

Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 1

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.587.21.0011

Тема: «Новые светочувствительные каналы и транспортеры для оптогенетического контроля нейронов и исследований мозга»

Приоритетное направление: Науки о жизни; Индустрия наносистем; Рациональное природопользование

Критическая технология: Биокаталитические, биосинтетические и биосенсорные технологии

Период выполнения: 21.08.2015 - 31.12.2017

Плановое финансирование проекта: 17.10 млн. руб.

Бюджетные средства 8.55 млн. руб.,

Внебюджетные средства 8.55 млн. руб.

Получатель: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский физико-технический институт (государственный университет)"

Иностраный партнер: Institut de Biologie Structurale, Centre National de la Recherche Scientifique

Ключевые слова:

1. Цель проекта

Проект направлен на выявление и создание новых светочувствительных ретинальных мембранных белков со свойствами, необходимыми для оптогенетического контроля нервных клеток.

В результате выполнения проекта существующие знания в области понимания функций фотоактивируемых мембранных белков будут существенно дополнены новыми примерами и моделями для рационального конструирования белка. В рамках проекта планируется создать новые оптогенетические инструменты актуальные для биомедицины.

2. Основные результаты проекта

Создан теоретический базис и выявлены перспективные оптогенетические инструменты.

Выполнен аналитический обзор современной научно-технической, нормативной, методической литературы, затрагивающей научно-техническую проблему, исследуемую в проекте.

Выполнены патентные исследования.

Иностраным партнером Institut de Biologie Structurale (IBS, Франция) выполнен рациональный скрининг базы данных аминокислотных последовательностей при поддержке компьютерного моделирования для выявления перспективных кандидатов новых светочувствительных протонных и ионных каналов и насосов, которые представляют потенциальный интерес для оптогенетики.

На основе анализа ряда современных публикаций выявлены результаты поиска новых и модификация классических оптогенетических инструментов.

Показано, что основные фокусы исследований сконцентрированы на следующих задачах:

- филогенетический поиск новых светочувствительных белков транспортеров, каналов или сенсоров;
- спектроскопическая характеристика найденных и существующих молекулярных инструментов;
- структурная характеристика найденных и существующих молекулярных инструментов;
- дизайн белков с новыми свойствами, основанный на их предварительной структурной характеристике;
- демонстрация работоспособности молекулярных инструментов в модельных нервных системах, а также в высших организмах, вплоть до мышей.

Отдельно выделяются многокомпонентные сигнальные системы, которые позволяют на молекулярном уровне активировать и деактивировать клеточные сигнальные каскады.

Сделан прогноз о дальнейшей положительной динамике в области создания молекулярных механизмов для оптогенетики.

В результате патентных исследований показано, что в области методик оптогенетического контроля и их использования в нейробиологии ниша высокопроизводительных систем для рационального конструирования фотоактивируемых мембранных

белков не заполнена, что приводит к дефициту эффективных инструментов. Сделано предположение, что привлечение в качестве дополнительных оптогенетических инструментов селективных катионных насосов представляет значительный практический интерес. Показана недостаточная разработанность аналогичных технических решений в РФ и за рубежом, вследствие чего исследования в этих областях потенциально востребованы.

Иностранном партнером Institut de Biologie Structurale (IBS, Франция) выполнен рациональный скрининг базы данных аминокислотных последовательностей при поддержке компьютерного моделирования для выявления перспективных кандидатов новых светочувствительных протонных и ионных каналов и насосов, которые представляют потенциальный интерес для оптогенетики. Проведен филогенетический и аминокислотный анализ светочувствительных мембранных белков с известной функцией. Идентифицированы консервативные аминокислотные остатки в определенных позициях. Классы белков удалось охарактеризовать набором из 6 аминокислотных остатков (мотивом). Кластеризовав автоматически аннотированные родосины по этим 6 аминокислотным остаткам, удалось выделить новые кластеры белков, которые имеют мотив до сих пор не встречавшийся и не охарактеризованный.

3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки

не предполагалось

4. Назначение и область применения результатов проекта

Определение структуры натриевых помп позволит разработать подходы для создания новых ионных насосов для целей оптогенетики, а также новые инструменты, нацеленные на точный контроль событий, происходящих внутри нейронных сетей с уникальными характеристиками. Непосредственные результаты проекта найдут применение в фундаментальных исследованиях нейробиологии, а также создадут основу для медицинских применений. Сопутствующие наработки будут иметь самостоятельную важность для развития ряда научных областей затронутых в проекте: будут разработаны биоинформатические методы поиска белков с заданными характеристиками; методы экспрессии ряда мембранных белков; подходы к получению переходных состояний белков (в том числе с использованием рентгеновских лазеров на свободных электронах); методы кристаллизации мембранных белков; методы компьютерного моделирования новых белков с нужными свойствами.

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Проект обладает огромной значимостью для развития нового поколения высокоэффективных терапевтических методов лечения неврологических нарушений.

Задача разработки новых направлений для лечения неврологических заболеваний чрезвычайно актуальна в современном обществе. Отчет всемирной организации здравоохранения "Неврологические заболевания: общественный вызов" утверждает, что из миллиарда людей, 50 млн больны эпилепсией и 24 млн страдает от болезни Альцгеймера и других форм деменции. Нейрозаболевания поражают людей во всех странах, вне зависимости от возраста, пола, образования и достатка, налагая, помимо всего прочего, значительное экономическое бремя на общество. В настоящее время применение оптогенетики в медицине для лечения тяжелых заболеваний и расстройств, таких как, например, болезнь Паркинсона, эпилепсия, наркомания, депрессия, расстройство сна, боли и шизофрении лежит в плоскости обширных передовых исследований.

Таким образом, область науки оптогенетики мозга смещается от чисто академической дисциплины к разработке высокоэффективных методов вмешательства в мозговые процессы и лечения определенных патологических процессов.

6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

не предполагалось

7. Наличие соисполнителей

На первом этапе работы выполнены совместно с иностранным партнером - Institut de Biologie Structurale (IBS, Гренобль, Франция). Многолетний опыт (Nature, 2002; Nature, 2006; PNAS, 2013; Nature Communications, 2014; Nature Structural & Molecular Biology, 2015) in meso кристаллизации мембранных белков позволил команде найти слабые стороны существующих подходов в кристаллизации мембранных белков и предложить дальнейшие пути развития (Европейский патент: Gordeliy V. et al. (EP 2832741A1): Method of crystallization of membrane proteins and to compositions, devices and kits to conduct such method.). Важным преимуществом является и то, что команда использует недавно созданную уникальную научную платформу для кристаллизации мембранных белков в нанобъемах (HTMPC ISBG: UMS 3518 CNRS-CEA-UJF-EMBL), а также имеет прямой доступ к экспериментальным установкам Европейского центра синхротронного излучения (ESRF).

Иностранном партнером выполнен рациональный скрининг базы данных аминокислотных последовательностей при поддержке компьютерного моделирования для выявления перспективных кандидатов новых светочувствительных протонных

и ионных каналов и насосов, которые представляют потенциальный интерес для оптогенетики.

федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
"Московский физико-технический институт (государственный
университет)"

проректор по научной работе и стратегическому
развитию

(должность)

(подпись)

Аушев Т.А.-Х.

(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

руководитель лаборатории

(должность)

(подпись)

Бюлдт Г.Д.

(фамилия, имя, отчество)

М.П.