

ПРОТЕОГЕНОМИКА ЛЕЙКОЗНЫХ И НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

ВАСИЛИЙ ВИКТОРОВИЧ ГРИНЕВ,
КАНДИДАТ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ,
КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА БГУ,
г. МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

ГУЗОВА ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬЕВНА,
АСПИРАНТ,
КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА БГУ,
г. МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА БГУ

Лаборатория молекулярной генетики человека

Транскриптомика клеток крови человека

Научные интересы:

- ❑ структурно-функциональная организация транскриптома лейкозных и нормальных клеток крови;
- ❑ детерминация начала и окончания транскрипции, а также конститутивного и альтернативного сплайсинга РНК в клетках гемопоэтического происхождения;
- ❑ влияние генов-драйверов лейкозогенеза на структурную и функциональную организацию транскриптома клеток гемопоэтического происхождения;
- ❑ протеогеномика лейкозных и нормальных клеток крови;
- ❑ применение высокопроизводительных инструментальных методов анализа в транскриптомике;
- ❑ вычислительная транскриптомика.



Василий В. Гринев,
к.б.н., доцент кафедры
генетики БГУ
(e-mail: grinev_vv@bsu.by)

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА БГУ

Лаборатория молекулярной генетики человека

Транскриптомика клеток крови человека

Примеры публикаций:

- ❑ Tirtakusuma R., Szoltysek K., Milne P., Grinev V. V. et al. Epigenetic regulator genes direct lineage switching in MLL/AF4 leukaemia. // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, № 17. – P. 1875-1890 (IF 25,476).
- ❑ Radzischeuskaya A., Shliaha P. V., Grinev V. V., Shlyueva D. et al. Complex-dependent histone acetyltransferase activity of KAT8 determines its role in transcriptional regulation and cellular homeostasis. // *Molecular Cell*. – 2021. – Vol. 81. – P. 1749–1765 (IF 19,328).
- ❑ Grinev V. V., Barneh F., Ilyushonak I. M., Nakjang S. et al. RUNX1/RUNX1T1 mediates alternative splicing and reorganizes the transcriptional landscape in leukemia. // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12(1) (IF 14,919).
- ❑ Radzischeuskaya A., Shliaha P. V., Grinev V. V., Lorenzini E. et al. PRMT5 methylome profiling uncovers a direct link to splicing regulation in human acute myeloid leukemia. // *Nature Structural and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 26. – P. 999-1012 (IF 15,369).
- ❑ Ramanouskaya T. V., Grinev V. V. The determinants of alternative RNA splicing in human cells. // *Molecular Genetics and Genomics*. – 2017. – Vol. 292. – P. 1175-1195 (IF 2,100).
- ❑ Grinev V. V., Migas A. A., Kirsanova A. D., Mishkova O. A. et al. Decoding of exon splicing patterns in the human RUNX1-RUNX1T1 fusion gene. // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2015. – Vol. 68. – P. 48-58 (IF 5,085).

РАЗНООБРАЗИЕ ГЕНОВ ЭУКАРИОТ

Вид		Гены, кодирующие белки	Гены некодирующих РНК	Псевдогены	Всего
<i>Homo sapiens</i>		19869	42124	15204	77197
<i>Pan troglodytes</i>		23534	9710	485	33729
<i>Mus musculus</i>		21964	18004	13757	53725
<i>Aquila chrysaetos</i>		16118	845	89	17052
<i>Varanus komodoensis</i>		18098	592	82	18772
<i>Leptobrachium leishanense</i>		29203	912	941	31056
<i>Scophthalmus maximus</i>		21263	12989	201	34453
<i>Eptatretus burgeri</i>		16513	733	–	17246
<i>Drosophila melanogaster</i>		13986	4054	340	18380
<i>Ciona intestinalis</i>		16671	455	27	17153
<i>Caenorhabditis elegans</i>		19985	24813	2128	46926
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		6600	424	12	7036

Источник:

Ensembl, выпуск 115, 2 сентября 2025 (<https://www.ensembl.org/info/about/species.html>)

РАЗНООБРАЗИЕ РНК ЧЕЛОВЕКА

Разнообразие **типов РНК**:

- кодирующие РНК (211 475 видов);
- некодирующие РНК (298 156 видов).

Кодирующие РНК (размер от 2 до 5 кб):

- матричные (информационные) РНК (206 094 видов);
- некоторые РНК-продукты псевдогенов (5 381 видов).

Некодирующие РНК (размер от ~0,02 до 118 кб):

- длинные некодирующие РНК (191 378 видов);
- короткие (малые) некодирующие РНК (5 919 видов);
- рибосомальные РНК (55 видов, включая 2 вида митохондриальных рРНК);
- рибозимы (8 видов);
- другие некодирующие РНК (100 796 видов).

Статистика приведена по 49-му выпуску **GENCODE** (сентябрь 2025 года).

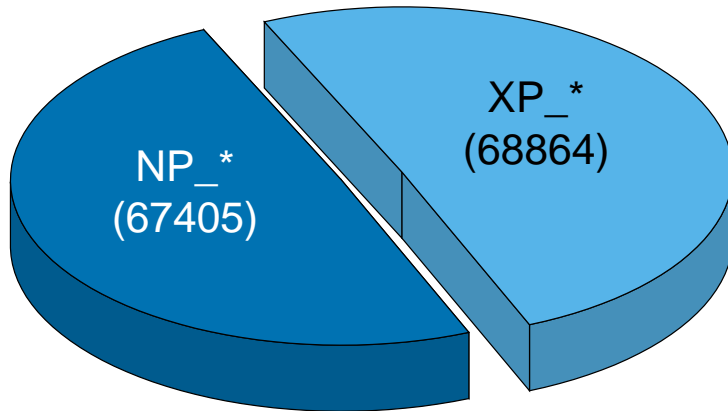
Смена парадигмы в молекулярной биологии: гены кодируют белки и инфраструктурные/регуляторные нетранслируемые РНК, которые необходимы для эпигенетического контроля траектории развития клеток.

По «Mattick JS. A Kuhnian revolution in molecular biology: Most genes in complex organisms express regulatory RNAs. Bioessays. 2023 Sep;45(9):e2300080».

РАЗНООБРАЗИЕ БЕЛКОВ ЧЕЛОВЕКА

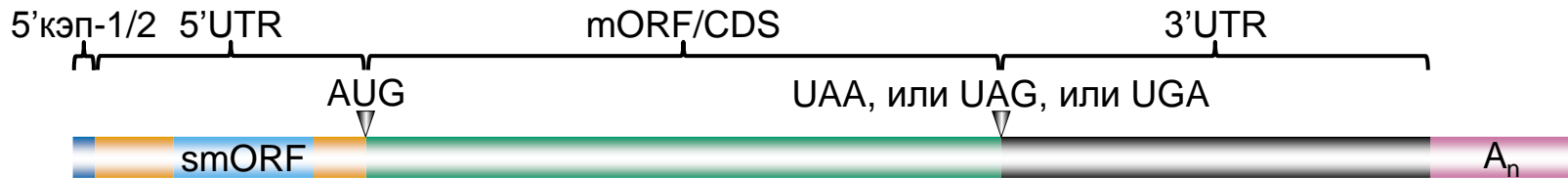
Разнообразие **белков** человека:

- ❑ UniProtKB/Swiss-Prot (выпуск 2026_01, 28 января 2026 года) – 20 432;
- ❑ Consensus CDS (выпуск 24, последнее обновление 29 марта 2026 года) – 35 624;
- ❑ GENCODE (выпуск 49, сентябрь 2025 года) – 129 801;
- ❑ NCBI RefSeq (выпуск 234, 16 марта 2026 года) – 136 282;
- ❑ UniProtKB/TrEMBL (выпуск 2026_01, 28 января 2026 года) – 184 832;
- ❑ RCSB PDB (6 апреля 2026 года) – 188 048;
- ❑ blastp nr (30 марта 2026 года) – 484 125 435.



**Два основных класса белков
человека в базе данных
NCBI RefSeq (выпуск 234,
16 марта 2026 года)**

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ



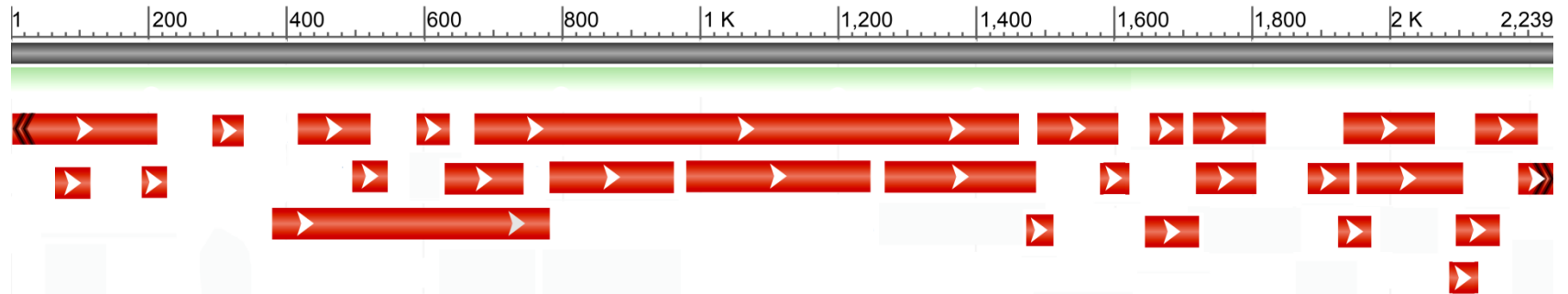
- 5'UTR – 5'-нетранслируемый регион;
- smORF – малая открытая рамка считывания;
- AUG – стартовый кодон трансляции;
- mORF – (главная) открытая рамка считывания;
- CDS – последовательность, кодирующая белковую молекулу;
- UAA, UAG, UGA – стоп-кодоны трансляции;
- 3'UTR – 3'-нетранслируемый регион;
- A_n – поли(A)-хвост.

Организация молекулы типовой мРНК человека

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ

Фрагмент кДНК гена *SRSF10* (ENST00000492112):

AGATGGCTAGGGTGTGGGTGAGGGGCAAAGGCAGGCTGAAAACACTGGAGAGACA
GGCCCAGCTCTGCGCAAGGGCACACACCTCCTTCTTTACACACTCAATACAAGC ...



Распределение потенциальных ORFs в РНК ENST00000492112 гена *SRSF10* человека

ORFhunterR – пакет компьютерных программ, разработанный сотрудниками Белорусского государственного университета и Люксембургского института здоровья (<http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/ORFhunterR.html>). На 6 апреля 2026 года пакет скачан 9622 раза с репозитория Bioconductor. Пакет **позволяет** точно и быстро идентифицировать координаты открытых рамок считывания в большом наборе молекул РНК.

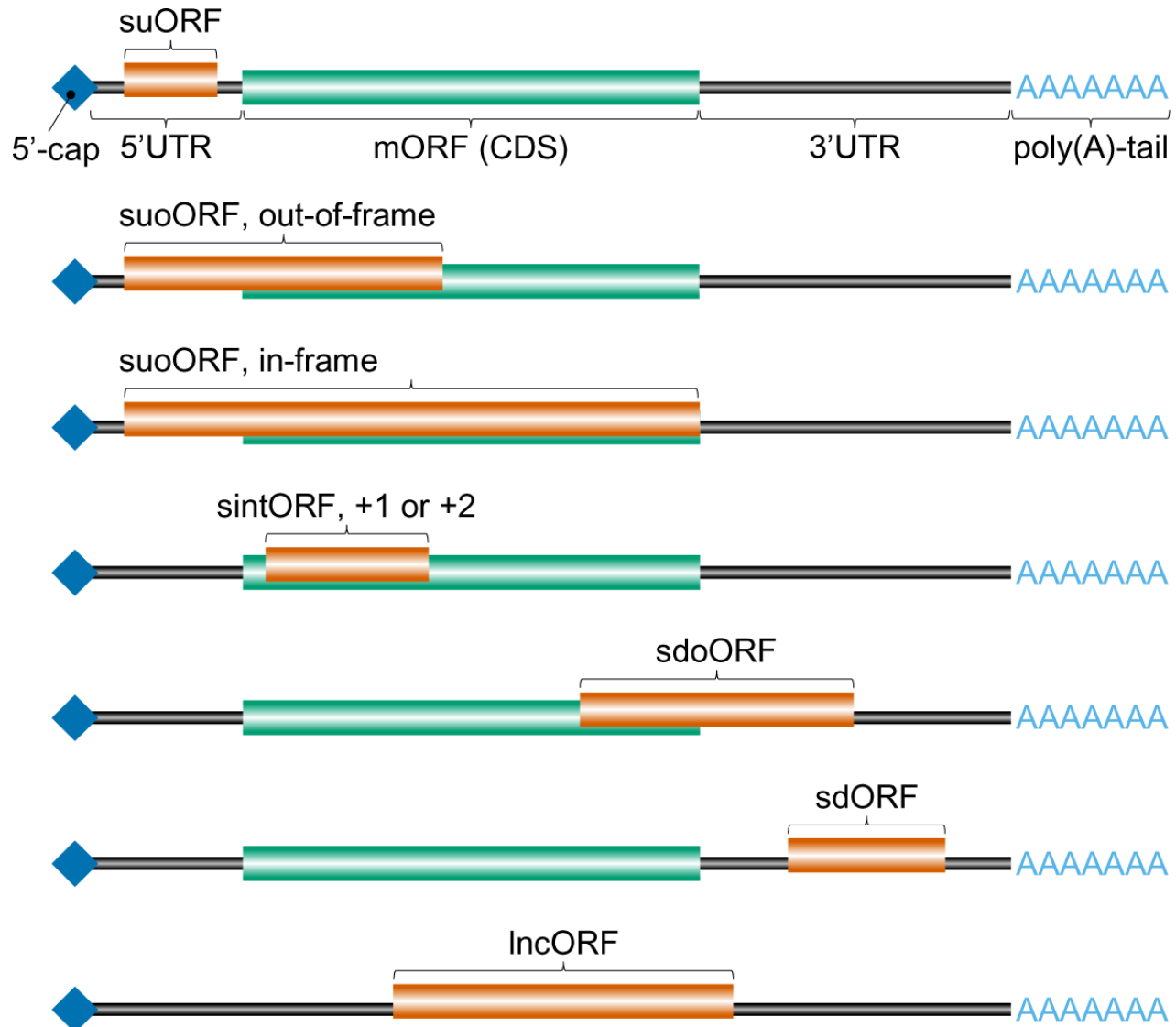


Более подробно:

Grinev V.V., Yatskou M.M., Skakun V.V., Chepeleva M.K., Nazarov P.V. ORFhunterR: an accurate approach for the automatic identification and annotation of open reading frames in human mRNA molecules. // Software Impacts. – 2022. – Vol. 12. – P. 1-4.



ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ



Разнообразие малых ORFs в молекулах РНК человека

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ

Разнообразие подходов локализации открытых рамок считывания в молекулах РНК человека:

❑ биоинформатические подходы:

- подходы, основанные на использовании методов машинного или глубокого обучения;
- подходы, основанные на использовании баз микропротеинов и полноразмерных белков;
- подходы, основанные на оценке консерватизма последовательностей открытых рамок считывания у разных видов живых организмов;
- подходы, основанные на оценке 3-нуклеотидной периодичности;

❑ экспериментальные подходы:

- подходы, основанные на масс-спектрометрии;
- подходы, основанные на построении дендрограммы трансляции;
- подходы, основанные на протеогеномике;
- подходы, основанные на рибосомном профилировании.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Proteogenomics is an area of research at the interface of proteomics and genomics. In this approach, customized protein sequence databases generated using genomic and transcriptomic information are used to help identify novel peptides (not present in reference protein databases) from mass spectrometry proteomic data; in turn, the proteomic data can be used to provide protein-level evidence of gene expression and to help refine gene models.

Цитируется по Alexey I. Nesvizhskii, 2014 год.

(Proteogenomics is t)he study of how information about the DNA in a cell or organism relates to the proteins made by that cell or organism. This includes understanding how genes control when proteins get made and what changes occur to proteins after they are made that may switch them on and off. Proteogenomics may help researchers learn more about which proteins are involved in certain diseases, such as cancer, and may also be used to help develop new drugs that block these proteins.

Цитируется по National Cancer Institute.

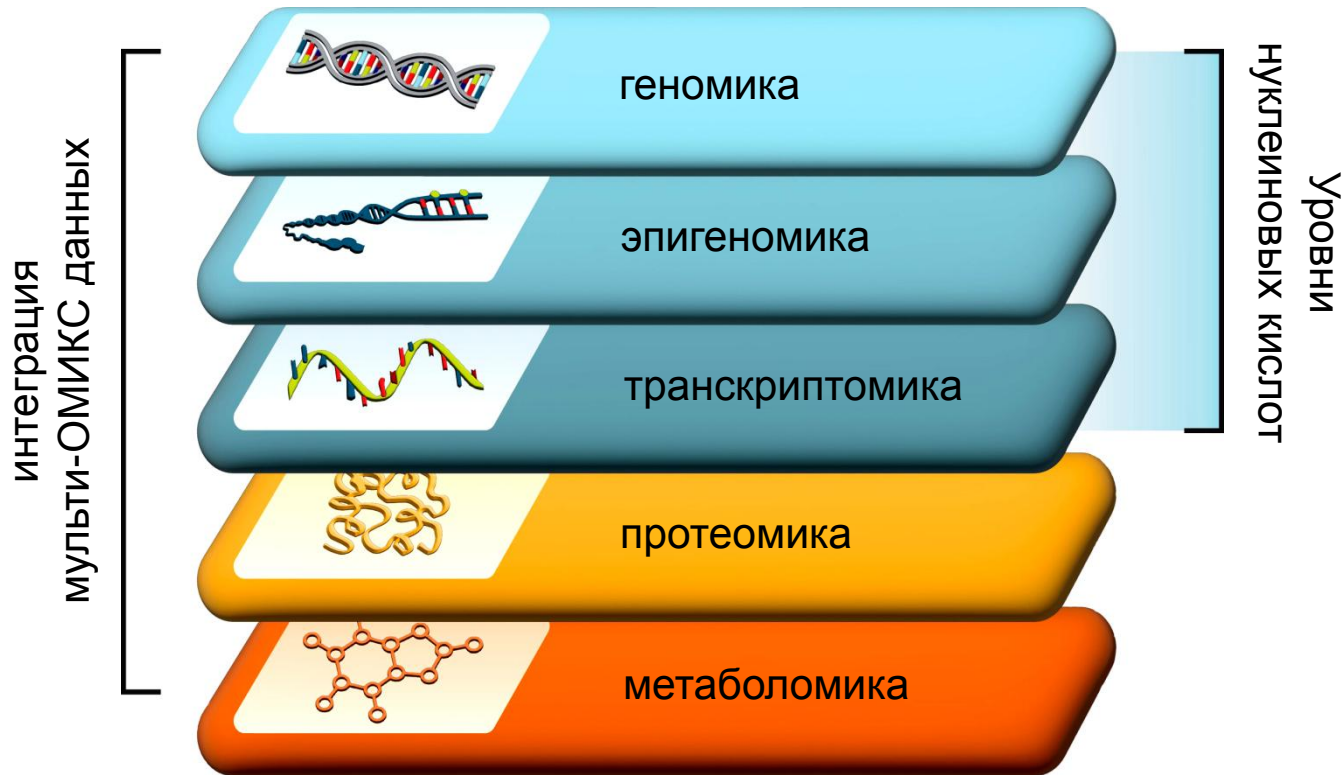
Одна из первых обобщающих обзорных статей:

Nesvizhskii A.I. Proteogenomics: concepts, applications and computational strategies. // Nature Methods. – 2014. – Vol. 11. – P. 1114-1125.



ПРОТЕОГЕНОМИКА

Мультиомика, мульти-ОМИКС (англ. multiomics, multi-omics, integrative omics, «panomics» или «pan-omics») – согласованное использование высокопроизводительных омикс-технологий, охватывающих сразу несколько уровней молекулярной организации клетки, и интеллектуального анализа больших данных для системного изучения живых организмов.



ПРОТЕОГЕНОМИКА



Схема поиска новых белков в клетках человека

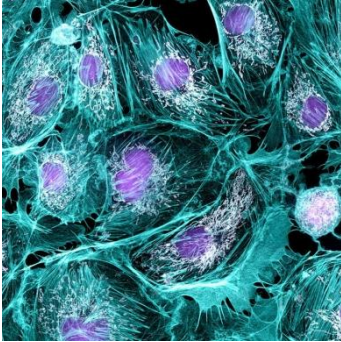
Обобщено на основе:

Гузова Е.В., Гавричков А.А., Ильющёнок И.Н., Романовская Т.В., Лиховец М.А., Скакун В.В., Яцков Н.Н., Гринев В.В. Влияние сохраняемых интронов на кодирующий потенциал молекул РНК в лейкозных клетках человека. // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2025. – Том 70, № 2. – С. 146-160.

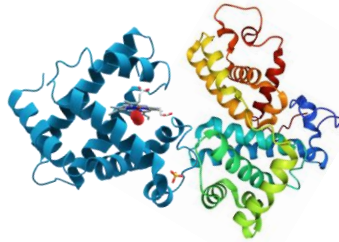
Гузова Е.В., Лиховец М.А., Гавричков А.А., Трусев И.С., Ильющёнок И.Н., Романовская Т.В., Гринев В.В. Идентификация неаннотированных белков в клетках острого миелоидного лейкоза человека с помощью мульти-OMICs подхода. // Молекулярная и прикладная генетика. – 2025. – Том 39. – С. 112-125.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

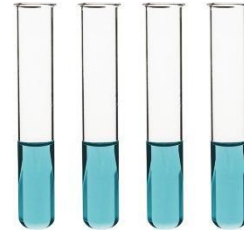
клетки



выделение
клеточных белков



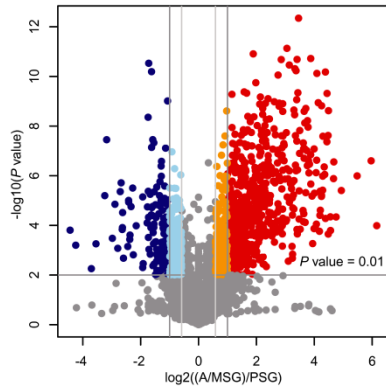
подготовка
образца белков



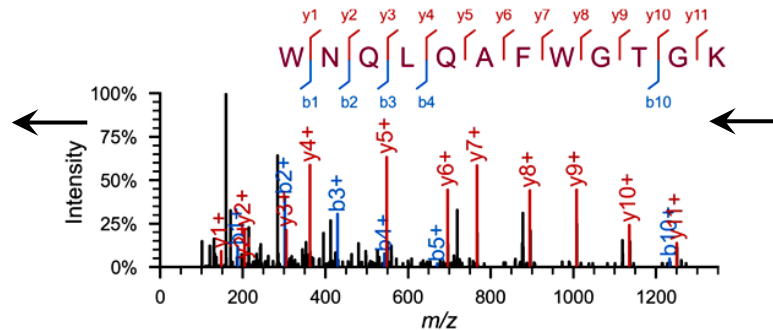
жидкостная
хроматография



биоинформатический
анализ



получение
пептидных спектров



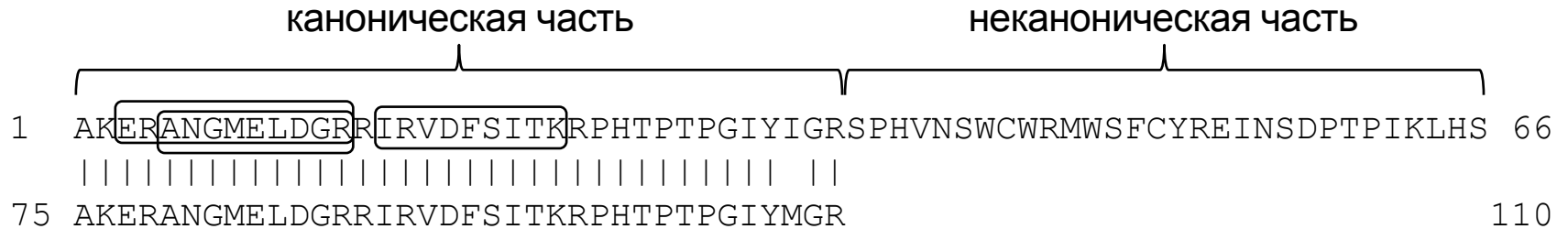
масс-спектро-
метрия



Общая схема метода LC-MS/MS спектрометрии белков

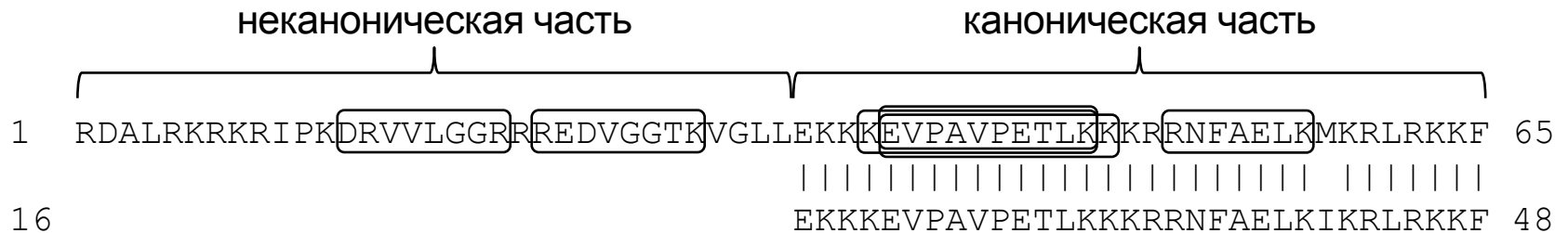
ПРОТЕОГЕНОМИКА

предсказанный белок KASPROT431954



известный белок NP_001230808.1
(transformer-2 protein homolog beta isoform 2)

предсказанный белок KASPROT450885



известный белок EAW86999.1
(ribosomal protein L7, isoform CRA_a)

Поиск новых белков в клетках человека: как это работает?

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

Использование протеогеномики при решении **фундаментальных и прикладных задач в онкогематологии:**

- изучение структурно-функциональной организации транскриптома и протеома лейкозных и нормальных клеток крови;
- поиск диагностических маркеров;
- поиск новых терапевтических мишеней (неоантигены для иммунотерапии, новые белковые мишени для высокоселективных модуляторов активности);
- прогноз ответа на лечение;
- прогноз исхода заболевания.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

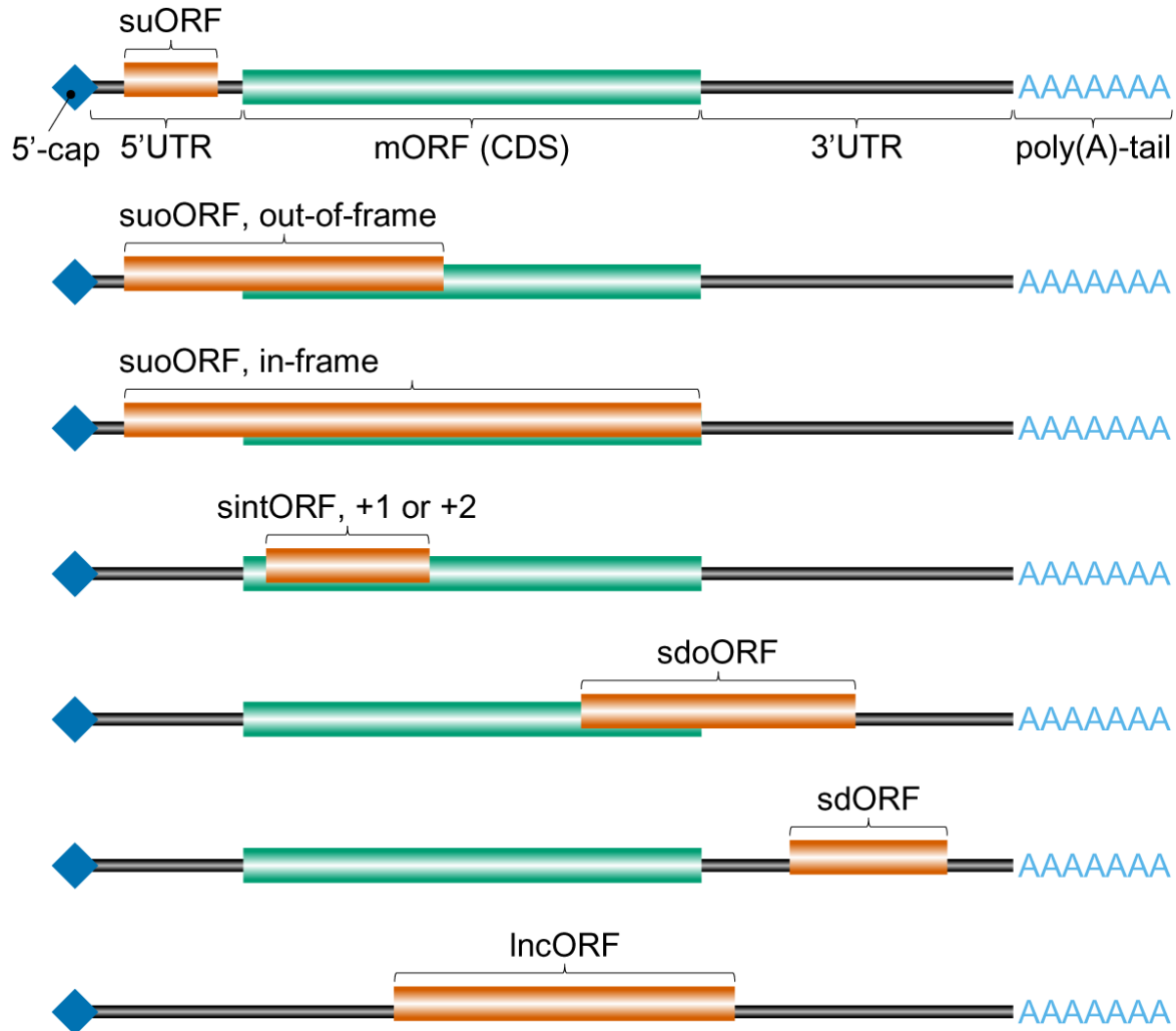
Что это нам дает?

Использование протеогеномики при решении **фундаментальных и прикладных задач в онкогематологии:**

- изучение структурно-функциональной организации транскриптома и протеома лейкозных и нормальных клеток крови;**
- поиск диагностических маркеров;
- поиск новых терапевтических мишеней (неоантигены для иммунотерапии, новые белковые мишени для высокоселективных модуляторов активности);
- прогноз ответа на лечение;
- прогноз исхода заболевания.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

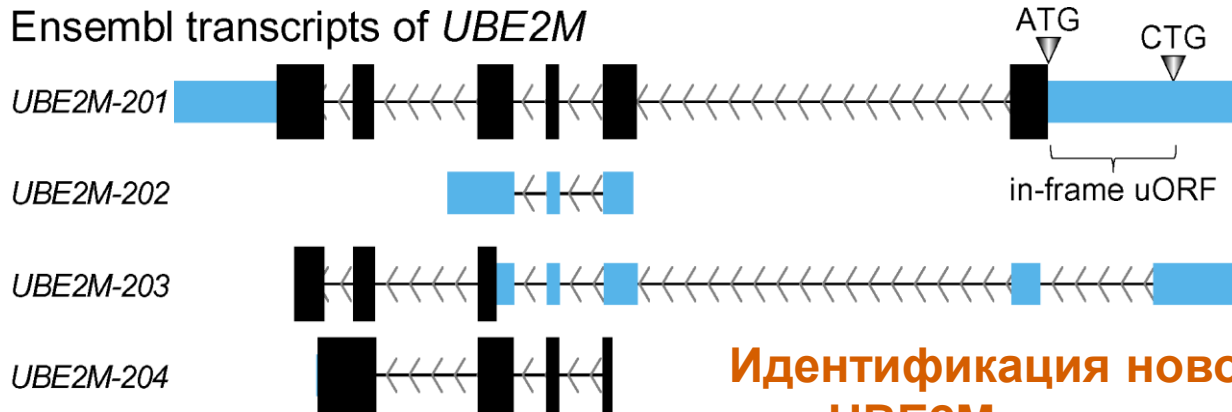


Разнообразие малых ORFs в молекулах РНК человека

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

Ensembl transcripts of *UBE2M*



Идентификация новой изоформы белка UBE2M с удлинённым N-концом

UBE2M proteins
Amino acids

1 50 100 150 200 250

P61081 protein, 183 aa, 20.9 kDa

NH₂



N-extended protein, 298 aa, 31.77 kDa

NH₂



Significant structural elements of UBE2M proteins:

- – disordered region
- – UBC_2 core domain

Более подробно:

Гузова Е.В., Гавричков А.А., Ильющёнок И.Н., Романовская Т.В., Лиховец М.А., Скакун В.В., Яцков Н.Н., Гринев В.В. Влияние сохраняемых интронов на кодирующий потенциал молекул РНК в лейкозных клетках человека. // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2025. – Том 70, № 2. – С. 146-160.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Chemical Biology

Qin et al. *BMC Biology* (2025) 23:118
<https://doi.org/10.1186/s12915-025-02214-x>

BMC Biology

REVIEW

Open Access

Current perspectives in drug targeting intrinsically disordered proteins and biomolecular condensates

Caolitao Qin^{1,3†}, Yun-Long Wang^{1,3†}, Jian Zheng^{1,3}, Xiang-Bo Wan^{1,4*} and Xin-Juan Fan^{2,3*}

Abstract

Intrinsically disordered proteins (IDPs) and biomolecular condensates are critical for cellular processes and physiological functions. Abnormal biomolecular condensates can cause diseases such as cancer and neurodegenerative disorders. IDPs, including intrinsically disordered regions (IDRs), were previously considered undruggable due to their lack of stable binding pockets. However, recent evidence indicates that targeting them can influence cellular processes. This review explores current strategies to target IDPs and biomolecular condensates, potential improvements, and the challenges and opportunities in this evolving field.

Keywords IDPs, Biomolecular condensates, Drug design

Biomolecular condensates and IDPs

Biomolecular condensates are membrane-less organelles or compartments within cells that undergo a process known as liquid–liquid phase separation (LLPS) [1, 2]. These condensates are dynamic and may comprise different subcellular components such as nucleic acids, proteins, and other biomolecules, thereby organizing the intracellular environment and compartmentalizing

cellular processes without the need for membrane-bound structures [3]. Biomolecular condensates are responsible for coordinating complicated biochemical reactions in a spatial and temporal manner [4–6]. Dysfunction of phase separation, characterized by disruptions in the intracellular liquid–liquid phase separation process, encompasses several anomalies: the inability to execute LLPS, where biomacromolecules such as proteins and nucleic acids fail to spontaneously form high-concentration condensates via multivalent interactions [7, 8]; impediments in transitioning between dense and dilute phases, affecting biomolecule distribution and function due to either excessively rapid or slow phase transitions [9]; condensates aging into insoluble phases, leading to protein aggregation and fibrosis as observed in neurodegenerative diseases [10, 11]; compromised stability and dynamics of condensates, which are essential for accurate cellular signal response and effective participation in biochemical reactions [12]; and abnormal composition and regulation of condensates, indicating irregularities in regulatory mechanisms that alter condensate composition and size, thereby impacting their function [13].

[†]Caolitao Qin and Yun-Long Wang contributed equally to this work.

*Correspondence:

Xiang-Bo Wan
wanxb@zzu.edu.cn
Xin-Juan Fan
juanjuanfan@163.com

¹ Department of Radiation Oncology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, People's Republic of China

² Department of Pathology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, People's Republic of China

³ Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, People's Republic of China

⁴ Provincial Key Laboratory of Radiation Medicine in Henan, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, People's Republic of China



© The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Intrinsically disordered proteins and biomolecular condensates as drug targets

Mateusz Biesaga^{1,2}, Marta Frigolé-Vivas^{1,2,a} and Xavier Salvatella^{1,2,3}

Abstract

Intrinsically disordered domains represent attractive therapeutic targets because they play key roles in cancer, as well as in neurodegenerative and infectious diseases. They are, however, considered undruggable because they do not form stable binding pockets for small molecules and, therefore, have not been prioritized in drug discovery. Under physiological solution conditions many biomedically relevant intrinsically disordered proteins undergo phase separation processes leading to the formation of mesoscopic highly dynamic assemblies, generally known as biomolecular condensates that define environments that can be quite different from the solutions surrounding them. In what follows, we review key recent findings in this area and show how biomolecular condensation can offer opportunities for modulating the activities of intrinsically disordered targets.

Addresses

¹ Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology, Baldiri Reixac 10, 08028, Barcelona, Spain

² Joint BSC-IRB Research Programme in Computational Biology, Baldiri Reixac 10, 08028, Barcelona, Spain

³ ICREA, Passeig Lluís Companys 23, 08010, Barcelona, Spain

Corresponding author: Salvatella, Xavier (xavier.salvatella@irbbarcelona.org)

^a Current address: Dewpoint Therapeutics, Tatzberg 47, 01307 Dresden, Germany.

Current Opinion in Chemical Biology 2021, 62:90–100

This review comes from a themed issue on **Next Generation Therapeutics**

Edited by **Alessio Cullini** and **Ingrid Wertz**

For a complete overview see the **Issue** and the **Editorial**

<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.02.009>

1367-5931/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords

Intrinsically disordered proteins, Biomolecular condensates, Free energy landscape, Drug discovery.

Introduction

Protein domains that do not fold into well-defined structures are said to be intrinsically disordered [1].

The conformations of this class of domains cannot be represented by a single structure and are best depicted by conformational ensembles that describe their structural heterogeneity [2]. The widespread nature of intrinsic disorder and the often important functions of intrinsically disordered domains challenge our understanding of how protein sequences encode biological functions. It also represents a challenge for the field of drug discovery because the tools used to target globular domains with small molecules may not entirely suit intrinsically disordered ones [3].

This class of domains can have a propensity to phase separate into biomolecular condensates often formed by liquid–liquid phase separation [4,5]. This phenomenon leads to the formation of dynamic mesoscopic assemblies, stabilized by a large number of weak transient noncovalent interactions, that are liquid and generate unique chemical environments [6]. Our understanding of how biomolecular condensation may allow specific functions to emerge is likely still incomplete; it is nevertheless already clear that they can act as reservoirs of primed inactive protein [7], as scaffolds to facilitate protein–protein interactions [8,9], and as molecular sieves to regulate molecular traffic through biological membranes [10,11], among other functions [12].

It is thus natural that this phenomenon has raised substantial interest in the field of drug discovery, as evidenced by the foundation of a number of biotechnology companies with this focus [13]. Indeed, understanding how small molecules partition in biomolecular condensates and whether they can be used to modify the composition, stabilities, rates of formation, and physical properties of these assemblies holds substantial promise for challenging indications [14] and may allow using small molecules to modify the activity of therapeutic targets currently considered *undruggable*.

The free energy landscape of intrinsically disordered proteins

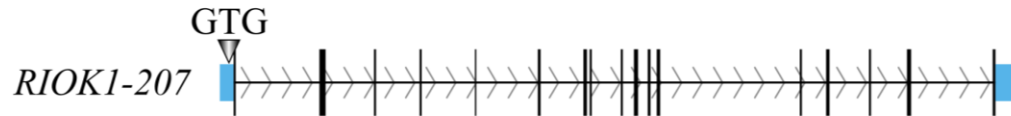
Free energy landscapes are useful to describe the conformational properties of intrinsically disordered proteins and of the multimeric assemblies that they can form [15]. They represent the free energy of the protein as a function of its conformation and are usually plotted



ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

Транскрипт гена *RIOK1*, кодирующий suoORF



Аминокислоты



канонический белок Q9BRS2, 568 а.о., 65,59 кДа



новая изоформа белка RIOK1, 628 а.о., 72,36 кДа



Значимые структурные элементы белков:

■ – неструктурированная область

■ – каталитический домен

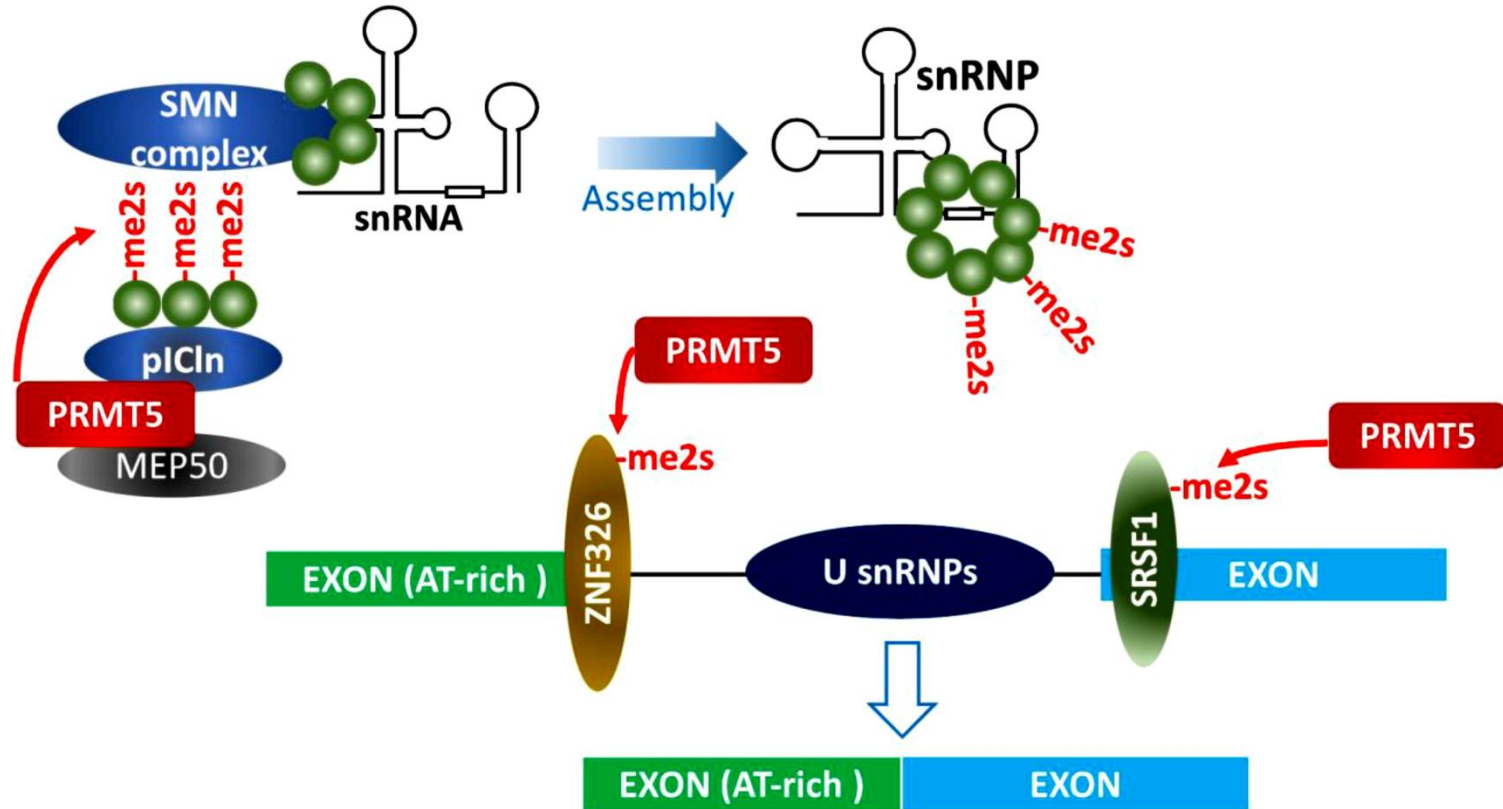
Идентификация новой изоформы белка RIOK1 с удлиненным N-концом

Более подробно:

Гузова Е.В., Состровчук А.В., Романовская Т.В., Гринев В.В. Малые открытые рамки считывания как источник неканонических белков, экспрессируемых в лейкозных клетках человека. // Материалы Международной научно-практической конференции «Компьютерные технологии и анализ данных (СТДА'2026)». – В печати.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



RIOK1 является адаптером между субстратом и протеин-аргинин-N-метилтрансферазой 5 PRMT5

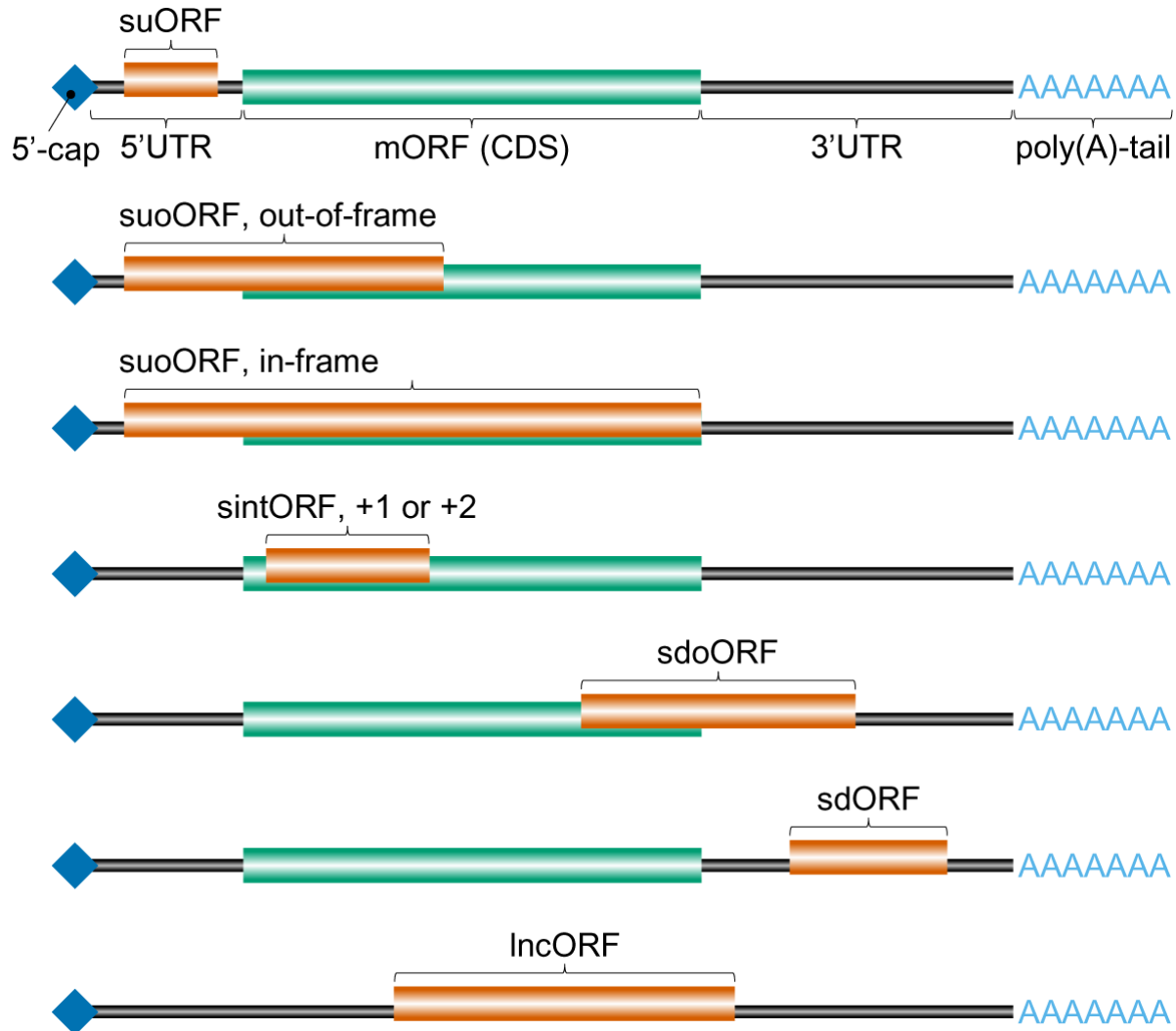
Более подробно:

Radzishenskaya A., Shliaha P.V., Grinev V. et al. PRMT5 methylome profiling uncovers a direct link to splicing regulation in acute myeloid leukemia. // Nature Structural and Molecular Biology. – 2019. – Vol. 26. – P. 999-1012.



ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

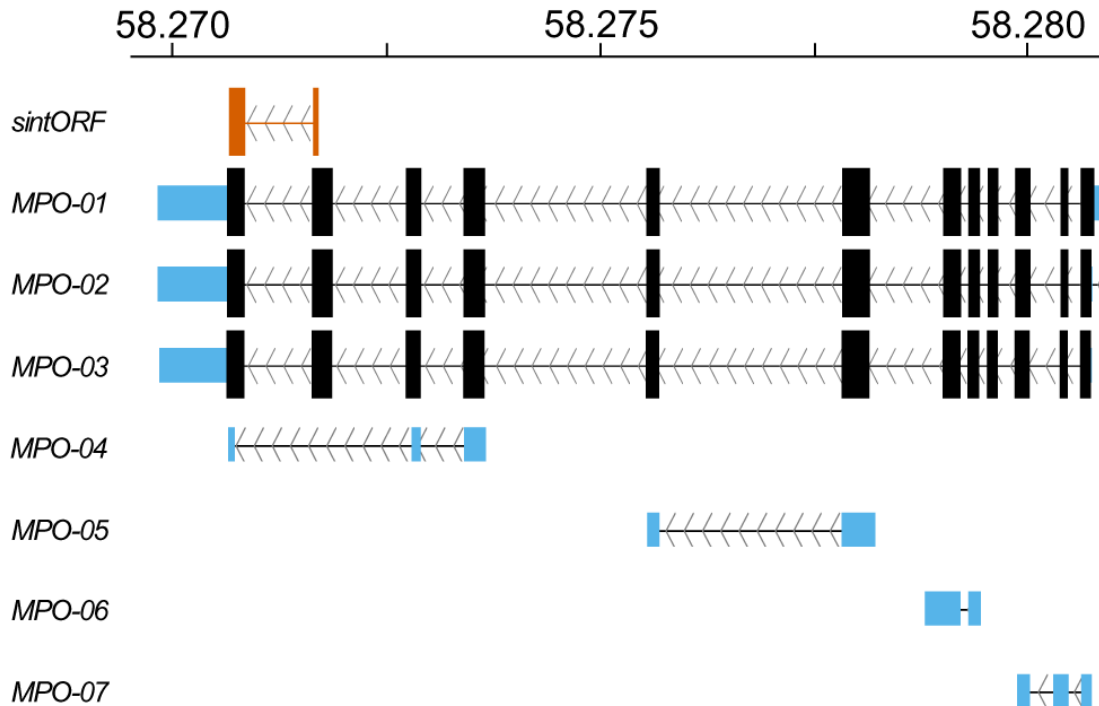


Разнообразие малых ORFs в молекулах РНК человека

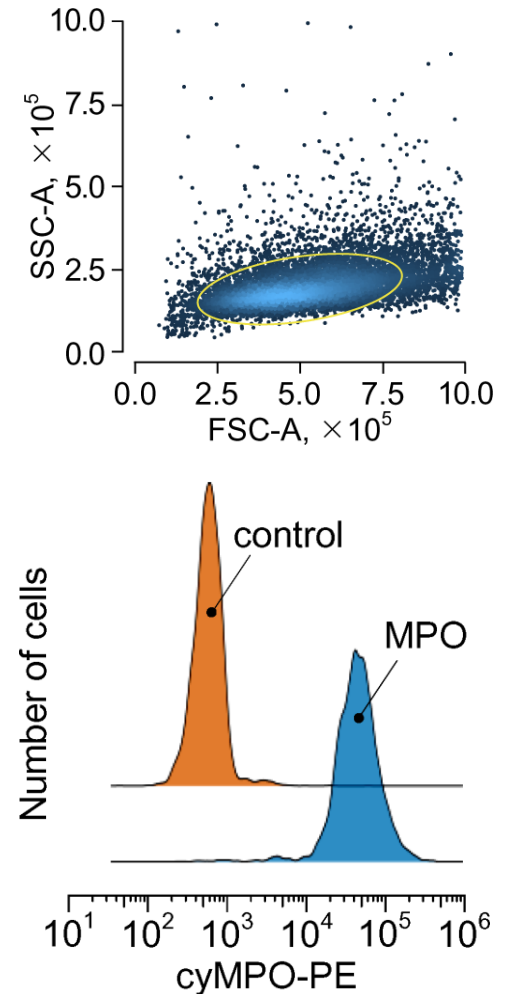
ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

StringTie assembled transcripts of *MPO*
Genomic coordinates ($\times 10^6$), chr17



KAAWAHSSPASSVPSSGSSGMVIGFGGRTRVCSACSSDRPWPR
SHCPGSSATTQASPPCLRTTSSCPTHIPGTLSTAVHFLH

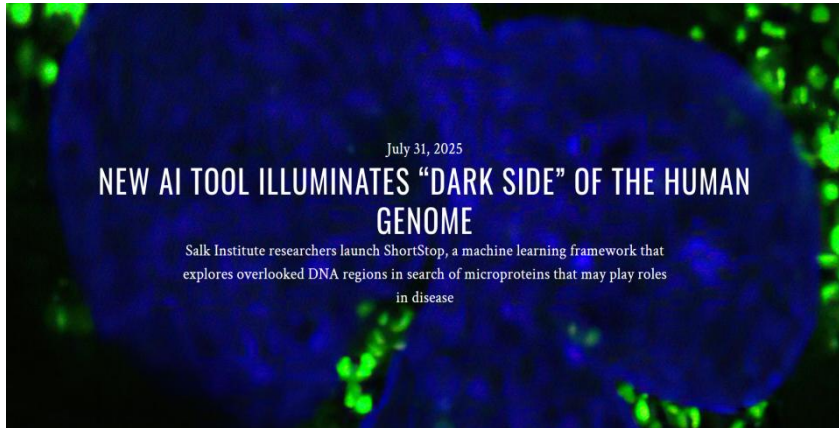


Идентификация микробелка, кодируемого геном *MPO*

в клетках острого миелоидного лейкоза, положительного по t(8;21)

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



MicroProteinDB Home Browse Search Tools Download Help Contact News

Browse by ncRNA types	Browse by 2D structure features	Browse by binding proteins
lncRNA 	all-alpha 	Membrane Proteins
circRNA 	all-beta 	HLA Molecules
Other 	alpha-beta 	
	mixed 	

Микробелки как важные компоненты протеома клеток человека

Гринев В. В. Протеогеномика клеток человека

Journal club

Protein metabolism

Grand roles for microproteins



identified as a noncoding RNA in *Drosophila melanogaster*. First, they identified that this mRNA encoded the shortest functional peptides described to date – only 11 amino acids. These similar peptides were transcribed from a gene called *pri* or *tal*, were evolutionarily conserved, and were arranged in polycistronic messengers. Through meticulous genetic, cellular, molecular and developmental phenotyping, the studies identified that these microproteins are required for F-actin assembly during cell morphogenesis. Importantly, it was proposed that the small size of the peptides may facilitate their movement across the cell membrane, perhaps in ways that larger proteins would not be able to, to correctly regulate F-actin biochemical pathways and organization.

“mutations in short ORFs ... may hold a genetic key to rare or uncharacterized diseases”

By identifying functional roles for small proteins encoded by short ORFs, these two studies laid the foundation for continued exploration of microproteins. Now, 17 years after these publications, the field is primed with new technologies and perspectives to explore many open questions. For example, thousands of putative microproteins have been identified in animals – how, when, and where are they functional, if at all? And how may altered physiological states, such as cancer, ageing or stressed states, enable ORFs to become transcribed and translated? These questions are linked to the evolution of newly arising or lost small ORFs, and how

they may contribute to the evolution of novel cellular processes, states or types.

In the clinic, mutations in short ORFs may have escaped patient DNA sequencing efforts, such that this broad category may hold a genetic key to rare or uncharacterized diseases. Furthermore, protein functions associated with small sizes may inspire pharmacological approaches. Finally, the recent awarding of the 2024 Nobel Prize in Chemistry for computational protein design highlights the reciprocal interplay between understanding protein structures and functions that may exist in vivo and possible novel protein designs for additional targeted or unique functions. Thus, there is a growing appreciation for what small proteins may have yet to teach us.

Valerie A. Tornini

Department of Integrative Biology and Physiology, Institute for Society and Genetics, University of California, Los Angeles, CA, USA.

✉e-mail: vtornini@ucla.edu

Acknowledgements

This work is supported by funding from the US National Institutes of Health Eunice Kennedy Shriver Institute for Child Health and Human Development (R01HD105001) to V.A.T. The content is solely the responsibility of the author and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

Original articles: Kondo, T. et al. Small peptide regulators of actin-based cell morphogenesis encoded by a polycistronic mRNA. *Nat. Cell Biol.* **9**, 660–665 (2007); Galindo, M. I. et al. Peptides encoded by short ORFs control development and define a new eukaryotic gene family. *PLoS Biol.* **5**, e106 (2007).

Related articles: Olivás, W. M. et al. Analysis of the yeast genome: identification of new non-coding and small ORF-containing RNAs. *Nucleic Acids Res.* **25**, 4619–4625 (1997); Velculescu, V. E. et al. Characterization of the yeast transcriptome. *Cell* **88**, 243–251 (1997).

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

Использование протеогеномики при решении **фундаментальных и прикладных задач в онкогематологии:**

- изучение структурно-функциональной организации транскриптома и протеома лейкозных и нормальных клеток крови;
- поиск диагностических маркеров;
- поиск новых терапевтических мишеней (неоантигены для иммунотерапии, новые белковые мишени для высокоселективных модуляторов активности);**
- прогноз ответа на лечение;
- прогноз исхода заболевания.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

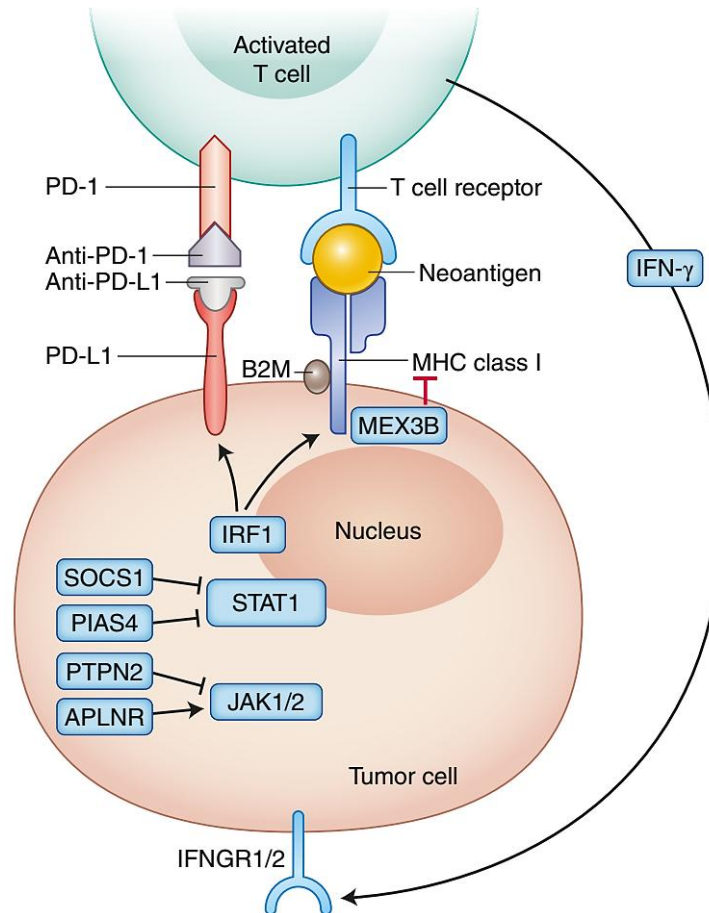
Что это нам дает?

Экспериментальные методы иммунотерапии онкологических заболеваний человека:

- иммуномодуляторы (англ. immune modulators);
- ингибиторы контрольных точек макрофагов (macrophage checkpoint inhibitors);
- ингибиторы контрольных точек Т-лимфоцитов (T-CPIs, от англ. T-lymphocyte checkpoint inhibitors);
- Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором (CAR-T, от англ. chimeric antigen receptor T-lymphocytes);
- ЕК-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-NK, от англ. chimeric antigen receptor NK cells);
- биспецифические активаторы Т-лимфоцитов (BiTEs, от англ. bispecific T cell engagers);
- биспецифические активаторы киллерных клеток (BiKEs, от англ. bispecific killer cell engagers);
- триспецифические активаторы киллерных клеток (TriKEs, от англ. trispecific killer cell engagers);
- молекулы перенацеливания с двойным сродством (DART, от англ. dual-affinity re-targeting molecules);
- противоопухолевые вакцины (англ. (anti)cancer vaccines).

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



Контрольные иммунные точки и неоантигены

Адаптировано из:

Keenan T.E. et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. // Nature Medicine. – 2019. – Vol. 25. – P. 389-402. - DOI: 10.1038/s41591-019-0382-x



ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

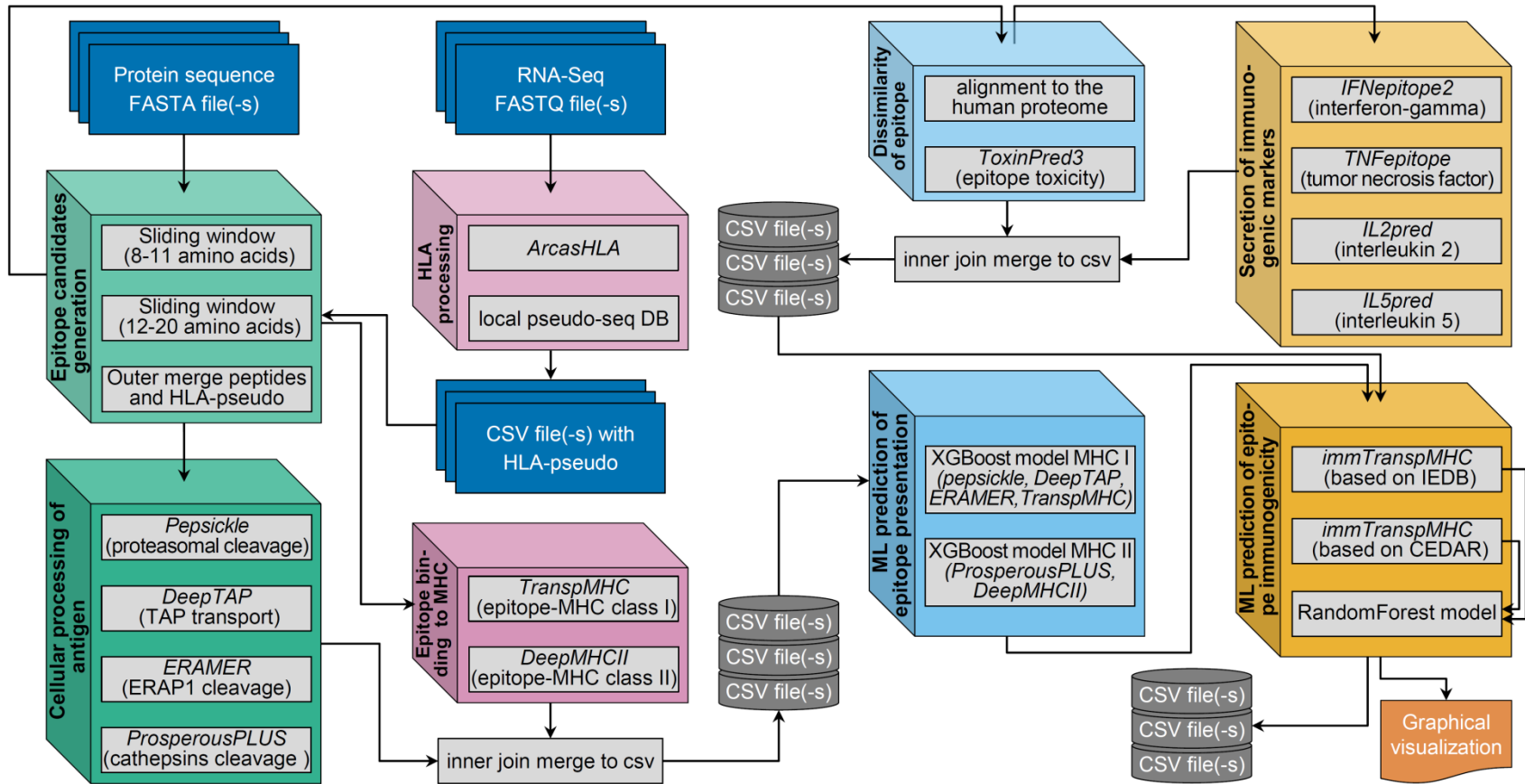
Классы и типы антигенов опухолевых клеток:

- ❑ опухолеассоциированные антигены (TAAs, от англ. tumor-associated antigens);
- ❑ опухолеспецифические антигены (TSAs, от англ. tumor-specific antigens):
 - мутантные TSAs (mTSAs, от англ. mutated TSAs);
 - белки онкогенных вирусов (ovTSAs, от англ. oncovirus TSAs);
 - TSAs с aberrантной экспрессией (aeTSAs, от англ. aberrantly expressed TSAs):
 - трансляция коротких диспергированных повторов (SINEs aeTSAs);
 - трансляция длинных диспергированных повторов (LINEs aeTSAs);
 - трансляция эндогенных ретроэлементов (EREs aeTSAs);
 - трансляция сохраненных интронов (RIs aeTSAs);
 - трансляция нетранслируемых регионов (UTRs aeTSAs);
 - трансляция длинных некодирующих РНК (lncRNAs aeTSAs);
 - TSAs, порождаемые aberrантным сплайсингом (asTSAs, от англ. aberrantly spliced TSAs);
 - TSAs, порождаемые aberrантными пост-трансляционными модификациями (apTmTSAs, от англ. aberrantly post-translationally modified TSAs).

неоантигены

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



Архитектура пакета NeoEpiVax для предсказания ИММУНОГЕННОСТИ НЕОАНТИГЕНОВ

Адаптировано из:

Trusau I.S., Huzava K.V., Grinev V.V. Bioinformatics pipeline for assessment of the immunogenicity of pathogens proteins and cancer neoantigens. // Com. Tech. Data Analas. – 2024. – P. 276-279.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?

Treatment of relapsed or refractory t(8;21) AML with targeted AML1-ETO neoantigen cytotoxic T cells (CTL).

ClinicalTrials.gov ID NCT06499025

Sponsor BGI, China

Information provided by BGI, China (Responsible Party)

Last update posted 2025-08-28

Brief summary:

- to evaluate the safety and tolerability of targeted AML1-ETO neoantigen cytotoxic T cells in the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia;
- to evaluate the effectiveness of targeted AML1-ETO neoantigen cytotoxic T cells by the complete response rate and overall survival followed.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

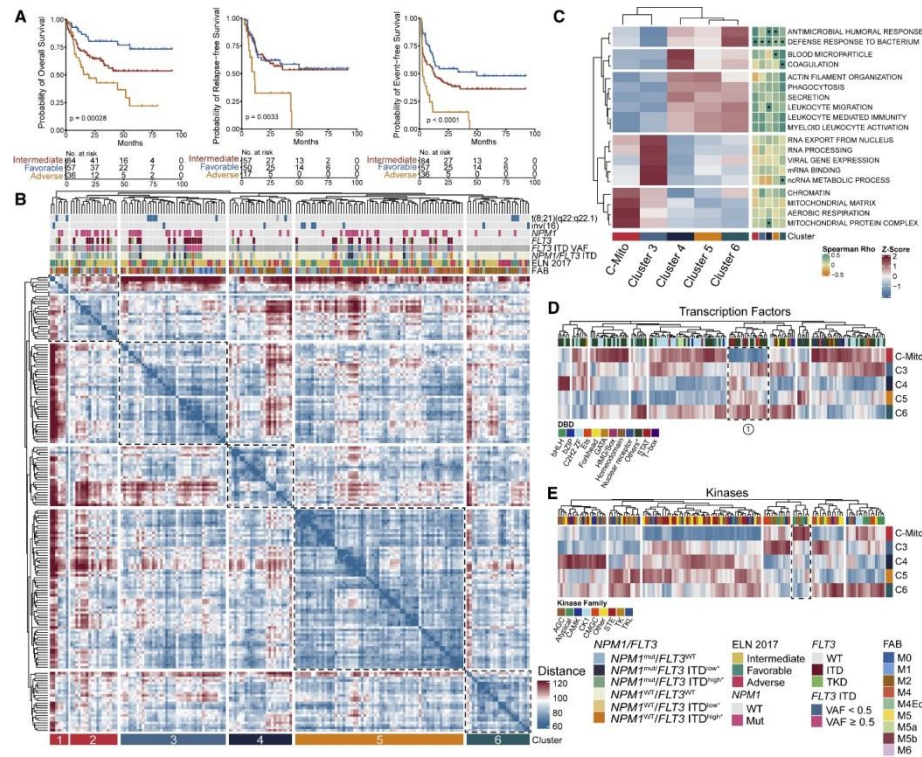
Что это нам дает?

Использование протеогеномики при решении **фундаментальных и прикладных задач в онкогематологии:**

- изучение структурно-функциональной организации транскриптома и протеома лейкозных и нормальных клеток крови;
- поиск диагностических маркеров;**
- поиск новых терапевтических мишеней (неоантигены для иммунотерапии, новые белковые мишени для высокоселективных модуляторов активности);
- прогноз ответа на лечение;**
- прогноз исхода заболевания.

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



MOFA (от англ. Multi-Omics Factor Analysis) мульти-OMICS данных больных острым миелоидным лейкозом. Идентифицировано 28 скрытых переменных (12 исключительно протеомных и 5 – транскриптомных), 5 подгрупп пациентов, особая подгруппа C-Mito

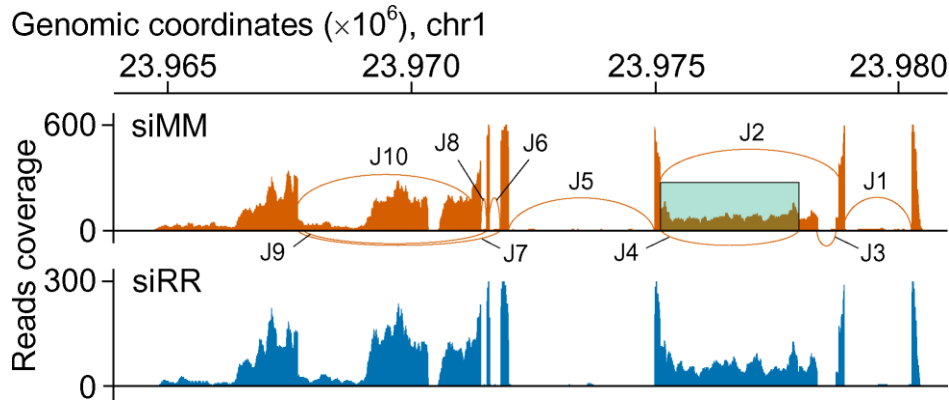
Адаптировано из:

Jayavelu A.K. et al. The proteogenomic subtypes of acute myeloid leukemia. // Cancer Cell. – 2022. – Vol. 40. – P. 301-317.

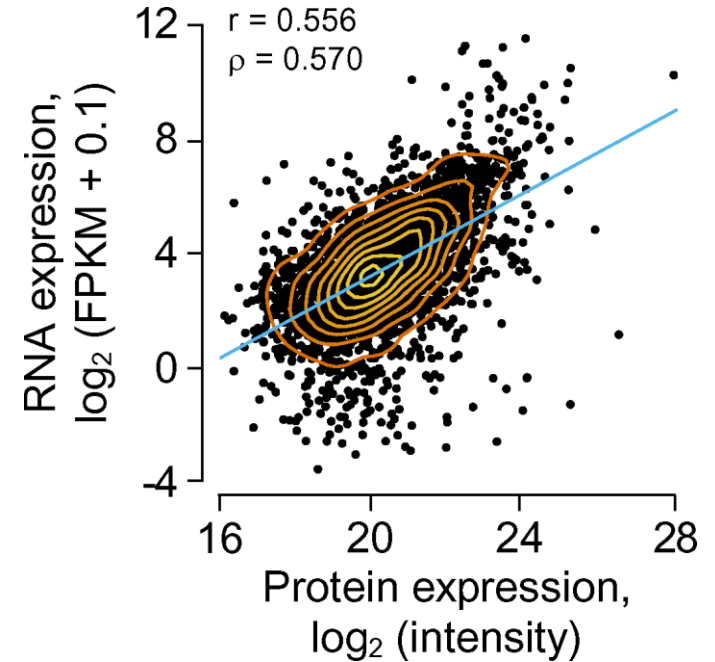
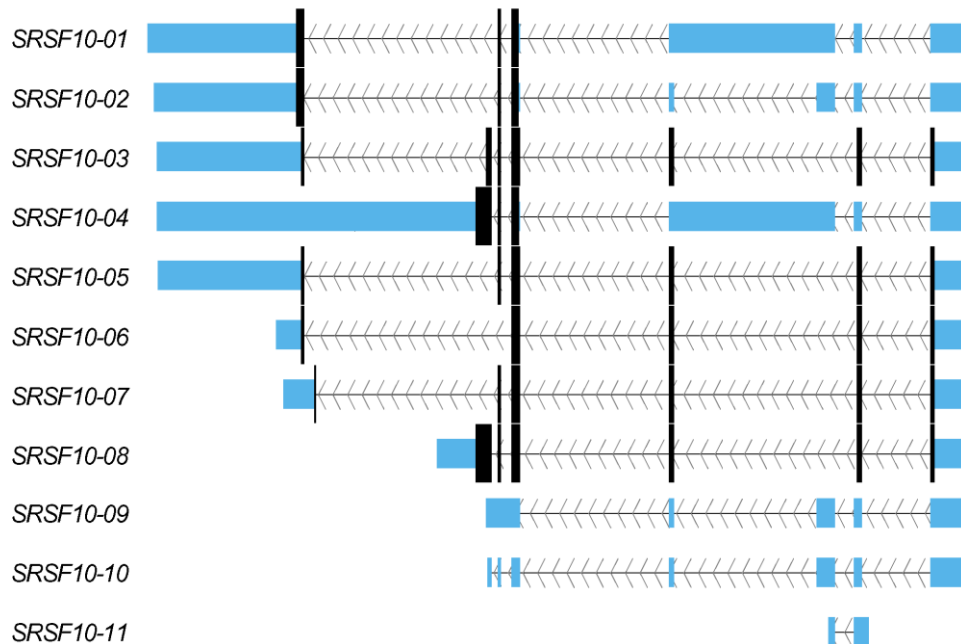


ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



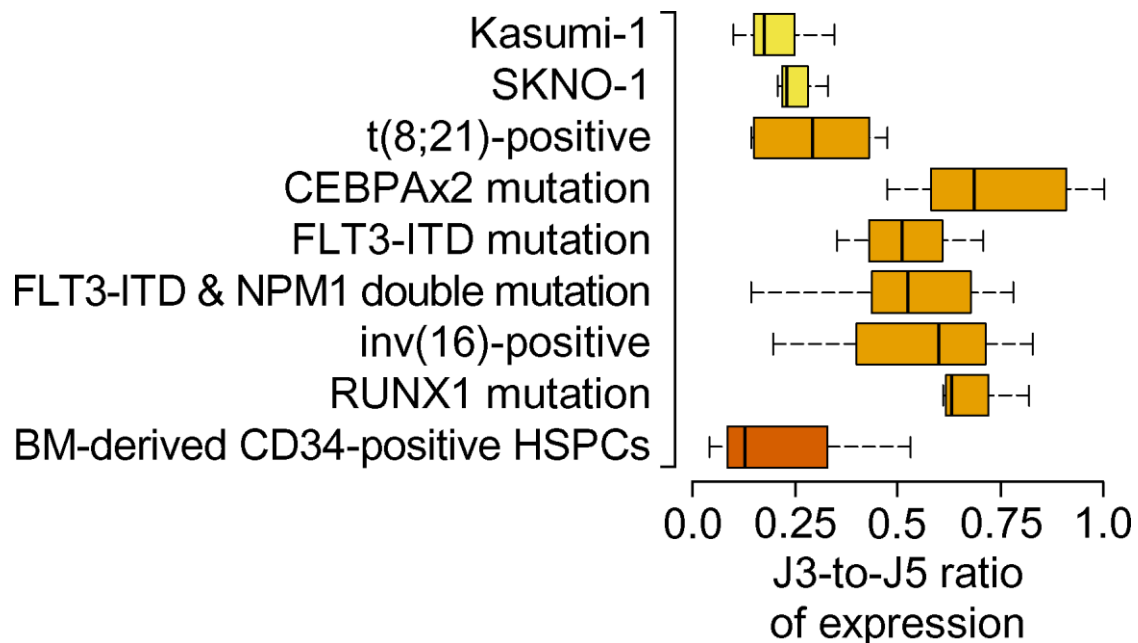
StringTie assembled transcripts of *SRSF10*



**Продуктивный и
непродуктивный сплайсинг
РНК гена *SRSF10* в клетках
острого миелоидного лейкоза**

ПРОТЕОГЕНОМИКА

Что это нам дает?



Продуктивный и непродуктивный сплайсинг РНК гена *SRSF10* в клетках острого миелоидного лейкоза

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ...

Что в сухом остатке?

Кратко:

- ❑ протеогеномика, как одно из направлений мульти-ОМИКС – это пока очень дорого и сложно;
- ❑ протеогеномика – это диагностическая, терапевтическая и прогностическая основа персонафицированной онкогематологии средне- и долгосрочного будущего, позволяющая решать задачи высокого уровня сложности;
- ❑ национальные перспективы – использование больших протеогеномных данных, доступных через публичные репозитории, кооперация с коллегами из зарубежных научных и медицинских центров, развитие национальной материально-технической, методической и биоинформатической базы.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

