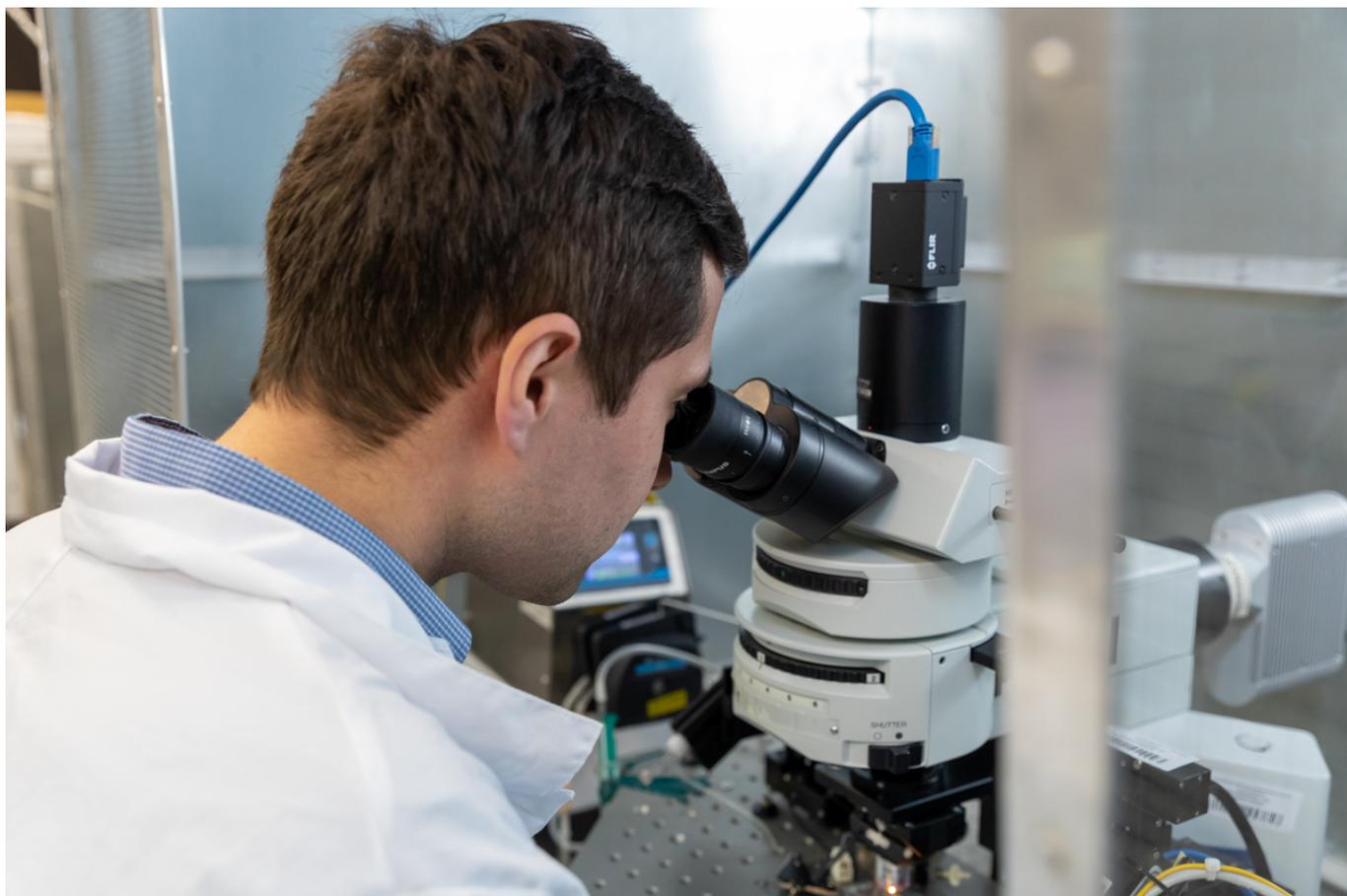


Химики разработали новые инструменты для изучения мозга и сердца



Химики разработали новые инструменты для изучения мозга и сердца

Коллектив учёных Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербургского государственного университета и Санкт-Петербургского научно-исследовательского Академического университета РАН им. Ж. И. Алфёрова разработал способ усиления свечения белков-сенсоров, которые позволяют отслеживать мембранный потенциал клеток. Этот метод может применяться в медицинских исследованиях мозга и сердца или для создания лекарственных препаратов.

Результаты исследования, поддержанного [грантом](#) РНФ, опубликованы в научном журнале [ACS Physical Chemistry Au](#), а статья размещена [на обложке](#) печатной версии издания.

ACS

PHYSICAL CHEMISTRY

AN OPEN ACCESS JOURNAL OF
THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

Au

Клеточная мембрана — особая структура из белков и липидов, которая отделяет содержимое клетки живого организма от внешней среды и способствует сохранению её целостности. В современной биологии и медицине особое внимание уделяется изучению изменений мембранного потенциала, то есть разницы в электрическом потенциале между внутренней и внешней сторонами клеточной мембраны. Эта разница возникает из-за неравномерного распределения ионов внутри и снаружи клетки.

Изменение мембранного потенциала играет ключевую роль в передаче нервных импульсов, мышечном сокращении и других физиологических процессах, необходимых для функционирования организма. Эта характеристика изменяется при возникновении патологий: например, у раковых клеток этот показатель значительно ниже, чем у здоровых.

Один из способов изучения изменений мембранного потенциала клеток — использование специальных флуоресцентных белков. С помощью методов геной инженерии такие белки вводят в клетку, и они начинают светиться под воздействием света, причём интенсивность свечения определяется величиной мембранного потенциала. Такой подход позволяет наблюдать происходящие в клетке процессы в режиме реального времени, однако из-за слабого сигнала возможности применения флуоресцентных белков-сенсоров ограничены.

Учёные Политеха, СПбГУ и Алфёровского университета совместно нашли способ значительно усилить свечение белков, объединив несколько подходов и используя методы направленной эволюции и компьютерного дизайна.

Исследования проводились с помощью вычислительных ресурсов суперкомпьютерного центра «Политехнический» СПбПУ, а также оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М. В. Ломоносова.

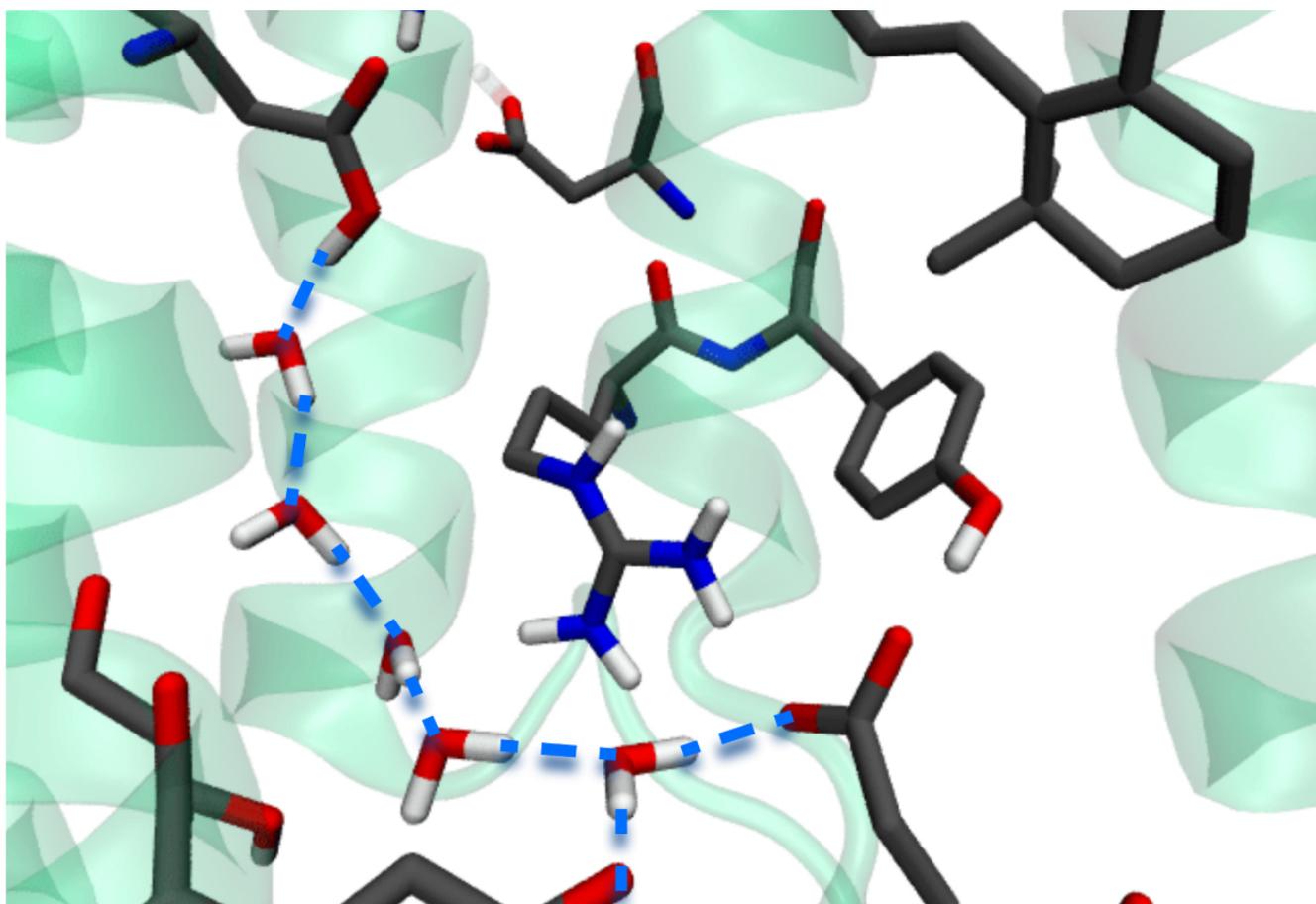


В своей работе химики исследовали фоточувствительный мембранный белок археородопсин-3, однако используемый подход может применяться при разработке других белков.

«В предыдущих исследованиях более яркие варианты сенсоров мембранного потенциала на основе археородопсина-3 находили, используя метод направленной эволюции, то есть имитируя процесс эволюции „в пробирке“. Мы использовали набор относительно ярких мутантных форм этого белка, полученный ранее, и построили их „цифровые двойники“ с помощью методов квантовой химии и биоинформатики. Это позволило определить отличия между разными формами белков и предложить новые — более яркие — варианты сенсоров для изучения мембранного потенциала», — рассказал руководитель гранта доктор химических наук Михаил Рязанцев.

Как объяснил химик, в процессе направленной эволюции последовательно генерируются «поколения» мутантных форм белков со стохастическим, то есть случайным, распределением аминокислотных замен. На каждом этапе отбираются наиболее «приспособленные» белки, в данном случае — с наибольшей яркостью свечения. Именно они используются для создания нового поколения. Такой подход позволяет учёным получить «улучшенные» белки даже при отсутствии данных об их структуре и механизмах, которые контролируют те или иные свойства. Однако, как отмечают авторы работы, при таком подходе не всегда удаётся получить самый оптимальный набор аминокислотных замен — как и в процессе эволюции не всегда формируется оптимальный набор характеристик организма.

Опираясь на результаты компьютерного моделирования, исследователи определили, какие модификации — аминокислотные замены в белке — помогают усилить яркость свечения. Оказалось, что основное отличие ярких и тусклых вариантов сенсоров заключается в состоянии протонирования двух аминокислотных остатков. Один из них протонирован в ярком состоянии, а другой — в тусклом, а переключение происходит за счёт переноса протона по «проводу» из молекул воды, которые учёные нашли с помощью методов компьютерного моделирования.



«Полученные нами белки-сенсоры — мутантные формы археоропсина-3 — имеют ряд преимуществ по сравнению с уже известными вариантами. Они обладают значительно

более яркой флуоресценцией, для их активации можно использовать „красный“ лазер, поскольку нам удалось сдвинуть спектр их поглощения в длинноволновую область. Такое излучение лучше проникает в биологические ткани, что более перспективно для последующего применения этих белков в медицине», — объяснил научный сотрудник кафедры медицинской химии СПбГУ и младший научный сотрудник ИБСиБ СПбПУ Дмитрий Николаев.

Усовершенствованные варианты сенсоров могут найти применение в биомедицинских исследованиях, в частности при изучении работы мозга и сердца с помощью флуоресцентного микроскопа.

«Разработанные белки-сенсоры могут быть полезны при разработке лекарств для лечения заболеваний мозга, таких как болезнь Паркинсона и эпилепсия, при создании препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также для диагностики различных патологий», — рассказал директор ИБСиБ СПбПУ Андрей Васин.