

## **Новости биотехнологии**

**Международная «Организация биотехнологической промышленности» (БИО) опубликовала результаты первого в своем роде исследования зависимости венчурного финансирования производства лекарств и патентования результатов исследований от характера заболеваний за десятилетний период с 2004 по 2013 годы (*Business Wire, дата обращения 9 февраля 2015 г.*)**

«Венчурное финансирование — это жизненная сила нашей отрасли, а потому мы хотели лучше понять тенденции последнего десятилетия, проведя насколько возможно разностороннее и полное исследование», — приводит слова исполнительного вице-президента подразделения развивающихся компаний «Организации биотехнологической промышленности» (БИО) Картье Эшана (Cartier Esham) «Business Wire». «Нашей целью было выявить тенденции в финансовой поддержке возникающих компаний — производителей лекарств в специфических областях терапии, находящихся на разном инновационном уровне», — добавил он.

В исследовании были проанализированы четыре базы данных по инвестиционным капиталам, предназначенным для финансирования новых, растущих и борющихся за место на рынке компаний: Thomson Reuters, BioCentury, Elsevier и Evaluate Pharm. В поле зрения аналитиков попали 1200 американских компаний — производителей лекарств, которые за последние 10 лет получили 2000 траншей инвестиций на сумму 38 млрд. венчурного капитала.

Основные выводы исследования следующие: 78% американских венчурных инвестиций в клиническую медицину уходят на исследования и разработки (R&D) новых лекарственных препаратов, что свидетельствует о приоритетности инноваций для венчурного инвестора. Общее венчурное финансирование R&D лекарств упало на 21%, с 21,5 млрд. долл. США до 16,7 млрд. при сравнении пятилетних периодов до и после последнего финансового кризиса (2004—2008 против 2009—2013).

Наблюдается падение венчурных инвестиций в R&D новых лекарств в области заболеваний, касающихся больших популяций — таких, как диабет различных типов, психические, желудочно-кишечные, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания.

Финансирование исследований в области редких заболеваний за последнее десятилетие значительно возросло как в денежном выражении, так и в количестве инвестирующих компаний.

По сравнению с рекордным 2006 г. «посевные инвестиции» (вложение денег в инновационные компании, находящиеся на самой ранней стадии развития, но имеющие высокий потенциал роста) снизились на 30%, хотя вложения в конкретные исследования и разработки новых лекарств увеличились.

**Работоспособный в организме мыши кишечник выращен тканевыми инженерами из человеческих клеток (*American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology, published online 8 January 2015 г.*)**

Очередной продукт биоинженерии несет важные элементы слизистой оболочки функционирующего кишечника и способен поглощать такие соединения, как сахара, а также поддерживать межклеточные связи.

Работа ученых Детской больницы Лос-Анджелеса (Children's Hospital Los Angeles) стала еще одним шагом на пути развития регенеративной медицины, призванной восстанавливать пораженные участки организма методами биоинженерии. Тонкий кишечник, восстановленный путем тканевой инженерии (tissue-engineered small intestine, TESI) из стволовых клеток, содержащихся в кишечнике человека, открывает перспективы для эффективного лечения синдрома короткой кишки — серьезного расстройства, которое чаще всего встречается у детей с врожденными пороками развития кишечника, особенно у недоношенных. Группа лос-анджелесских биоинженеров под руководством Трейси Грикшейт (Tracy Grickscheit) ранее уже демонстрировала возможность выращивания тонкого кишечника из донорской ткани этого отдела желудочно-кишечного тракта человека при имплантации мышам, которые были неспособны на иммунное отторжение. Но эти исследования зафиксировали лишь развитие базовых компонентов тонкого кишечника, поддерживающих его структуру. Для того, чтобы имплантат был клинически перспективным, необходимо убедиться в наличии у него барьерных функций при сохранении способности всасывать питательные вещества и поддерживать водно-солевой обмен.

Через четыре недели после имплантации подложки с человеческими тканями кишечника в организм мышей Грикшейт и ее коллеги обнаружили, что протоорган обрел многие особенности, характерные для тонкого кишечника человека, в том числе бокаловидные клетки в слизи и специализированные клетки, выделяющие кишечные гормоны. Более того, имплантаты вели себя, как настоящие миникишечники, расщепляя сложные сахара на простые.

Некоторое время назад сообщалось о другом выращенном образце функционального человеческого кишечника. Его получили биоинженеры Медицинского центра при Детской больнице Цинциннати (Cincinnati Children's Hospital Medical Center) в Огайо. Этот миниатюрный «кишечный органоид», как его называли авторы, был успешно подсажен в почку мыши. В отличие от нынешнего тканеинженерного кишечника, кишечный органоид был выращен из индуцированных плюрипотентных клеток, т. е. из клеток, которые были получены репрограммированием клеток взрослого человека, и следовательно, донором «материала для починки» при таком подходе теоретически может служить и сам пациент.

**Биологи-синтетики нашли способ предотвратить размножение генетически модифицированных организмов вне лаборатории (*Nature, published online 21 January 2015 г.*)**

Разработанный известным генетиком-экспериментатором Джорджем Черчем (George Church) из Гарвардского университета (Harvard University) и его коллегами метод обеспечения биологической безопасности ГМО приводит к тому, что генетически модифицированные микробы, будучи выпущенными из лаборатории в окружающую среду, погибают от недостатка питательных веществ.

Когда речь идет о микробах, таких мер физического сдерживания, как хранение на чашках Петри и в лабораторных емкостях может быть недостаточно. Как пояснили авторы в комментарии для «Nature News», «стеклянная посуда может разбиться, культура может попасть на одежду сотрудника и таким образом выйти наружу». Для того, чтобы это стало невозможно в принципе, Черч с коллегами создали штамм кишечной палочки (*Escherichia coli*) с радикально измененным геномом, который обуславливает включение в нескольких местах в последовательность белков при трансляции синтетических аминокислот, без которых бактерия не способна синтезировать нормально

упакованные белки на матрице РНК. Вместо распознавания определенного триплетного амбер-кодона ДНК (UAG) как терминатора бактерия с измененным кодом воспринимает эту последовательность как указание на включение в белок новой, не существующей в природе аминокислоты.

«Если вы создаете взрывоопасный химический реактив, вы должны заложить в него стабилизатор», — отмечает Джордж Черч в комментарии изданию «Science World Report». «Если вы конструируете автомобиль, вы должны предусмотреть в нем ремни и подушки безопасности, ... в нашем случае новый геном и синтетические аминокислоты — это автомобиль с ремнями и подушками» — добавляет он.

Генетически модифицированная Черчем соавт. кишечная палочка не только безопасна, но и устойчива к двум вирусам. Теоретически такие штаммы бактерий могут иметь биотехнологическое применение с меньшим риском вирусного заражения.

**Широкомасштабное использование биотоплива не имеет смысла, считают эксперты неправительственной организации «Институт мировых ресурсов» (*World Resources Institute Report, 28 January 2015 г.*)**

Очередной доклад «Института мировых ресурсов» поднимает вопрос о том, какое влияние оказывает развитие биоэнергетики на будущее продовольствия и климата на планете. Эксперты неправительственной организации пришли к следующим выводам:

1. Повышенная добыча биомассы для топлива уменьшает возможности для производства продовольствия. В 2050 г. по прогнозам потребуется производить пищи на 70% больше, чем сейчас. Согласно планам стран с развитой экономикой, к этому времени на биотопливо перейдут порядка 20% потребителей, что потребует удвоения количества собираемой биомассы, а это, по оценкам авторов доклада, нереально.

2. Использование биоэнергетики слишком неэффективно. Выращиваемый в тропиках сахарный тростник преобразует всего лишь 0,5% солнечной энергии в сахар, и всего лишь 0,2% в этанол. Маис, который выращивается в Айове, перерабатывает 0,3% энергии в сахар и 0,15% в этанол. На трех четвертях поверхности Земли сегодняшние солнечные батареи способны производить примерно в 100 раз больше энергии, чем когда-либо смогут растения даже по самым оптимистичным прогнозам.

3. Использование биотоплива не уменьшает выбросы CO<sub>2</sub> в атмосферу. Принято считать, что выбросы углекислого газа в результате человеческой деятельности влияют на климат планеты. Сторонники биотоплива любят говорить, что поскольку растения сначала растут и потребляют углекислый газ, то это количество диоксида углерода можно «вычесть» из результирующего выхлопа при сгорании биотоплива. Однако поскольку эти растения в любом случае выросли бы (например, при их употреблении в пищу), то тот факт, что они будут использоваться для производства топлива, не снижает выделение углекислого газа в атмосферу.

4. Польза биотоплива преувеличена, поскольку объем и возможность использования отходов обработки растений — опилок, стеблей и прочего — ограничены. Эксперты опасаются, что увеличение доли спрессованных древесных отходов в биотопливе обусловит уменьшение количества деревьев на планете.

**Микробиологи сообщили о дешевом и быстром способе производства спирта с использованием газообразного азота (*Proceedings of the National Academy of Sciences, published online before print February 2, 2015 г.*)**

Открытие ученых из Университета Индианы в Блумингтоне (Indiana University, Bloomington) может сэкономить промышленности огромные средства, связанные с производством альтернативного ископаемому биотоплива. В статье группы авторов под руководством Джеймса МакКинлэя (James McKinlay) речь идет о биоэтаноле, или целлюлозном этаноле, который, как правило, получают в процессе дрожжевой ферментации из несъедобных частей растений. МакКинлей с коллегами обратились к производящим спирт бактериям р. *Zymomonas*.

Обычное целлюлозное сырье содержит мало азота, который необходим для роста производящих спирт микроорганизмов, а потому в настоящее время биотехнологи, проводя дрожжевую ферментацию этого материала, вынуждены обогащать среду недешевыми азотными добавками — кукурузным экстрактом и фосфатом аммония. Исследователи из Индианы, изучая поведение бактерий вида *Zymomonas mobilis* при совместном культивировании с азотфиксирующими *Rhodospseudomonas*, обнаружили способность первых использовать газообразный азот. Увидев, что *Zymomonas* могут конвертировать атмосферный газ в аммоний, ученые предположили, что это может сопровождаться снижением продукции этанола, пос-

кольку и утилизация азота, и производство спирта требуют от бактериальной клетки энергетических затрат. Однако к удивлению авторов выход этанола при использовании только атмосферного азота (без азотсодержащих добавок в среде) не изменился. Более того, оказалось, что при определенных условиях бактерии превращают простые сахара в этанол значительно быстрее без подпитки азотсодержащими соединениями. Из этого наблюдения родилась идея о замене азотных добавок в среде ферментации на газообразный азот.

«До недавних пор этанол в основном производили из съедобных растений, однако в последнее время с коммерциализацией биотоплива появилась острая нужда в целлюлозном этаноле», — поясняет МакКинлэй. Самые крупные затраты при производстве целлюлозного этанола связаны с ферментами, которые должны расщеплять целлюлозный материал до простых сахаров, превращаемых затем в этанол микроорганизмами. Авторы считают, что азотные добавки хоть и не критично, но вполне предсказуемо повышают стоимость процесса, в то время как использование фиксирующих азот воздуха бактерий *Zymomonas* может его удешевить.

**Метагеномные исследования в нью-йоркском метро выявили неизвестные микробы, а на одной из станций до сих пор живут бактерии, принесенные ураганом Сэнди два года назад (*Cell Systems 2015, №1, pp.1—15*)**

Группа исследователей под руководством биоинформатика Кристофера Мейсона (Christopher Mason) из Медицинского колледжа Вейла Корнелла (Weill Cornell Medical College) опубликовала «метагеномную карту» нью-йоркского метро. По фрагментам ДНК, выделенным из микробных образцов, собранных с поверхностей сидений, турникетов и поручней, авторам удалось установить присутствие в метрополитене Нью-Йорка около 1700 видов бактерий, вирусов и одноклеточных эукариот, более половины которых относится к до сих пор неизвестным организмам. Идентифицированные образцы ДНК в основном принадлежат бактериям. И хотя среди штаммов были обнаружены возбудители сибирской язвы и бубонной чумы, большая часть выявленных штаммов безвредна. По словам Мейсона, которые приводятся в заметке на сайте «Scientific American», «обрывки опасной ДНК присутствуют в следовых количествах, следовательно, они могут быть фрагментами генов, захваченными другими бактериями при горизонтальном переносе (который может происхо-

дять в общей среде обитания), или остаться от погибших микроорганизмов. Подавляющее большинство идентифицированных бактерий живут на коже человека и не представляют угрозы.

В то же время, одна из станций нью-йоркского метро, а именно «Саут-Ферри» на южной оконечности Манхэттена резко отличалась от других уникальным метагеномным бактериальным профилем, который скорее подошел бы морской экосистеме. Когда в 2012 г. на Нью-Йорк обрушился ураган Сэнди, станцию затопило 57 млн. л воды, уровень которой поднялся до 25 м. Сейчас ученые выделили 10 бактериальных видов, которые в рамках метагеномного исследования отмечены только на «Саут-Ферри». Среди них, например, *Shewanella frigidimarina* — обитательница Северного моря, а также *Flavobacterium* — род, который паразитирует на некоторых видах рыб. Эти бактерии обычно живут в холодных морях, и исследователи задались вопросом, не были ли они занесены на Манхэттен циклоном Сэнди. Кроме метрополитена источником образцов для метагеномного анализа был также трехкилометровый нью-йоркский канал Гованус (12 источников проб). Виды его микробных обитателей частично перекрываются с видами «Саут-Ферри», но 10 видов с этой станции метрополитена остаются присущими только ей, что служит подтверждением циклонного происхождения этих бактерий. Как возможное смешивание водных и сухопутных микробных сообществ скажется на каждом из них и на людях, еще предстоит выяснить.

**Новая схема хранения энергии с помощью фотоэлектрических ячеек и генетически модифицированных бактерий, которые превращают углекислый газ в жидкое топливо, используя процесс расщепления воды, представлена американскими учеными (*Proceedings of the National Academy of Sciences, Published online before print February 9, 2015 г.*)**

В статье Даниэля Носеры (Daniel Nocera) и его коллег из Гарвардского университета (Harvard University) описана возможность объединения в одном процессе преобразования солнечной энергии фотоэлементами и производства биотоплива бактериями. Ученые спроектировали реакционный сосуд, в котором происходит расщепление воды методом «искусственного листа», а выделенный при этом водород используется бактерией *Ralstonia eutropha* H16 для восстановления двуокиси углерода, постоянно подаваемой в эту систему.

«Искусственный лист», использованный в новой схеме — это искусственная структура, соз-

данная на основе хлоропластов растений. На свету такой «лист» расщепляет воду на кислород и водород.

Ралстония — объект биотехнологии, обладающий уникальными биохимическими свойствами: она может расти как гетеротроф, т. е. питаться готовой органикой, но может быть и хемоавтотрофом, т.е. синтезировать органику из углекислоты, используя для этого энергию окислительно-восстановительных реакций.

В начале своих экспериментов группа гарвардских исследователей работала с *Ralstonia eutropha* дикого типа. Но потом ученые обратились к генетически модифицированному штамму *R. eutropha*, который был создан два года назад в Массачусетском технологическом институте (MIT) как продуцент изопропанола, потенциального заменителя бензина. Эффективность этого штамма в конверсии квантов света в изопропанол составляет 4 %, что, по мнению Носеры с коллегами, приближается к показателю, характерному для биотоплива, получаемого из сельскохозяйственных культур.

Авторы считают, что фотоэлектрическую систему с генно-инженерной ралстонией можно сделать более продуктивной, если оптимизировать реакцию расщепления воды и продолжить модификацию бактерии в направлении увеличения продукции углеводорода.

**Sanofi и Boehringer Ingelheim заключили соглашение в области производства биопрепаратов (*FirstWord Pharma, дата обращения 15 января 2015 г.*)**

Французская фармацевтическая компания Sanofi и немецкая Boehringer Ingelheim подписали соглашение в области производства терапевтических моноклональных антител. Финансовые условия соглашения не разглашаются. Как отметили в Sanofi, 72% проектов, над которыми работает компания, связаны с лекарственными препаратами биологического происхождения, половина из которых — моноклональные антитела.

По словам Вольфрама Кариуса (Wolfram Carius), старшего вице-президента по биологии Sanofi, «это сотрудничество интенсифицирует... биологический программный конвейер компании».

По условиям соглашения Sanofi получит доступ к производственным мощностям немецкой компании в Биберах-на-Рисе, Германия. Ожидается, что перенос производства продукции Sanofi в Германию начнется в начале 2015 г.

**Новый модифицированный инсулин, который быстро реагирует на изменения концентрации сахара в крови, создан в Массачусетском технологическом институте (MIT) (*Proceeding of the National Academy of Sciences; published ahead of print February 9, 2015 г.*)**

Применение нового инсулина избавит пациентов от необходимости постоянно измерять концентрацию глюкозы в крови и вводить препарат несколько раз в день. Во время экспериментов на мышах исследователи продемонстрировали, что новый инсулин может циркулировать в кровотоке как минимум 10 ч.

Созданный в MIT модифицированный инсулин не следует путать с ДНК-рекомбинантным аналогом человеческого инсулина (хумалогом), а также с инсулином пролонгированного действия.

По словам одного из авторов экспериментального модифицированного инсулина Даниэля Андерсона (Daniel Anderson), «применяемые в настоящее время препараты инсулина действуют независимо от концентрации глюкозы в крови пациента». Глюкозо-чувствительная форма инсулина, циркулируя в крови пациента в течение длительного времени, активируется только в случае необходимости, т.е. тогда, когда концентрация глюкозы в крови пациента слишком высока, что должно препятствовать возникновению гипогликемии.

Инсулин, химически модифицированный массачусетскими учеными, имеет рабочее название Ins-PBA-F. Его молекула представляет собой производное инсулина пролонгированного действия с присоединенной группой — остатком фенилбороновой кислоты (РВА) и атомом фтора. В нормальных условиях такой препарат связывается с

сывороточными белками, которые циркулируют в крови, блокируя активность инсулина. Когда уровень сахара в крови высок, глюкоза связывается с РВА, что приводит к высвобождению инсулина и он начинает действовать.

Было создано четыре варианта нового инсулина, каждый из которых содержал молекулу РВА с различной химической модификацией, например, атомом фтора или азота. Эти варианты инсулина протестировали на генетически модифицированных мышах с недостаточностью инсулина наряду с обычным и пролонгированным инсулином. Исследователи сравнивали динамику содержания глюкозы в крови животных, в частности, при резких подъемах концентрации (пики) глюкозы, наблюдавшихся каждые несколько часов в течение 10 ч. Результаты показали, что наиболее эффективным был модифицированный инсулин, содержащий молекулу РВА с фтором; он обеспечивал самый быстрый ответ организма на пики глюкозы в крови мышей.

По словам Андерсона, введение этого типа инсулина только один раз в день вместо пролонгированного инсулина снизит перепады концентрации глюкозы в крови, способные вызвать проблемы со здоровьем, возникающие в том случае, если перепады продолжаются в течение многих лет. Сейчас исследователи планируют протестировать созданный инсулин на других животных с моделированным заболеванием. Они также работают над повышением чувствительности модифицированного инсулина к глюкозе.

*Материалы рубрики подготовлены  
М.З. Аствацатурян*