермаков А.Н.) и химической физики энергоаккумулирующих гетерогенных систем (зав. лаб., к.ф.м.н. Ларичев М.Н.) была построена модель сгорания нановзвесей частиц алюминия в водяном паре. Созданная модель включает процессы формирования частиц *к*-фазы (нуклеация, конденсационный рост и коагуляция), а также химические процессы в газовой фазе и на поверхности частиц металла и *к*-фазы. В рамках модели удалось проследить за влиянием на динамику сгорания и спектр частиц *к*-фазы различных газофазных и гетерофазных реакций. Результаты работ были опубликованы в журнале *Combustion and Flame* Международного института горения (Storozhev, V.B., Yermakov, A.N. *Combustion and Flame*, 2017, 162, С. 4129; Storozhev, V.B., Yermakov, A.N. *Combustion and Flame*, 2019, 200, С. 82–84).

Моделирование термических превращений биомассы и др. процессов методами квантовой химии в 2016-2021 гг. привело в работах ведущего научного сотрудника ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН Поскребышева Г.А. к разработке методики точного определения стандартных энтальпий образования химических соединений в газовой фазе ($\Delta_f H_{298.15}^0(X_{(г)})$). Она базируется на определении и устранении систематических ошибок квантово-механических расчётов, а также на согласовании величин, рассчитанных в рамках различных приближений. Высокая точность расчётов позволяет их использовать при изучения механизмов сложных химических процессов (Poskrebyshv G.A. *Comp. and Theor.*

Chem. 1105, 77-88 (2017); Poskrebyshev G.A. Comp. and Theor. Chem., 1130, 24-32 (2018); Poskrebyshev G.A. Comp. and Theor. Chem. 1169 (2019), 112625).

Совместно с ИВМ РАН сотрудниками ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН под руководством главного научного сотрудника, д.х.н. Ермакова А.Н. разработана модель глобального переноса и эволюции многокомпонентных газовых и аэрозольных примесей в тропосфере и нижней стратосфере. Это процессы нуклеации, конденсационного роста и коагуляции частиц, а также химические и фотохимические превращений в газовой фазе и на поверхности/ в объеме аэрозольных частиц, в том числе в экстремальные периоды (лесные и торфяные пожары). Созданная модель позволяет в деталях воспроизводить в глобальном и региональном масштабах поля концентраций газовых и аэрозольных примесей, сопоставляя их с данными спутниковых, самолетных и зондовых измерений и др.



На рисунке слева показаны рассчитанные поля счетной концентрации (см^{-3} , Рис. 1, левый) первой моды частиц слоя Юнге (8 нм), а также, справа, содержания в них растворенной азотной кислоты ($\mu\text{кг}/\text{м}^3$) на высоте 10.4 км в зимнее время (Алоян А.Е., Арутюнян В.О., Ермаков А.Н. Оптика атмосферы и океана, 2018, Т 31, № 2, С. 136-142; Алоян А.Е., Арутюнян В.О., Ермаков А.Н. Метеорология и гидрология, 2019, №5, с. 5-13).

2. Новые методы ультракороткого анализа клеточных протеомов

В цикле работ 2016-2021 г.г. сотрудниками лаборатории физико-химических методов анализа структуры веществ под руководством руководителя Института Горшкова М.В. были предложены и развиты новые методы ультракороткого протеомного анализа. В частности была развита концепция сверхбыстрой масс-спектрометрии белков на основе nX-ICR технологии, впервые предложенной для использования в масс-спектрометрии ионного циклотронного резонанса (ИЦР) сотрудниками Института под руководством члена-корреспондента РАН, проф. Е.Н. Николаева в середине 80-х годов. В сотрудничестве с коллегами из Тихоокеанской северо-западной национальной лаборатории США технология была реализована в виде высокоскоростной ионной ловушки 4X-ICR со статической гармонизацией электрических полей (Рис.1 слева), которая позволила получать масс-спектры целых белков, включая белки, характеризующиеся крайне высокой степенью гетерогенности (антитела IgG) в миллисекундном диапазоне с полным разделением изотопных кластеров по ^{13}C . Примеры полученных результатов представлены на Рис.1. ((Nagornov, et al., Anal. Chem. 2014, doi: 10.1021/ac501579h; Shaw, et al., Anal. Chem. 2018, doi: 10.1021/acs.analchem.7b04606). Одновременно, был предложен новый метод прямого масс-спектрометрического анализа клеточных протеомов DirectMS1 (Ivanov, et. al. J. Prot. Res. 2017 doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00365), который позволяет использовать ультракороткие времена разделения протеолитических смесей (Рис.2). В кооперации с коллегами из Университета Южной Дании, метод был реализован на коммерческих масс-спектрометрах высокого разрешения (Ivanov, et al., Anal. Chem. 2020, doi: 10.1021/acs.analchem.9b05095) и усовершенствован в 2020 г. за счет использования алгоритмов машинного обучения, что позволило

достичь глубины в 2000 белков клеточного протеома за 5 минут анализа (Ivanov, et. al., J. Prot. Res. 2021, doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00863). В то время, как новые методы высокопроизводительного анализа клеточных протеомов позволяют набирать значительные объемы экспериментальных данных, существенно возрастает цена потери клинически важной информации и времени анализа больших наборов клинических образцов в результате ошибок в настройках масс-спектрометров или их неисправностей. В 2017 г. аспирантом МФТИ, младшим научным сотрудником лаборатории физико-химических методов анализа структуры веществ Соловьевой Е.М. был предложен и реализован новый метод оценки качества экспериментальных данных (Solovyeva, et al., Int. J. Mass Spectrom. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2017.09.008>; Solovyeva, et al., J. Anal. Chem. 2019, doi: 10.1134/S1061934819140119), позволяющий независимо определять правильность работы прибора или настроек его параметров при протеомном анализе (Рис.3). Разработка метода была отмечена премиями Всероссийского масс-спектрометрического общества (Москва, октябрь 2017 г.), Европейской ассоциацией протеомных обществ EuPA (Берлин, апрель 2018 г.).

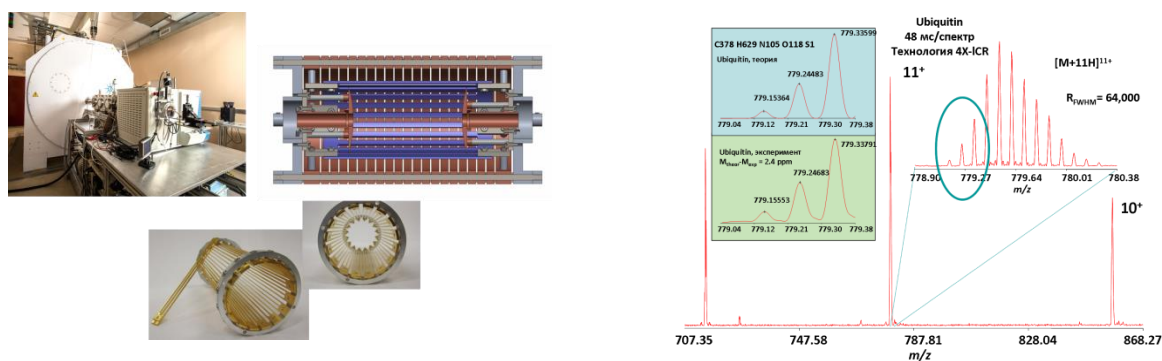


Рис.1. Тестирование технологии 4X-ICR на масс-спектрометре ИЦР с магнитным полем 21 Тесла (фото слева), разработанном в Тихоокеанской северо-западной национальной лаборатории США.

Масс-спектр белка Ubiquitin с молекулярной массой 8400 Да, представленный на правом рисунке, был получен за 48 мс.

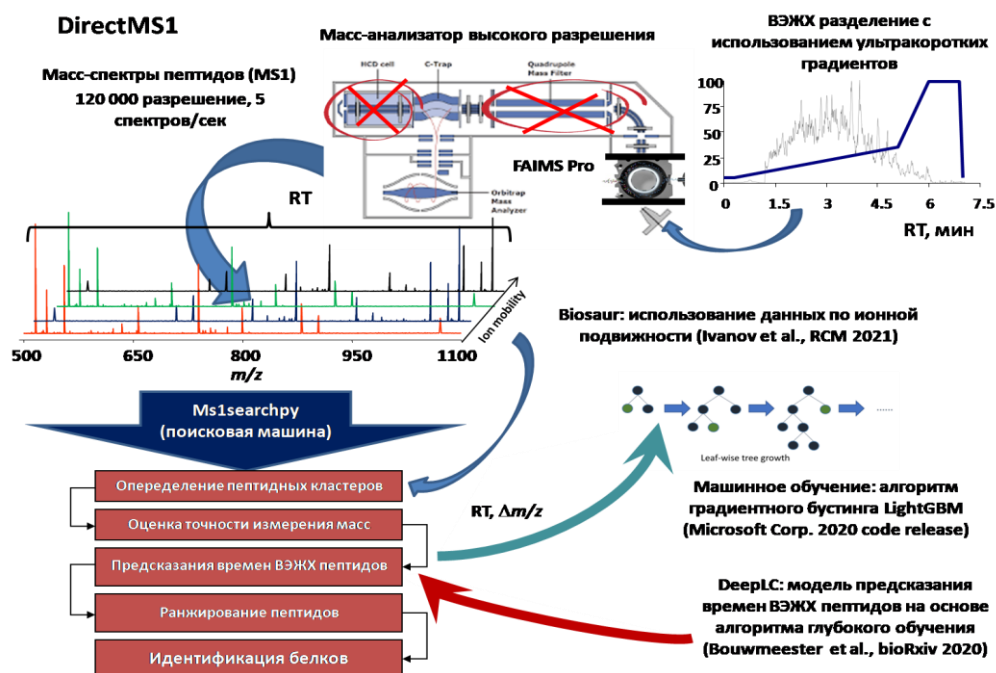


Рис.2. Метод прямой масс-спектрометрической идентификации белков DirectMS1 для анализа клеточных протеомов с использованием ультракоротких градиентов.

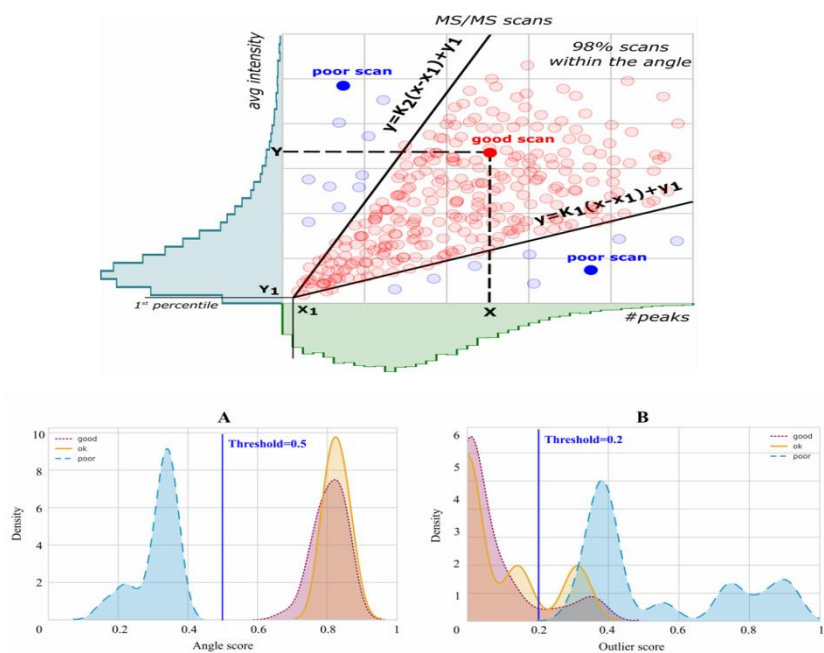


Рис. 3. Основные положения метода оценки качества протеомных

viQC. В основе метода – автоматизированный анализ масс-спектров фрагментации пептидов MS/MS и построение карты качества данных в двухмерном пространстве предложенных MS/MS метрик. Эффективность метода была продемонстрирована на примере на аннотированных протеомных данных микроорганизма *Shewanellaoneidensis* (A) и показана его преимущество по сравнению с используемым в настоящее время аналогом (B).

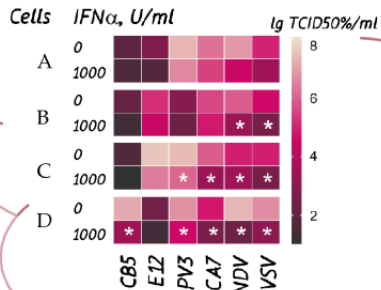
3. Молекулярные маркеры противовирусной защиты злокачественных клеток.

В настоящий момент в качестве перспективного подхода к лечению рака рассматривается терапия онколитическими вирусами. Результаты экспериментальной терапии демонстрируют способность онколитических вирусов стимулировать собственный иммунитет и уничтожать злокачественные клетки, не повреждая при этом здоровые. Имеются примеры стойких ремиссий среди пациентов, а ряд препаратов одобрен к применению или проходят последние стадии клинических испытаний. Однако у данного направления противоопухолевой терапии имеется ряд нерешенных задач, среди которых в первую очередь отмечают низкую эффективность препаратов. Одним из ключевых факторов, влияющих на результаты терапии, являются интерферон-зависимые противовирусные механизмы, которые функционируют в опухолевых клетках. В цикле работ сотрудников ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе под руководством в.н.с. Тарасовой И.А. в сотрудничестве с коллегами из Института молекулярной биологии РАН им. В.А. Энгельгарда под руководством член-корреспондента РАН, проф. Чумакова П.М. были выполнены масштабные исследования по оценке вклада интерферон-регулируемых противовирусных механизмов в резистентность

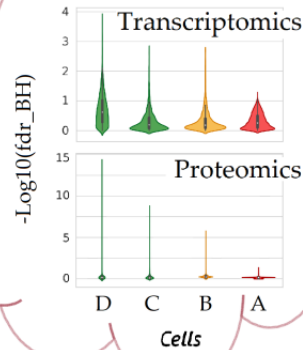
глиобластом к онколитическим вирусам. Способность злокачественных клеток отвечать на стимуляцию интерферонами была охарактеризована на уровнях мРНК и белков. Анализ показал, что в клетках глиобластомы активно экспрессируются интерферон-зависимые гены и продуцируются противовирусные белки, также как это происходит в нормальных клетках. При этом наблюдается консервативный молекулярный портрет, по которому можно однозначно сказать, сохранен или нарушен в злокачественных клетках интерфероновый механизм защиты от вируса. Выполненный комплекс исследований также представил доказательства сложной взаимосвязи между интерферон-регулируемыми генами и другими механизмами, влияющими на чувствительность опухолевых клеток к вирусам, например, механизмами проникновения вирусов в клетку. Полученные результаты важны для оценки онколитического потенциала вирусов и их способности преодолевать интерферон-индуцированную резистентность опухолевых клеток. Результаты исследований были опубликованы в изданиях онкологической и протеомной направленности (Tarasova, et al., *Oncotarget* 2018, doi: 10.18632/oncotarget.22751; Tarasova, et al., *J. Proteomics* 2019, doi: 10.1016/j.jprot.2018.05.010; Lipatova, et al., *Cancers (Basel)*, submitted).

Rank IFN-dependent antiviral mechanisms in tumor cells

Virus TITRATION



OMICS



Monitoring oncolytic potential of viruses

Рис.1. Количественное профилирование мРНК и белков совместно с измерением чувствительности клеток к вирусам на основе титрования характеризуют функциональность интерфероновых механизмов, позволяют ранжировать клетки глиобластомы по способности вырабатывать устойчивость к вирусу и отвечают на вопрос, почему глиобластомы могут приобретать повышенную устойчивость к онколитическим вирусам в присутствии интерферонов.

Текст к.ф.-м.н., к.т.н. Горшков М.В.