

ЯМР-релаксация ядер буфера как зонд для мониторинга состояния белковых растворов, включая процессы агрегации

Исследования проведены в рамках гранта РФФИ, который сфокусирован на изучении физико-химических особенностей процесса агрегации белков и других сопутствующих молекулярных процессов с целью поиска возможных средств контроля агрегации. В общих чертах наш подход к изучению агрегации белков заключается в изучении отдельных этапов этого процесса с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и дополнительных физико-химических методов. На основании анализа данных, полученных этими методами, планируется сделать вклад в разработку моделей, объясняющих зависимости ЯМР-релаксации и особенностей ЯМР спектров от параметров системы.

Умение диагностировать и управлять агрегацией позволит улучшить качество жизни людей, удешевить производство лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков и сделать применение таких лекарств более безопасным. Решение поставленных в проекте задач открывает путь к разработке иммунотерапевтических/биологических или низкомолекулярных ингибиторов и катализаторов агрегации. На данный момент агрегация, полимеризация и кристаллизация белков представляют собой процессы, которыми сложно управлять предсказуемым (неэмпирическим) образом.

За 2020 год получены новые результаты, проведены экспериментальные исследования на ряде систем, в которых агрегация белка вызывается различными способами и проявляет себя на различных размерных масштабах. Продолжены исследования агрегации белка на модельных системах (домен RRM2 белка TDP-43 и бычий сывороточный альбумин (BSA)), в том числе и с помощью нового подхода – использования молекул-зондов для гидрофобных поверхностей белка.

Образцы терапевтической вакцины HeberNasvac от вируса гепатита В (HBV) были предоставлены кубинскими коллегами из центра геной инженерии и биотехнологий Гаваны и исследованы российским коллективом исполнителей методами ЯМР спектроскопии, ЯМР релаксации и белкового гель-электрофореза.

В связи с особым режимом работы в период пандемии COVID-19, «центр тяжести» исследовательской работы был смещен в сторону теоретических и расчётных изысканий. В частности, дополнительно коллектив принял активное участие в оценке возможного влияния Кюри-Спин механизма на ядерную магнитную релаксацию для более корректной оценки полимеризации (агрегации) гемоглобина S, являющейся основным молекулярным процессом в течении распространённой серповидноклеточной болезни (эта проблема была обозначена в общем плане работ для кубинской стороны).

Результаты представлены на 4-х международных конференциях и опубликованы:

- 1) C. Cabal, M. Lores, V. I. Chizhik, S. O. Rabdano & J. C. García-Naranjo. Assessment of Contribution of Curie-Spin Mechanism in Proton Relaxation During Aggregation Process of Hemoglobin S. *Applied Magnetic Resonance*, volume 51, pages 1647–1652 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00723-020-01241-x>
- 2) S. O. Rabdano, S. S. Bystrov, D. A. Luzik & V. I. Chizhik. NMR Relaxation of Nuclei of Buffer as a Probe for Monitoring Protein Solutions Including Aggregation Processes. *Applied Magnetic Resonance*, volume 51, pages 1653–1668 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00723-020-01227-9>
- 3) Yu V. Bogachev, A. V. Nikitina, V. V. Frolov, V. I. Chizhik. MRI-guided therapy. *Technical Physics*, volume 65, pages 1427-1435 (2020). <https://doi.org/10.1134/S1063784220090078>