



КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
Центр перспективного развития

## Приложение к информационному дайджесту: политика, образование, университеты

11 августа 2014 года

### **Академик В. Власов: "В Новосибирске можно создать биомедицинский центр мирового уровня"**

В 2013 году в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН началась работа в рамках мегагранта правительства РФ, выигранного лауреатом Нобелевской премии 1989 года профессором Йельского университета Сиднеем Альтманом. Основной темой научной работы является разработка ген-направленных противобактериальных и противовирусных препаратов. О первых результатах работы лаборатории, которую возглавил американский ученый, рассказывает директор ИХБФМ академик Валентин Власов.

- Валентин Викторович, удалось ли приблизиться к созданию нового лекарства?

- Работа идет очень хорошо. Задача была поставлена сверхвысокая: целью проекта является создание нового вида противобактериальных соединений. Огромная проблема на сегодняшний день, о которой много говорят, и у нас, и за рубежом – это проблема множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов. Микробы стали сейчас устойчивыми к антибиотикам, и в США, и в других развитых странах огромная проблема – это госпитальные инфекции. Человек попадает в больницу с небольшой болячкой, а заражается там местным микробом, который уже ничем не лечится.

Надо сказать, что это всеобщая проблема – появились устойчивые стафилококки, эволюционирует малярийный плазмодий. Это, в общем,

природный процесс – начинаешь воевать какой-то химией с биологическим объектом, он начинает защищаться, сопротивляться и вырабатывать устойчивость. Природа оказалась очень изощренной в этом плане, и сегодня ВОЗ бьет тревогу: приближается время, когда современные лекарства вообще не будут помогать. На сегодняшний день осталось всего несколько антибиотиков, которые хоть как-то работают, еще один шаг – и будет еще хуже. У нас в России или, например, на Украине есть туберкулезные штаммы, которые очень трудно лечатся, у американцев – стафилококк.

Для того чтобы с этим бороться, существует несколько идей, одна из них – использовать ген-направленные соединения, которые будут убивать только вполне определенный микроб и не трогать другие. Сейчас же, если мы, например, антибиотик съели, мы уничтожили множество и вредных и полезных микробов в организме, излечились от одной болезни, но заработали, по крайней мере, проблемы с желудком.

Решением проблемы создания эффективных "умных" антибиотиков, поражающих лишь целевую бактерию, занимается лаборатория Сиднея Альтмана в США и созданная им новая лаборатория в Новосибирске. Надо сказать, что впервые технологиями разработки "умных" ген-направленных препаратов наш институт стал заниматься еще в 70-е годы прошлого века, впервые в мире. Такого типа соединения уже находят ряд применений в биологии и медицине.

Несколько слов о самой идее создания препаратов. Все очень просто: используется способность нуклеиновых кислот образовывать двуцепочечные структуры. Сейчас все уже знают, что две цепочки в спирали ДНК комплементарны – одна цепочка свяжется с другой только в том случае, если между цепочками имеется полное соответствие в расположении составляющих их мономеров-нуклеотидов (примерно как застежка-молния). Отсюда следует, что если взять правильно построенный фрагмент цепочки (его называют олигонуклеотидом), то он будет связываться только с заданной цепочкой нуклеотидов кислоты. То есть, например, мы знаем

строение гена вируса, синтезируем подходящую цепочку, и она "прилипнет" именно к геномной нуклеиновой кислоте вируса. А дальше – вопрос техники, можно к ней присоединить молекулу, поражающую нуклеиновую кислоту-мишень, или мобилизующую клеточные ферменты, инактивирующие нуклеиновые кислоты. Все – ген-направленный реагент готов, он будет действовать только на целевой геном. Конечно, это упрощенная картина – нужно использовать не просто олигонуклеотид, а научиться защищать его от разрушения клеточными белками, нужно, чтобы он был нетоксичен, а главное – разработать лекарственную форму, обеспечивающую поступление препарата внутрь клетки, где спрятаны гены.

В рамках работы по мегагранту команда получилась довольно большая – потому что, во-первых, химики должны участвовать в этом деле, во-вторых, те, кто работает с бактериями – надо же все испытывать на реальных мишенях. Чуть больше года прошло с момента начала работы, и наши химики очень сильно продвинулись. Уж не знаю, получится ли в близкое время долгожданное волшебное противобактериальное лекарство, но уже получены химические соединения, которые могут найти самое широкое применение в разных областях и науки и техники. Получился очень хороший вариант аналога олигонуклетиды, который сохраняет стабильность в крови, не разрушается, образует очень хорошие комплексы – дело в том, что в природе нуклеиновая кислота быстро разрушается в крови с помощью специальных ферментов.

- Все же предполагается создать лекарство широкого или узкого спектра действия?

- Можно будет делать и так, и так, эта проблема решаема легко. Но неприступной пока остается проблема доставки препарата к его мишени - в бактериальные клетки. Если эта проблема будет решена, дальше можно будет воздействовать или на бактерию какого-то одного вида, или на какую-то совокупность бактерий разных видов. Смысл в том, что вещество действует непосредственно на ген бактерии, и там можно подобрать

"мишень" – или это будет универсальный ген, который есть у всех бактерий, или, наоборот, какой-то уникальный, свойственный именно этому микроорганизму. Поскольку молекулы ген-направленного соединения довольно большие по размеру, в бактерию они проникают с трудом. Как с этим можно бороться? Есть природные переносчики – пептиды (фрагменты белков), которые могут проникать через этот барьер. Сейчас мы наше потенциальное лекарство присоединяем к этим белкам, и надеемся, что оно "паровозом" дойдет куда надо.

Заодно мы решили побороться этим способом с вирусом гриппа. Это сделать проще, потому что на вирусную нуклеиновую кислоту можно воздействовать, когда она находится в клетке человека, а в нашу клетку попасть легче, чем в бактериальную. У нас клетка просто окружена мягким липидным слоем, а у бактерии есть еще слой полисахаридов – своего рода "броня".

Пока что работа идет на стадии химии, мы синтезируем необходимые вещества.

С вирусом гриппа мы работаем давно, и такого типа эксперименты у нас были, но использовались другие соединения. В целом можно сказать, что с вирусом гриппа удастся повоювать с помощью олигонуклеотидов.

Природа подсказывает нам много возможностей. Например, в организме есть маленькие РНК, они присоединяются к определенному месту определенных ДНК или РНК и затем происходит разрушение мишеней белковыми комплексами. Эти механизмы используются, например, бактериями, чтобы уничтожать "вражеские" нуклеиновые кислоты вирусов. Ведь когда вирус проникает в бактерию, он "впрыскивает" в нее свою нуклеиновую кислоту, чтобы потом сделать свое "черное дело". А бактерии умеют распознавать это вторжение, и посылает небольшие кусочки нуклеиновых кислот, чтобы они связались с чужой нуклеиновой кислотой. Дальше к ним "прицепляется" белок, который расщепляет агрессора. Такие механизмы работают и в клетках человека, и их можно использовать в самых разных целях. Сейчас

этот подход широко используется в генетике – это способ действовать на гены, то есть редактировать геном. Бактерии используют этот механизм для борьбы с вирусами, а мы можем использовать для воздействия на любые нуклеиновые кислоты, сейчас это самая передовая и прогрессивная тематика. В перспективе – лечение генетических заболеваний.

- То есть, в принципе, речь идет о том, чтобы воздействовать на любую часть генома?

- Да, если мы хотим что-то вставить в определенный ген или убрать – мы можем направить туда специально сконструированную нуклеиновую кислоту, "вооружив" ее бактериальными белками, которые умеют расщеплять ДНК. Этим же способом можно воздействовать и на РНК, только там используются другие белки.

- Ограничения у этого метода есть?

- Ограничений сейчас несколько. Во-первых, как я уже сказал, это довольно большие молекулы, и в клетку их "загнать" непросто. В лабораторных условиях можно сделать электрический пробой клеточной стенки или просто механически проткнуть ее, а на уровне организма это сделать гораздо сложнее. Второе ограничение состоит в том, что для бактерий, использующих этот механизм, по большому счету, высокая точность не нужна – им надо врага уничтожить как системой "Град", а снайперская винтовка им ни к чему. А нам-то нужна именно снайперская точность, иначе получается, что, прицелившись и попав в нужное место, можно задеть "осколком" другой фрагмент генома и повредить его. В общем, это не очень здорово, потому что в гены вмешиваться нужно очень аккуратно. Тем не менее, ясно, перспективы огромны, работы активно ведутся – за последние три года опубликованы сотни статей по этой тематике. С помощью геномного редактирования можно, например, бороться и с ВИЧ, уже есть публикации на эту тему. У пациента берут клетки костного мозга, модифицируют их таким образом, что они становятся невосприимчивы к вирусу. Оставшиеся у больного клетки иммунной системы убивают

химиотерапией или облучением. Все, иммунной системы у него больше нет. После этого ему вводят его же модифицированные клетки, и у него появляется новая иммунная система, которой не страшен ВИЧ.

В отдельных случаях с помощью нуклеиновой кислоты можно бороться с онкологическими заболеваниями. Дело в том, что рак – это, по сути, не одно, а несколько разных заболеваний, и поэтому одного лекарства для всех его видов не хватит. Если иммунная система не справляется с опухолевыми клетками, может помочь иммуностимулирующая нуклеиновая кислота. Такой препарат разработан у нас в институте, в настоящее время мы проводим доклинические исследования.

- Перспективны ли эти соединения в борьбе с болезнями Альцгеймера, Паркинсона и т.п.?

- С этими заболеваниями пока все не так просто, потому что пока не очень понятен механизм их развития. Непонятно, какие гены за это отвечают. Собственно, о заболевании становится известно, когда оно доходит до последних этапов, когда изменяется конфигурация белков. Поэтому, если будет найден ген, ответственный за развитие, например, болезни Альцгеймера, тогда можно было бы попробовать на него воздействовать ген-направленным соединением.

Мы изучаем белки, их связь с антителами. Ведь как развиваются эти патологические состояния? Есть определенные белки, которые, когда они правильно "сложены", организованы в пространстве, нормально выполняют свою функцию. В некоторых случаях они начинают изменять свою структуру. К примеру, в нормальном состоянии они имели форму, образно говоря, шарика, а приобрели форму кубика. Когда белки перешли в эту новую форму, они стали "слипаться" друг с другом, образуя достаточно большие конгломераты. Они откладываются в определенных участках мозга и, собственно, от них вред и происходит. Задачей является либо разрушение этих агрегатов, либо создание средств, которые не допустили бы их образования вообще.

Теоретически можно попробовать использовать антитела, которые связывались бы с этими измененными белками, не давая им возможности слипаться, либо подобрать химические вещества, которые бы это делали.

- Вы упомянули возможность применения полученных соединений не только в фармацевтике. Что это может быть?

- Они могут найти применение в диагностике, там, где используется взаимодействие нуклеиновых кислот, и даже в микроэлектронике.

Дело в том, что из ДНК можно сделать небольшие конструкции для различных целей. Допустим, нужно присоединить частицы металла или провода к определенной точке на микрочипе. ДНК позволит связать эти элементы с высочайшей точностью, при этом она может сформировать и поверхность этого чипа, то есть ее не надо будет вырезать или протравлять. Достаточно налить раствор и она сама все сделает. Фрагменты ДНК сами связываются между собой по принципу липучки: получаются двойные цепочки, петли ДНК, трехмерные клубки заданной формы. Эта технология, которую называют "ДНК-оригами", сейчас активно разрабатывается, потому что на сегодняшний день нет другого материала, который мог бы осуществить самосборку, а ДНК это может.

С этой точки зрения химически измененная ДНК удобнее, потому что она прочнее природной.

- Насколько перспективны работы по созданию искусственного генома, которыми занимается, в частности, Крэйг Вентер в США?

- Это очень перспективное направление, прежде всего для технологий. Конечно, сейчас они просто тренируются – дело в том, что для того, чтобы синтезировать гены, недостаточно собрать цепочку АТГЦ (аденин, тимин, гуанин и цитозин, составляющие ДНК - ИФ). Нужно в определенные точки внести химические метки – присоединить специально модифицированные группы, это очень непросто сделать. Однако сейчас синтетическими биологами сделан смелый шаг вперед. Синтезированы новые искусственные

пары, химические, их научились встраивать в ДНК. Это позволило резко увеличить сложность белков.

Пока что это чисто фундаментальные исследования - нужно понять, насколько точно нужно делать искусственные структуры, будет ли природная белок-синтезирующая система с ними справляться. Но ведут они к огромным возможностям. Все, что мы производим с помощью биотехнологии – лекарства, химические соединения, биотопливо – все основано на использовании бактерий и дрожжей. Но бактерии и дрожжи появились на Земле не для того чтобы мы с ними упражнялись в биотехнологиях, у них с этой точки зрения много "лишнего". Нам же необходимо сделать такую бактерию, которая делает только то, что нужно. Допустим, необходимо, чтобы бактерия синтезировала моторное топливо из древесины. Но бактерия-то в этом процессе не заинтересована! Ей нужно кушать, размножаться, воевать с другими микроорганизмами и так далее. Так вот, с помощью синтетической биологии можно сделать то, что в природе недостижимо - и убрать лишние функции, и добавить новые, и создать микроорганизмы, которые синтезируют нужное нам, даже если исходно оно в природе не существовало.

- Как Вы оцениваете ситуацию с законодательным обеспечением биомедицинских исследований?

- С законодательством у нас, конечно, безобразие полное. До сих пор не принят закон о работе с клетками, к разработке которого приступили лет пять назад. Напомню, что когда начались работы с эмбриональными стволовыми клетками, американцы сначала эти исследования притормозили по этическим соображениям, после долго обсуждали, решили, что государство не может финансировать такие исследования, однако частным компаниям это делать не возбраняется.

У нас в течение нескольких лет была фора – мы могли бы совершить рывок, более того, мы могли бы пригласить к себе ученых из тех же США.



Почти анекдот - есть такое мнение, что закон о работе с клетками до сих пор не принят потому, что он исключает коррупцию. Заинтересованные лица знают, каким образом можно нажать на обычных лекарствах в процессе их производства, а на клетках это не получается, потому что они берутся у пациента, обрабатываются на месте и ему же возвращаются.

Ситуация абсолютно ненормальная. Между тем, именно в Новосибирске и можно создать мировой биомедицинский центр, занимающийся клеточными технологиями, причем давно. На сегодня нет более прорывных направлений, чем стволовые клетки и геномное редактирование. И то, и другое у нас есть, причем на очень высоком уровне.

У нас есть Институт клинической иммунологии, которым руководит академик Владимир Козлов, много лет работающий со стволовыми клетками. Не будь законодательного тормоза, он давно бы уже оказался впереди всех. По сути, этому институту сейчас не позволено делать то, что надо бы делать. Но у них все есть: и клеточные вакцины от рака, и стволовые клетки и многое другое они могут делать.

У нас есть замечательная база для практического применения разработок. Кроме Института клинической иммунологии есть НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Мешалкина, в котором прекрасная наука и богатый опыт клинических испытаний. Есть лаборатория эпигенетики развития Института цитологии и генетики СО РАН, которой руководит Сурен Закиян, где хорошо поставлено геномное редактирование и работа с индуцированными стволовыми клетками – то есть такими, которые не берутся из эмбриона, а создаются из обычных клеток организма.

Работы по созданию клеточных технологий и геномному редактированию ведутся в нашем институте – ИХБФМ СО РАН. В СО РАН есть центр, в котором изучают геномы вирусов и бактерий, особенности геномов народов России. Уже сейчас можно получить своего рода "генетический паспорт" человека, выявить новые маркеры заболеваний. Стоимость расшифровки генома быстро снижается.

То есть в Новосибирске совершенно уникальная ситуация. На сегодняшний день в России можно было бы создать два биотехнологических центра, занимающихся клеточными технологиями на мировом уровне – в Москве и в Новосибирске.

Конечно, наши ресурсы несопоставимы с теми, которыми располагают зарубежные научные центры, кроме того, процесс тормозится реформой РАН. Ведь что происходит? Три года назад появилась первая статья по геномному редактированию, за рубежом мгновенно начали этим заниматься. Тысячи лабораторий включаются в этот процесс. У нас попробуй это сделать! Все расписано на годы вперед, а грантами реагировать на эти вызовы оперативно не получается. Оборудование и реактивы мы покупаем с большим запозданием, и переплачиваем в разы по сравнению с нашими зарубежными коллегами.

Своими силами, в рамках текущего финансирования, создать структуру, способную на требуемом уровне разрабатывать клеточные технологии, практически невозможно – нужны специальные решения для развития данного направления первостепенной важности, необходимы разовые серьезные вложения в оборудование, в оборудование соответствующих специальных помещений и так далее. То есть работать мы, конечно, можем и на имеющихся ресурсах, но конкурировать с зарубежными научными организациями при существующих наших проблемах крайне трудно.

- Гранты Российского научного фонда как-то могут исправить положение?

- Гранты, хотя это очень позитивная практика, позволяющая финансировать перспективные исследования, не решают проблемы развития новых крупных направлений. Сейчас объявлен конкурс на самые высокие гранты РФФИ, если бы получить такой - можно было бы начать серьезное дело. Но ведь на всю Россию будет 25 грантов, на все науки. То есть по каждому направлению науки будет от одного до трех институтов-победителей. Когда в конкурсе побеждает один из трех-пяти – можно говорить о справедливости, экспертизе, критериях оценки и так далее. Но когда один из ста, и грантов

всего 25 – о справедливости говорить не приходится. Ведь в менее конкурентных ситуациях у нас получаются удивительные результаты. Например, был проведен конкурс для создания новых научных групп. Речь шла в первую очередь о создании групп молодыми учеными. А когда был обнародован список победителей, в нем оказались академики пенсионного возраста.

<http://www.interfax-russia.ru/Siberia/exclusives.asp?id=528961>