

Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

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

по этапу № 3

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.574.21.0025

Тема: «Разработка технологии и программного обеспечения измерения внутриклеточного давления клетки по данным атомно-силовой микроскопии»

Приоритетное направление: Науки о жизни

Критическая технология: Нано-, био-, информационные, когнитивные технологии

Период выполнения: 17.06.2014 - 31.12.2015

Плановое финансирование проекта: 11.20 млн. руб.

Бюджетные средства 9.40 млн. руб.,

Внебюджетные средства 1.80 млн. руб.

Получатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Тольяттинский государственный университет"

Индустриальный партнер: Закрытое акционерное общество "Нанотехнология МДТ"

Ключевые слова: Атомно-силовая микроскопия, мембрана клетки, внутриклеточное давление, моделирование ригидности мембраны клетки, клетки крови

1. Цель проекта

Цель проекта — разработка методик, математических моделей и программного обеспечения для обработки данных атомно-силовой микроскопии с целью визуализации упругих состояний мембраны клеток крови и оценки внутриклеточного давления в соответствии с разработанными математическими моделями.

2. Основные результаты проекта

В проекте разработана методика определения внутриклеточного давления и программное обеспечение для анализа данных атомно-силовой микроскопии. Проведено исследование мембраны эритроцитов экспериментальных животных, которое показало разрушение мембраны при механической желтухе с ростом концентрации билирубина. На основе данных атомно-силовой микроскопии проведены измерения линейных размеров эритроцитов в норме и при механической желтухе класса А, В и С. Показано, что с ростом воздействия билирубина на мембрану происходит изменение морфологии эритроцита, уменьшение центрального изгиба мембраны и, соответственно, увеличение объема эритроцита. Интересно, что при этом изменение площади оснований эритроцитов практически не происходит, что соответствует численному расчету механической модели эритроцита. На основании экспериментальных АСМ данных был проведен расчет внутриклеточного давления в эритроцитах при разной степени механической желтухи. Полученные результаты показали, что внутриклеточное давление является чувствительным параметром к состоянию мембраны эритроцита и отражает процесс ее разрушения.

На основе методики разработаны программная документация и программный комплекс расчета упругих состояний и оценки внутриклеточного давления по данным атомно-силовой микроскопии. Сделаны технико-экономическая оценка результатов ПНИ, обобщение и выводы по результатам ПНИ, а также рекомендации по использованию результатов ПНИ в реальном секторе экономики. Проведены работы по внедрению результатов ПНИ для системы управления и анализа атомно-силовым прибором Next компании ЗАО «Нанотехнология-МДТ», подписан соответствующий Акт о внедрении. Данный программный продукт повысит конкурентоспособность российского производителя в области нанотехнологий и даст новую методику для исследователей клеточных процессов и диагностики заболеваний.

Разработка программного комплекса оценки внутриклеточного давления на основе данных атомно-силовой микроскопии сделано впервые в мире. В качестве приложения полученных результатов разработана общая схема биосенсора для оценки внутриклеточного давления эритроцитов на основе микроканального кремния и метода Культера. В проекте теоретически разработаны элементы электрического питания биосенсора на основе фото- и бетавольтаики и позволяющие использовать его *in vivo*. Практическим приложением полученной методики и биосенсора будут исследования в области диагностики и лечения

онкологических заболеваний.

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

изобретение заявка № 2015133494 от 10.08.2015г. "Планарный высоковольтный фото- и бетавольтаический преобразователь и способ его изготовления", РФ

изобретение заявка № 2015133496 от 10.08.2015г. "Комбинированный накопительный элемент фото- и бетавольтаики на микроканальном кремнии", РФ

4. Назначение и область применения результатов проекта

Приложение разработанного метода в медицине и биологии представляется перспективным. Помимо проведенных исследований желтухи представляет интерес исследование влияния различных факторов на мембрану клеток при онкологии, в частности при раке печени. Ионный перенос через клеточную мембрану играет решающую роль в функциях опухолевых клеток, таких как регулирование объема клетки, миграция, клеточный цикл, пролиферация клеток, а также гибель клеток [23]. Все функции являются критически важными для выживания опухолевых клеток и формирования метастаз. Ионные каналы раковых клеток активируются с помощью факторов роста и гормонов [23], что является необходимым для выживания опухолевых клеток. В результате наиболее перспективным направлением поиска противоопухолевых препаратов является поиск действующих веществ, направленных на ионные каналы соответствующей опухоли [24]. При этом происходит поиск ионных каналов, которые могут быть использованы в качестве мишени в клинике для подавления роста опухоли, и которые не нарушают функции для других клеток.

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Результаты ПНИР будут применяться в медицине для диагностики и лечения онкологических заболеваний как инновационные методы и подходы, связанные с оценкой внутриклеточного давления в клетках крови. Полученное программное обеспечение будет использоваться для системы управления и анализа атомно-силовым прибором Next компании НТ-МДТ, которая выступает в качестве индустриального партнера и берет на себя обязательства по внедрению результатов ПНИР. Данный программный продукт повысит конкурентоспособность российского производителя в области нанотехнологий и даст новую методику для исследователей клеточных процессов и диагностики заболеваний.

Диагностика внутриклеточного давления необходима при лечении онкологических заболеваний, поскольку для раковых клеток давление, при котором происходит гибель клетки намного меньше, чем для здоровых клеток. Таким образом, проект позволит развивать инновационные методы лечения рака на клеточном уровне с переходом к персонализированной медицине. При дальнейшей реализации проекта будет разработана диагностика онкологических заболеваний, на основе которой предлагается разработать эффективные методы лечения онкологических заболеваний. При этом проект направлен на развитие методов персонализированной медицины и лечения рака на клеточном уровне. Основанием для успешного коммерческого завершения проекта является тот факт, что упругие свойства мембраны раковых клеток в разы меньше, чем у здоровых клеток, а следовательно для раковых клеток давление, при котором происходит гибель клетки также намного меньше, чем у здоровых клеток.

6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

В качестве коммерческого приложения в проекте предложена МЭМС схема биосенсора определения внутриклеточного давления, а также элементы биосенсора - схема для импульсной зарядки микроаккумуляторов на основе бетавольтаического элемента, которая позволяет накапливать заряд при генерации тока в р-n переходе в тонкопленочном конденсаторе. Разработанные технологии микроаккумуляторов с низкими утечками позволяют накапливать энергию в твердотельных батареях, питаемых от импульсных элементов бетавольтаики. Таким образом, для создания прорывных технологий в имплантируемых устройствах в медицине (биосенсоров *in vivo*) необходимо соединить несколько технологий: химические твердотельные аккумуляторы, бетавольтаические элементы, а также систему зарядки конденсатора и его импульсного разряда для восстановления заряда в аккумуляторе. Такая система станет энергонезависимой и позволит миниатюрным МЭМС устройствам для медицинской диагностики получать данные и передавать их на расстояние в течение длительного периода времени.

7. Наличие соисполнителей

Соисполнители по 3-му этапу проекта отсутствовали.

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
"Тольяттинский государственный университет"

ректор

(должность)

(подпись)

Криштал М.М.

(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

снс ТГУ

(должность)

(подпись)

Нагорнов Ю.С.

(фамилия, имя, отчество)

М.П.