

## **Новости биотехнологии**

**У компании Monsanto, которую покупает компания Bayer, выросла квартальная прибыль (Reuters, дата обращения 5 января 2017 г.)**

Процесс слияния американской компании Monsanto с немецкой фирмой Bayer (ценой 66 млрд. долл.) развивается с сентября прошлого года.

Акционеры компании Monsanto в декабре проголосовали за одобрение предложения от Bayer по покупке акций Monsanto по 128 долл. за акцию. Если покупка будет одобрена регулирующими органами, она станет самым крупным в истории поглощением американской компании и концерн Bayer сможет контролировать более четверти мирового рынка семян и пестицидов.

В США обе компании подали уведомление антимонопольным чиновникам о плане слияния и планируют к концу марта предоставить аналогичные документы Европейскому Союзу, о чем сообщил главный исполнительный директор компании Monsanto Хью Грант (Hugh Grant).

Руководители обеих компаний неоднократно заявляли, что они уверены в том, что сделка пройдет нормативную проверку, чтобы закрыть продажу, ожидаемую в конце 2017 г.

Однако некоторые сельскохозяйственные группы, имеющие отношение к производству семян, и законодатели США выразили обеспокоенность по поводу сделки Monsanto–Bayer, заявив, что это может поднять цены и ограничить выбор для фермеров.

В ответ Грант, чтобы успокоить регуляторов, сообщил аналитикам, что «Bayer предполагает и стремится продать определенную часть активов в соответствии с требованиями регулирующих органов», не уточняя при этом, какие бизнес-единицы или активы могут быть проданы. Грант также сообщил, что он и главный технический директор Робб Фрэли (Robb Fraley) активно обсуждали с фермерами, а также политическими деятелями предлагаемую сделку с целью развеять возникающие опасения.

Компания Monsanto, мировой лидер в биотехнологии растений, резко увеличила квартальную прибыль, чему способствовало повышение спроса на продукцию фирмы в Южной Америке. Продажи семян сои выросли на 37 %, поскольку все большее количество южноамериканских фермеров стали использовать для посева ГМО-сою Intacta RR2 Pro.

На этом фоне 5 января 2017 г. фирма Monsanto объявила о недавнем подписании соглашения с японской торговой компанией Mitsui о продаже своих устойчивых к фунгицидам пшеницы и ячменя за 140 млн. долл., рассчитывая получить в этом сегменте бизнеса во втором квартале прибыль в размере около 85 млн. долл. до вычета налогов. Как отметила Monsanto в комментарии для Reuters, это соглашение является частью продолжающихся усилий по реструктуризации и не связано со сделкой с Bayer.

Чистая прибыль компании Monsanto в первом квартале закончившегося 30 ноября финансового года составила 29 млн. долл., или 7 центов на акцию, по сравнению с прошлым годом, когда потери составили 253 млн. долл., или 56 центов на акцию.

Без учета разовых расходов, компания заработала 21 цент на акцию. Чистый объем продаж вырос более чем на 19% до 2650 млн. долл.

**«Нацимбио», «Фармстандарт» и Kedrion Biopharma будут совместно производить препараты крови (Vademecum, дата обращения 27 декабря 2016 г.)**

Фирма «Нацимбио», дочерняя структура государственной корпорации «Ростех», ПАО «Фармстандарт» и итальянская фармкомпания Kedrion Biopharma подписали меморандум о взаимопонимании с целью реализации совместной программы по производству лекарств, получаемых из плазмы крови человека. Проект подразумевает передачу технологий Kedrion Biopharma на недостроенный завод «Росплазма» в Кировской области, решение о переходе которого в ведение госкомпания было принято в 2016 г.

Планируется, что «Росплазма» будет производить альбумин, иммуноглобулин, а также факторы свертывания крови VIII (антигемофильный глобулин) и IX (фактор Кристмаса).

Строительство завода должно быть завершено к 2019 г, инвестиции в проект составят 4 млрд. руб. «Нацимбио» обещала не использовать бюджетные средства на завершение строительства завода и запуск его в эксплуатацию.

«Нацимбио» уже подписывала отдельные меморандумы о сотрудничестве с «Фармстандартом» и Kedrion Biopharma. В апреле 2015 г. «Нацимбио» договорилась с «Фармстандартом» о разработке иммунобиологических лекарств и препара-

тов крови. В июне этого года «Нацимбио» и Kedrion Biopharma подписали соглашение о создании совместного производства препаратов крови в Кирове (все та же «Росплазма») и передаче технологий.

В июне 2016 г. правительство РФ назначило «Нацимбио» единственным поставщиком препаратов плазмы крови на 2016–2017 г.

**Forbes написал о тенденциях в биотехнологии, заслуживающих особого внимания в 2017 г. (Forbes, онлайн публикация 27 декабря 2016 г.)**

Отбор направлений, которые сохранят актуальность в наступившем году, основан на напечатанном в Forbers обзоре Люка Тиммермана (Luke Timmerman), отслеживающего события в мире биотехнологии и деятельность развивающихся биотехнологических компаний на протяжении многих лет. Одна из самых заметных, на его взгляд, тенденций связана с проблемой лечения болезни Альцгеймера, которую Тиммерман называет демографическим айсбергом. По мере старения поколения бэби-бумеров – а это самая большая часть населения США – болезнь Альцгеймера к 2040-му году перетянет на себя не меньше четверти бюджета федеральных программ медицинского страхования. Адекватного ответа на это у фармацевтической промышленности нет, несмотря на миллиарды долларов, инвестируемые в создание таргетированных препаратов антител, которые нацелены на скопление амилоидных бляшек, лишаящих стареющего человека памяти и ослабляющих его когнитивные способности. Однако в последние месяцы поддержку инвесторов находит альтернативный подход: две компании, Yumanity Therapeutics и Annexon Biosciences, привлекли более 40 млн. долл. каждая на создание нового механизма поиска средств борьбы с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенеративными заболеваниями, который предотвращал бы разрушение нервных синапсов иммунной системой. В качестве примера целесообразности диверсификации подходов Forbes сообщает о недавнем улучшении когнитивных способностей и памяти у небольшой группы пациентов, принимавших давно известное противовоспалительное средство.

Лекарства для нас и наших микробов – другое перспективное направление развития биотехнологического предпринимательства. Благодаря современным инструментам секвенирования ДНК у ученых появилось более четкое представление о сосуществовании человека с его микробиомом, т.е. с триллионами бактерий в кишечнике и на коже. В частности, недавно появились данные о

том, что бактериальный состав кишечника влияет на наше настроение, и это породило идеи о поиске новых путей лечения депрессии и других расстройств центральной нервной системы. Вопрос о том, как именно биотехнология и фармацевтическая промышленность могут справиться с этой задачей, пока открыт, но инвестиции в разработку препаратов, основанную на знаниях о микробиоме, постепенно растут. Массачусетская компания Seres Therapeutics недавно сообщила об успешном лечении с помощью фекальной трансплантации псевдомембранозного колита, вызываемого бактерией *Clostridium difficile*. Еще ряд новых и развивающихся компаний получили финансовую поддержку исследований того, что называется «ось кишечник–головной мозг», с целью лечения аутизма и болезни Паркинсона.

**В Японии успешно завершена апробация российской тест-системы для ранней онкодиагностики («Российское агентство медико-социальной информации АМИ», дата обращения 27 декабря 2016 г.)**

Компания «ЭпиДжин» нанопцентра «СИГМА. Новосибирск» в партнерстве с японской компанией Iskra Industry успешно завершила в Японии апробацию базовой технологии тест-системы для ранней онкодиагностики. Тестирование проводил один из крупнейших биотехнологических производителей Японии.

Технология, используемая в тест-системе «ЭпиДжин» – эпигенетический анализ ДНК с применением особого фермента, который с высокой точностью оценивает статус генов, подавляющих при нормальной работе развитие опухолей. Эпигенетический анализ обнаруживает «отключение» этих генов на самой ранней стадии образования опухоли, еще до проявления клинических признаков.

Для каждого вида рака специфичен свой набор генов-онкосупрессоров, подбором которых занимается «ЭпиДжин». Сейчас завершена разработка тест-системы для колоректального рака. Готовятся тест-системы для диагностики рака молочной железы, рака желудка и рака легкого.

В ходе визита в Японию команда проекта провела встречи с несколькими потенциальными покупателями тест-систем для колоректального рака, которые в свою очередь провели апробацию базовой технологии и подтвердили ее успешность и уникальность. Коллеги из Японии и «ЭпиДжин» договорились в 2017 г. продолжить сотрудничество с расширением возможностей для партнерства.

«ЭпиДжин» является резидентом «Сколково», участником Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

**Российские ученые разработали повязки из биополимеров для быстрого заживления ран (Пресс-служба ККФН, пресс-служба СФУ, 28 декабря 2016 г.)**

Ученые Сибирского федерального университета и Института биофизики Федерального исследовательского центра Красноярского научного центра СО РАН создали повязки из разрушаемых биополимеров для лечения повреждений кожи. Исследования показали, что заживление раны под разработанными биополимерными пластырями происходит значительно быстрее, чем при использовании тканевого перевязочного материала.

Как отметили авторы, для раневых повязок были использованы образцы полимеров, подходящие для заживления мягких тканей. Созданный материал является биосовместимым и биоразлагаемым, благодаря чему пластырь не отторгается организмом. При этом пластырь постепенно разрушается, и его не нужно удалять из раны.

«Существует большое количество препаратов и материалов для лечения повреждений кожи с разной эффективностью. Идеальным будет материал, который после нанесения на рану обеспечит заживление и сам «исчезнет». Сейчас возникло целое направление по созданию конструкций из biomaterialов, которые совместимы с живыми тканями. Мы использовали материалы на основе биополимеров, выращенных в нашей лаборатории, которые не отторгаются живыми тканями. Для дополнительного усиления регенерации в ране мы использовали клетки соединительной ткани животных. Мы наблюдали не только поверхностное закрытие раны эпидермисом, но и формирование полноценной структуры всех слоев кожи – с восстановлением салных желез, волосяных фолликулов. Это очень хороший результат», – говорит заведующая лабораторией Федерального исследовательского центра Красноярского научного центра СО РАН, профессор Сибирского федерального университета Татьяна Волова.

Авторы проекта отметили, что клинические испытания разработки пройдут в 2017 г. на базе Сибирского клинического центра Федерального медико-биологического агентства России. Внедрение биополимерных повязок запланировано в лечебно-профилактических учреждениях после

проведения всех необходимых исследований, а также получения государственной регистрации.

**Исследования препарата клеточной терапии Apligraf®, назначаемого при незаживающих трофических язвах, выявили существенные изменения геномного профиля тканей в месте применения этого биоинженерного продукта (Science Translational Medicine, Vol. 9, Issue 371, published online 04 Jan 2017 г.)**

Apligraf® – это одобренное Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) биоинженерное клеточное средство компании Organogenesis Inc. для заживления варикозных трофических язв. Как показал анализ генома прилегающих к язве клеток, проведенный группой авторов из Университета Майами (University of Miami), в месте применения Apligraf® наблюдается значительное изменение геномного профиля по сравнению со стандартной компрессионной терапией трофических язв. «Такой тип детального анализа генной экспрессии для оценки ответа на ранозаживляющее лечение проведен впервые», – говорит руководитель исследования Марьяна Томич-Канич (Marjana Tomic-Canic). – «Обнаруженный сдвиг профиля генной экспрессии ... очень важен для понимания как природы трофических язв, так и механизма, который может обеспечивать лечение», – добавляет доктор Томич-Канич.

Исследованием были охвачены пациенты с трофическими язвами, у которых после четырех недель стандартной компрессионной терапии зона поражения уменьшилась меньше, чем на 40%. После забора образцов по краям ран для биопсии, больших случайным образом разделили на две группы: в одной продолжалось стандартное компрессионное лечение, а во второй к нему добавили терапию Apligraf. Через семь дней применения клеточного препарата провели повторную биопсию для оценки изменений в геномном профиле пораженных тканей. Полученные данные сопоставили с существующими результатами, полученными при изучении образцов, взятых с краев ран, заживающих после острых ранений, а также образцов от больных, получавших только стандартное лечение. Сравнительный анализ показал, что Apligraf влияет на воспалительную реакцию и выработку фактора, который активизирует рост клеток наружного слоя кожи кератиноцитов по краям поражения. Таким образом, живой клеточный препарат изменяет условия в области незаживающей язвы на среду, похожую на ту, что сопровождает естественный процесс заживления при ранениях.

**Прочное и эластичное волокно из паутины сплетено в лаборатории (*Nature Chemical Biology, онлайн публикация 9 января 2017 г.*)**

Нити паутины прочнее стали и эластичнее резины, и эти их свойства многие годы были вызовом для биоинженеров. Сейчас ученые предлагают способ крупномасштабного производства паутиной нити из гибридного белка, что существенно отличает их достижение от прежних разработок, в частности, использования для этой цели трансгенных коз, дающих молоко с одним из белков паутины, или штаммов дрожжей и бактерий, производящих паучьи белки спидроины благодаря встроенным в них отдельным генам. Новое исследование провела группа из Шведского сельскохозяйственного университета (Swedish University of Agricultural Sciences) в Уппсале. Предыдущие биоинженерные спидроины всех свойств природных паучьих белков не воспроизводили. Получаемые в растворах в малых количествах при низкой концентрации, они слипались в нерастворимые комки. Пауки прядут свою паутину с помощью микроскопических прядильных трубочек, которые находятся на концах паутиных бородавок на брюшке паука. Этими трубочками открываются паутиные железы, находящиеся в брюшной полости пауков. Кислотность в прядильных трубочках меняется от слегка щелочной (рН 7,6) до кислой (рН 5,7), и этот сдвиг рН способствует изменению формы белка на концах, что приводит к самосборке паутиных белков в нить паутины по принципу «ключ к замку». Прядильная трубочка имеет сужающуюся к концу форму, и в результате проталкиваемые через нее волокна спидроинов выходят в виде тяжей. Шведские исследователи решили воспроизвести естественные условия паутиных желез, учтя то, что белки паутины разных видов пауков имеют разные значения кислотности и растворимости.

Авторы объединили гены спидроина двух видов пауков и создали гибридный ген паутинового белка (*NT2RepCT*). Он кодировал совершенно новый белок, вобравший лучшие для производства в искусственных условиях свойства спидроинов от обоих предшественников: высокую растворимость и высокую чувствительность к уровню рН. Созданную генетическую конструкцию внедрили в ДНК бактерии *Escherichia coli*, которая производила гибридный белок. При культивировании бактериальной культуры был получен концентрированный раствор белка паутины, который выглядел таким же мутным и вязким как секрет внутри паутиных желез. Пропустив куль-

туральную жидкость через тонкий стеклянный капилляр, авторы получили 1000 м паутинового волокна из литровой колбы. Единственный недостаток полученного волокна – оно менее прочно, чем его природный прототип.

**Прионоподобные белки впервые замечены у бактерий (*Science, 2017; Vol. 355, Issue 6321, pp. 198-201*)**

Прионы были открыты в 1980-х годах как возбудители смертельных заболеваний головного мозга – трансмиссивных губчатых энцефалопатий (например, «коровье бешенство» или болезни Кройцфельда–Якоба). До сих пор прионы были выявлены лишь у эукариот, т.е. одноклеточных или многоклеточных организмов, чьи клетки содержат ядро (растения, животные и дрожжи). Ученые из Гарвардской медицинской школы (Harvard Medical School) в Бостоне, штат Массачусетс, опубликовали данные, свидетельствующие о том, что некий бактериальный белок может вести себя, как изменяющий конформацию других белков прион. Речь идет об участке белка у бактерии – возбудителя ботулизма *Clostridium botulinum*, который проявляет свойства прионов при переносе в клетки дрожжей или бактерий кишечной палочки.

Первичная структура прионов позволяет им укладываться различным образом. Прионная версия белка подразумевает ту его конфигурацию, которая, попадая в новые клетки, вызывает изменение нормальной формы аналогичных белков хозяина на прионную. Патологически свернутые белки нашли у млекопитающих, насекомых, растений и грибов, и при этом выяснилось, что не все прионы вредоносны для клетки-хозяина. Авторы описываемого исследования с помощью специальной программы, настроенной на распознавание прион-образующих белков у дрожжей, проанализировали около 60 тыс. бактериальных геномов, уделив особое внимание определенному участку бактериального белка, или фактора Rho, регулирующего процесс считывания информации с ДНК.

Когда потенциально прион-образующий участок белка Rho из *C. botulinum* внесли в кишечную палочку, в ее клетках стали образовываться скопления неправильно свернутых белков с конформацией, характерной для прионов. Далее, когда фрагмент такого белка вносили в клетки дрожжей, он брал на себя функции известного прион-образующего дрожжевого белка. Эти данные позволяют предположить, что прионы существо-

вали еще до эволюционного расхождения эукариот и бактерий, которое произошло больше двух миллиардов лет назад. «Прионы, похоже, куда более распространенная в природе вещь, чем мы думали, и мы уверены, что в бактериях будут обнаружены и другие прион-образующие белки», – цитирует Nature News одного из авторов исследования Энн Хохшильд (Ann Hochschild).

**Судьба вируса, инфицирующего бактерию, зависит от информации, которую он получил от своих собратьев: у вирусов обнаружено чувство кворума (Nature, онлайн-публикация 18 января 2017 г.)**

Открытие группы израильских микробиологов-генетиков под руководством Ротема Сорек (Rotem Sorek) из Института им. Вейцмана (Weizmann Institute of Science) в Реховоте, сделанное с использованием вирусов, поражающих бактерию р. *Bacillus*, являет собой первое в истории науки описание какой-либо системы коммуникации у вирусов. Израильские авторы изучали сигнализацию о присутствии фагов, возможно, существующую между бактериями *Bacillus subtilis*. Феномен под названием *quorum sensing*, или чувство кворума, у бактерий давно известен – они выделяют и улавливают химические сигналы друг от друга, регулируя таким образом численность бактериального сообщества. Бактерии используют чувство кворума для того чтобы определиться с запуском процесса деления. Но вместо коммуникации между бациллами Сорек с коллегами неожиданно для себя обнаружили, что фаг, поражающий *Bacillus subtilis* – он называется  $\phi$ 3T – производит вещество, которое влияет на поведение других таких же фагов.

Фаги могут находиться в клетке в двух альтернативных состояниях. Обычно они внедряются в нее и размножаются до тех пор, пока не произойдет лизис. Но иногда фаги интродуцируют собственный генетический материал в геном клетки-хозяина, в котором он и существует в латентном состоянии так называемого профага. Сама клетка при этом называется лизогенной и остается таковой до тех пор, пока не будет запущен губительный для нее механизм автономного размножения фага.

Открытая сейчас система вирусной коммуникации влияет на то, какой путь будет избран фагом  $\phi$ 3T. Ученые поместили эти фаговые частицы в колбу с *Bacillus subtilis* и обнаружили гибель бактерий. Затем они отфильтровали содержимое колбы таким образом, чтобы отделить бактерии и вирусы от малых белковых молекул, и эту

кондиционированную среду – без бактерий и фаговых частиц – добавили к свежей культуре бактерий и вирусов. Они увидели, что поведение бактериальных вирусов изменилось, они в большей степени стали внедряться в геном бактерий, а не убивать их. Загадочная молекула, вызвавшая перемены, получила название арбитра, от латинского слова, которое обозначает право выбора. После двух с половиной лет исследований Сорек и его аспирант Зохар Эрез (Zohar Erez) установили, что арбитра – короткий вирусный белок, который высвобождается из инфицированных бактерий после их смерти. При повышении уровня арбитра после массовой гибели клеток фаг перестает убивать оставшиеся бактерии и переходит в «спящее состояние» профага в составе их генома. Выяснив молекулярный «язык» общения вирусов друг с другом, можно научиться отражать вирусные атаки, считают авторы.

**Миниатюрный кишечник с существенными отличиями от предыдущих подобных «органов» выращен японскими учеными (JCI Insight, онлайн-публикация 12 января 2017 г.)**

Группа исследователей из Национального центра детского здоровья и развития (National Center for Child Health and Development), Университета Тохоку (Tohoku University) и Dai Nippon Printing Co опубликовала в журнале «Американского общества клинических исследований» (American Society for Clinical Investigation) статью о создании из эмбриональных клеток человека первого в мире кишечника, способного к перистальтике. Длина такого миниатюрного кишечника – от одного до двух сантиметров. При выращивании «органоида» помимо стволовых клеток, выделенных из материала, оставшегося от процедур искусственного оплодотворения, были использованы индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs); они подобны эмбриональным, но получены перепрограммированием взрослых клеток. Выращенный кишечник способен поглощать и расщеплять белки, почти как настоящий, он активируется под воздействием слабительных веществ и инактивируется в присутствии антидиарейных лекарств. Технология его создания «станет революционным инструментом для исследования неизлечимых заболеваний, таких как врожденный синдром короткой кишки или язвенный колит, а также для разработки новых способов их терапии», – сказал Хиденори Акуцу (Hidenori Akutsu) из Центра детского здоровья в комментарии Nature News. Для создания

мини-кишечника он с коллегами применил технологию микрофабрикации Dai Nippon Printing, по которой на культуральных пластинах с эмбриональными и индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками создается микросреда, способствующая росту и самосборке клеток. Через два месяца ученые увидели образцы миниатюрного кишечника, хоть и вывернутого наизнанку, но функционирующего как настоящий тонкий кишечник.

Биоинженерия обращается к созданию тонкого кишечника не впервые. Ровно два года назад американские ученые сообщили о создании «органоида», который обладал элементами слизистой оболочки функционирующего кишечника и был способен поглощать такие несложные соеди-

нения, как сахара, а также поддерживать межклеточные связи. А еще раньше миниатюрный «кишечный органоид» был получен из индуцированных плюрипотентных клеток человека и успешно подсажен в капсулу почки мыши, где ему было обеспечено необходимое для роста кровоснабжение. В этих экспериментах была продемонстрирована возможность использования для выращивания потенциально трансплантационного материала человеческих клеток, что важно в парадигме персонализированной медицины. Из функциональных элементов настоящего кишечника у данного органоида была только слизистая оболочка.

*Материалы рубрики подготовлены  
М.З. Аствацатурян*