

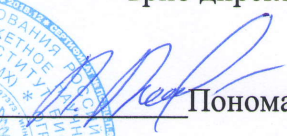
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ БИМЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ
им. В.Н. ОРЕХОВИЧА» (ИБМХ)

Утверждено
на заседании Ученого Совета ИБМХ
Протокол № 3

от « 25 » июня 2020 г.

УТВЕРЖДАЮ
врио директора ИБМХ




Пономаренко Е.А.

ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ
Уникальной научной установки
«КОМПЛЕКС «АВОГАДРО» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ В НИЗКИХ И
СВЕРХНИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ
СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МИШЕНЕЙ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВ» (УНУ «Авогадро»)
на период с 2020 по 2025 годы

Разработано:

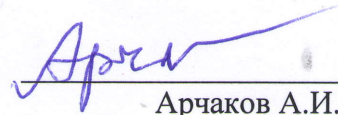
руководитель работ на оборудовании
УНУ «Авогадро»,
в.н.с. лаборатории нанобиотехнологии
исполняющий обязанности заместителя
директора по научной работе, д.б.н.



Плешакова Т.О.

Согласовано:

научный руководитель ИБМХ,
академик РАН



Арчаков А.И.

Москва, 2020 г

1. Общая информация

- 1.1. Уникальная научная установка «Комплекс «Авогадро» для определения белков в низких и сверхнизких концентрациях с целью выявления биомаркеров социально-значимых заболеваний и мишеней для действия лекарств» (далее – УНУ «Авогадро») является комплексом научного оборудования, не имеющего аналогов в Российской Федерации, функционирующий как единое целое и созданная для проведения поисковых фундаментальных исследований, в целях получения данных о биосистемах на уровне единичных биомолекул.
- 1.2. УНУ «Авогадро» создана для решения следующих задач:
- 1) Создание фундаментального научного задела для исследования протеома человека, участие и организация консорциумов, в том числе международных, включая проект «Протеом человека» 2011-2022 гг.;
 - 2) Создание биоаналитических методов для диагностики заболеваний;
 - 3) Поиск постгеномных биомаркеров и развитие высокопроизводительных тест-систем для персонализированной медицины и цифрового здоровьесбережения;
 - 4) Создание протеомно-метаболического профиля здорового человека;
 - 5) Создание моделей для исследования молекулярных механизмов патогенеза;
 - 6) Исследование фармакологических мишеней, биологически активных соединений и систем их доставки в организм человека.
- 1.3. УНУ «Авогадро» создана на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», лаборатория нанобиотехнологии.
- 1.4. Местонахождение УНУ «Авогадро»: 119121 Россия, Москва, ул. Погодинская д.10, ИБМХ.
- 1.5. Цель Программы развития УНУ «Авогадро» – формализация планов по осуществлению научной и административной работы ИБМХ для эффективного проведения биомедицинских исследований на базе УНУ «Авогадро».
- 1.6. Основные направления развития УНУ «Авогадро» в 2020-2025 гг.:
- развитие методов исследования биосистем на уровне единичных биомолекул;
 - совершенствование приборной базы;
 - создание и развитие методической базы для реализации исследований на оборудовании УНУ;
 - развитие кадрового потенциала;
 - развитие российского и международного сотрудничества с целью проведения совместных междисциплинарных исследований.

2. План мероприятий на 2020-2025 гг.

Программой развития предусмотрено выполнение следующих мероприятий:

2.1 Формирование инфраструктурной базы УНУ, включающее мероприятия по интеграции в комплекс следующего оборудования (2020-2022 гг.):

- система ионизации для масс-спектрометрического анализа биомолекул на поверхности (2020 г);
- система высокоточного нанесения жидкости в заданные зоны чипов для молекулярных детекторов – атомно-силового микроскопа и нанопроводного детектора (2020 г);
- высокопроизводительная система секвенирования на основе нанопорового детектора (2021 г);
- комбинированная система оптического пинцета и атомно-силового микроскопа (2021 г);
- нанопроводный детектор, сопряженный с микрофлюидной системой подачи образцов (2022 г).

2.2 Создание и развитие методической базы для реализации исследований на оборудовании УНУ, включающие разработку и освоение следующих методик и программных продуктов:

- методики эффективного неспецифического концентрирования биомолекул на поверхности чипов к атомно-силовому микроскопу (2020 г.);
- методики высокоэффективной масс-спектрометрической идентификации биомолекул на поверхности чипов к молекулярным детекторам (2021 г);
- методики транскриптомного анализа с помощью нанопорового секвенатора (2021-2022 г.);
- методики формирования массива сенсорных зон на поверхности чипов к молекулярным детекторам с помощью системы высокоточного раскапывания (2021 г.)
- методики подготовки поверхности чипов для нанопроводного детектора, сопряженного с микрофлюидной системой подачи образцов (2023 г);
- методики подготовки образцов для анализа с помощью нанопроводного детектора, сопряженного с микрофлюидной системой подачи образцов (2023 г)
- методики подготовки образцов для анализа с помощью комбинированной системы оптического пинцета и атомно-силового микроскопа (2022-2023 гг.);

- программное обеспечение для автоматизированной обработки результатов измерений, выполняемых с использованием аппаратных модулей (биоинформатический и статистический анализ) (2021-2023 гг.);
- программное обеспечение для генерирования и передачи отчетов и результатов измерений от молекулярных детекторов на рабочую станцию (2021-2023 гг.);
- программное обеспечение рабочей станции для генерирования отчетов о молекулярном профиле биологического образца (внутренний отчет) и паспорте здоровья человека (внешний отчет для клиента) (2023-2025 гг.).

2.3 Выполнение научно-исследовательской программы – разработка современной мультидисциплинарной методологии, позволяющей совместить клинические задачи с возможностями современных подходов геномных и постгеномных технологий. Проведение исследований в 2020-2025 гг на оборудовании УНУ включает:

- определение чувствительности протеомного анализа с использованием комбинированной системы атомно-силового микроскопа и масс-спектрометрического детектора (2021-2022 гг.);
- проведение пилотных исследований для экспериментального определения границ нормы содержания молекулярных факторов в крови здоровых добровольцев, в том числе белков, метаболитов, микроРНК, кольцевых РНК и проч. с применением масс-спектрометрических и нанотехнологических молекулярных детекторов (2023-2025 гг.);

2.4 Мероприятия по развитию кадрового потенциала, включающие:

- подготовку высококвалифицированных сотрудников и инженеров, разрабатывающих методики и реализующих исследования с использованием оборудования УНУ;
- гармонизацию взаимодействия авторитетных высококвалифицированных специалистов и начинающих исследователей.

2.5 Мероприятия по развитию сотрудничества с российскими и зарубежными исследователями с целью повышения эффективности и конкурентоспособности получаемых результатов.

3. Аннотация научно-исследовательской программы

Научно-исследовательская программа с использованием оборудования УНУ «Авогадро» предусматривает проведение комплексных научных разработок, направленных на использование ситуационной (контекстной) оценки фактического состояния молекулярных систем организма с учетом индивидуальных особенностей

генетики и образа жизни человека, а также общих и специфических характеристик взаимодействия лекарственно-подобных соединений с биологическими системами. Особенностью этих комплексных научных разработок является применение методов, позволяющих регистрировать сигнал от единичных биомолекул, что позволит избежать усреднения определяемых функциональных свойств по ансамблю молекул. Создание УНУ, позволит регистрировать макромолекулы в растворах с низкими концентрациями, что обуславливает развитие персонализированных и здоровьесберегающих постгеномных технологий.

Будет создан научный базис «цифровых образов», включающих фенотипическую и молекулярно-генетическую развертку информации о биообъектах (от клеточных культур до человека), а также о биомаркерах, молекулярных мишенях и средствах для коррекции патологических состояний. Накопленные данные будут структурироваться в соответствии с современными представлениями об уровнях организации и сетевыми взаимодействиями в живых системах.

Программа обеспечит стандартизацию протоколов исследования, что приведет к снижению затрат человеческих и финансовых ресурсов, связанных с соблюдением стандартов за счет встраивания научных процессов в общий информационный поток. Программа призвана поддержать мировой уровень исследований, развивать материально-техническую базу, мотивировать молодежь в организационном и научном плане, решать взаимосвязанные научные задачи, развивая научно-техническое сотрудничество.

4. Обоснование реализуемости Программы развития

Основными компонентами УНУ являются молекулярные детекторы – устройства, принципиально позволяющие регистрировать сигнал от единичных биомолекул – атомно-силовой микроскоп и нанопроводный детектор. Также комплекс включает аналитические системы для изучения молекулярного состава биологического образца - масс-спектрометрический детектор (МС) для белкового и метаболомного профилирования, нанопоровый секвенатор для генотипирования, транскриптомного профилирования и исследования микробиома. Помимо этого, МС детектор и нанопоровый секвенатор в комбинации с биоинформатическими методами обеспечат поиск кандидатных серологических маркеров социально значимых и орфанных заболеваний на ранней стадии.

Формирование Комплекса обеспечивает всестороннее поэтапное исследование одного объекта на уровне отдельных биомолекул всеми доступными современными инструментальными средствами. При составлении комплекса будут учтены особенности каждого из методов исследования. Применение молекулярных детекторов обеспечивает

регистрацию единичных макромолекул, что обуславливает развитие методов сверхчувствительной детекции кандидатных маркеров в биологических образцах. Инструментальные возможности современных приборов позволяют оперировать крайне низкими объемами и количеством вещества. Например, дополнительная опция атомно-силового микроскопа – технология Fluid™FM, позволяет провести инъекцию или аспирацию фемталитровых объемов в заданной точке поверхности с высокоточным позиционированием. Сегодня эта технология используется для исследования секреции белков во внутриклеточном объеме и в других исследованиях клеточных систем. А в комплексе УНУ «Авогадро» эта система может быть использована для переноса биомолекул со стадии АСМ-анализа на стадию МС-анализа или для нанопорового секвенирования. Таким образом будет решена задача сопряжения различных методов анализа.

В ИБМХ за последние два десятилетия сформирован уникальный научный задел в области постгеномных технологий.

Получены результаты детекции и измерения белков в низких и сверхнизких концентрациях с помощью двух молекулярных детекторов – атомно-силового микроскопа и нанопроводного детектора. Разработаны уникальные методики изготовления модифицированных поверхностей, предназначенных для фишинга белков.

Разработаны уникальные методики масс-спектрометрических измерений с применением высокоточных методов масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (детекторы LTQ-Orbitrap, квадрупольно-времяпролетные детекторы, детекторы ионно-циклотронного резонанса с преобразованием Фурье), а также методы мониторинга выбранных реакций (SRM/MRM) с использованием детекторов типа тройного квадруполя. Оригинальные масс-спектрометрические технологии разработаны в рамках российской части проекта «Протеом человека».

В ИБМХ эффективно действуют группы биоинформатического анализа, опыт и навыки которых активно используются для выявления модификации аминокислотной последовательности белков на основе данных постгеномных исследований. Кроме того, биоинформатические ресурсы и сформированная база знаний будут использованы для предсказания биомаркеров, основанных на аномальных модификациях белков и разработки диагностических систем. Сопряжение информационных потоков и мультипараметрический анализ биологического образца между аппаратными модулями предлагаемого комплекса обеспечит трансляцию полученных знаний в системную биологию и клиническую практику.

На сегодня ИБМХ является лидером в России в области постгеномных технологий. Ключевые исполнители проекта накопили обширный научный опыт, который подтверждается высокорейтинговыми статьями в базах знаний «Scopus» и «Сеть науки», включая:

- высокочувствительные исследования макромолекул с помощью молекулярных детекторов АСМ и НП биосенсора – 102 статьи с общим количеством цитирований 1220;

- масс-спектрометрические исследования макромолекул – 137 статей с общим количеством цитирований свыше 1000;

- геномные исследования – 18 статей с общим количеством цитирований свыше 100.

ИБМХ активно сотрудничает с лидирующими отечественными и зарубежными научными группами в рамках реализации международного проекта «Протеом человека» и проектов, поддерживаемых в рамках грантового финансирования. Научный задел и уникальная приборная база, включающая уже имеющееся и планируемое к интеграции оборудование, обеспечат успешное выполнение Программы развития УНУ «Авогадро».