

Новости биотехнологии

Трансгенный рис станет устойчив к вредителям без ущерба для урожайности (*Science*, 03 Mar. 2017: Vol. 355, Issue 6328, pp. 962-965)

Китайские ученые предложили механизм, позволяющий на эпигенетическом уровне регулировать баланс между устойчивостью к заболеваемости и урожайностью у трансгенного риса. Генетические модификации сельскохозяйственных культур чаще всего используются для придания им устойчивости к насекомым-вредителям и/или гербицидам, уничтожающим сорняки. Однако внесение дополнительных копий генов устойчивости в геном растений чревато снижением урожайности, тогда как сокращение количества копий уменьшает устойчивость. Авторы статьи описали ранее неизвестный молекулярный механизм, обеспечивающий устойчивость одному из сортов трансгенного риса при сохранении высокой урожайности. В перспективе этот механизм можно будет использовать для создания других сортов трансгенных растений, резистентных к заболеваниям и сохраняющих высокую урожайность.

В исследовании использовался трансгенный рис Gumei 4 (GM4), устойчивый к пирикуляриозу – одной из самых опасных болезней риса, которая вызывается грибами *Pyricularia oryzae*. Устойчивость к заболеванию обеспечивается встроенным в геном риса локусом *Pigm*. Однако генный состав этого локуса до сих пор оставался неизвестным.

Авторы показали, что он представляет собой кластер генов, кодирующих нуклеотид-связывающие рецепторы, которые обеспечивают устойчивость к заражению грибом. Кластер содержит два конкурирующих типа генов: *Pigm^R* обеспечивают собственно устойчивость, а *Pigm^S* препятствует активации *Pigm^R*, тем самым подавляя устойчивость. При этом *Pigm^R* вызывает уменьшение размеров зерен, а *Pigm^S*, напротив, повышает урожайность. Конкурентное взаимодействие этих двух генов и обеспечивает баланс между устойчивостью к пирикуляриозу и высокой урожайностью.

Авторы установили, что экспрессия *Pigm^S* регулируется эпигенетически за счет метилирования tandemных транспозонов MITE в промотор-

ной области. Это позволило авторам предложить механизм регуляции экспрессии *Pigm^S*: стимулируя или подавляя метилирование MITE, можно регулировать антагонистическое взаимодействие *Pigm^R* и *Pigm^S*, повышая устойчивость к пирикуляриозу без ущерба для урожайности.

Российские биотехнологи разработали метод обогащения продуктов селеном (*РИА Новости*, дата обращения 24 марта 2017 г.)

Ученые Дальневосточного федерального университета (ДВФУ) разработали технологию обогащения продуктов питания селеном и на ее основе получили биологически активную добавку из ламинарии.

«Селен распространен на Земле очень неравномерно, и в селенодефицитных странах, например Китае, его необходимо специально добавлять в продукты питания. Для этого часто используют неорганический селен, который токсичен для человека. Полезным является органический селен, технологией синтеза которого и занимаются исследователи Школы биомедицины», – рассказала автор разработок, доцент департамента пищевых наук и технологий Школы биомедицины ДВФУ Надежда Струпуль.

Для биосинтеза органических форм селена Н. Струпуль и коллеги разработали технологию обогащения морских водорослей. Талломы (длинные ленты) ламинарии помещают в специальные бассейны с растворенным неорганическим селеном. Водоросли поглощают его и трансформируют в органический, включая минерал в аминокислоту. Насыщенную селеном ламинарию в дальнейшем можно употреблять в пищу – шинкованную или в виде порошкообразного концентрата.

На технологию получен патент, и на ее основе была создана биологически активная добавка «Селенмар». Капсула содержит 1 г ламинарии в порошкообразном виде с суточной нормой органического селена для человека. В настоящее время ученые ДВФУ работают над технологией обогащения водоросли анфельция, из которой можно будет добывать «селенизированный» агар-агар для широкого применения в пищевой промышленности.

Генно-инженерная бактерия, разрушающая клетки раковой опухоли, испытана на мышах (*Science Translational Medicine*, 8 Feb. 2017: Vol. 9, Issue 376, published online)

Подход, предлагаемый исследователями из корейского Национального университета Чоннам (Chonnam National University), основан на том, что опухолевые клетки, испытывая дефицит кислорода, являются комфортной средой для таких анаэробных бактерий, как *Salmonella*, *Clostridium* и *Listeria*. И если засеять опухоль этими микробами, то они, активно размножаясь, не только разрушат раковые клетки, но и привлекут к ним элементы иммунной системы, которая обычно в опухолях подавлена, а это продолжит уничтожение новообразования.

Несмотря на простоту этой схемы, бактериальная терапия рака в применении к реальным пациентам – вещь непростая. Саурабх Саха (Saurabh Saha), президент биотехнологической компании Delinia из Сан-Франциско, участвовавший в 2014 г. в экспериментах по терапии рака с помощью *Clostridium*, поясняет изданию The Scientist, что хотя опухоль у испытуемого существенно уменьшилась, эффект от однократного введения бактерий был столь мощным, что потребовалась искусственная гидратация, а также применение антибиотиков, чтобы сдержать реакцию. С другой стороны, в клиническом испытании первой фазы с использованием ослабленной *Salmonella* была показана безопасность подхода, но одновременно наблюдалось и отсутствие достаточно эффективного иммунного ответа. Дальнейшее развитие направление бактериальной противораковой терапии получило в работе Чон Чжун Мина (Jung-Joon Min) и его коллег-соавторов по новой публикации.

Сначала группа Мина показала, что ослабленный штамм *Salmonella*, хотя и может успешно колонизовать опухоли и активировать иммунную систему у мышей, не дает 100%-ного противоопухолевого эффекта: 70–80% новообразований вскоре возвращались. Для усиления потенциала сальмонеллы корейские исследователи создали штамм с повышенной выработкой белка флагеллина В, который индуцирует строгий иммунный ответ и из которого состоят филаменты бактериальных жгутиков, помогающих при движении. Внутривенная инъекция флагеллинпродуцирующей сальмонеллы избавила от экспериментальных опухолей 55% мышей, которые затем оставались здоровыми на протяжении четырех месяцев наблюдения. Контрольный штамм без избыточной продукции флагеллина уменьшал опухоли,

но ненадолго. Замечено, что после колонизации опухолей сальмонеллой у локальных клеток врожденного иммунитета – макрофагов – меняется фенотип с иммуносупрессивного на провоспалительный. Однако как именно анаэробные бактерии запускают процесс разрушения опухоли, пока неизвестно. Идея лечения рака бактериями возникла в конце XIX века, когда американский хирург Вильям Коли (W. Coley) заметил, что раковые больные с бактериальной инфекцией живут дольше ожидаемого.

«Фармстандарт» инвестировал миллион долларов в генетический центр «Генотек» (*Vademecum*, дата обращения 17 февраля 2017 г.)

Компания «Фармстандарт» под руководством ее основателя Виктора Харитонина инвестировала 1 млн. долл. в медико-генетический центр «Генотек», специализирующийся на персонализированной медицине и генетических исследованиях. Новые инвестиции будут направлены на развитие фармакогенетического направления – создание лекарственных препаратов с учетом особенностей генома конкретного пациента. «Это не столько инвестиция, сколько стратегически важное партнерство как для «Генотека», так и для всего российского рынка персонализированной медицины. Сейчас этот рынок находится на начальной стадии развития. Основным препятствием является недостаточная информированность врачей о возможностях молекулярно-генетической диагностики, а также отсутствие персонализированной терапии для ряда мультифакторных заболеваний. Партнерство «Генотека» и «Фармстандарта» будет направлено на создание полного цикла в сфере медицины: от разработки и производства лекарственных препаратов до персонализированных подходов в терапии», – говорит генеральный директор и сооснователь стартапа Валерий Ильинский.

В феврале 2016 г. «Генотеку» также удалось привлечь 2 млн. долл. инвестиций. Инвесторами стали бывший руководитель администрации президента и член совета директоров «Яндекс» Александр Волошин и совладелец агрохолдинга «РусАгро» Максим Басов.

Медико-генетический центр «Генотек» был основан в 2010 г. выпускниками биологического и механико-математического факультетов МГУ Артемом Елмуратовым, Валерием Ильинским и Кириллом Петренко. Компания специализируется на диагностике, выявлении генетической предрасположенности к заболеваниям и генетическом

тестировании. Дополнительные офисы открыты в США, Казахстане и на Кипре. Компания оказывает услуги на территории 16 государств.

По данным «СПАРК-Интерфакс», ООО «Холдинг Генотек» принадлежит кипрской компании Cleome Holding Limited. Согласно выписке из кипрского реестра, «Фармстандарт» получила 17,5% Cleome Holding Limited. Контрольный пакет в 51,4% – у Валерия Илинского и Артема Елмуратова, 7,8% – у третьего основателя «Генотека» Кирилла Петренко, еще 10,5% – у Максима Басова и 7% – у Александра Волошина. Кроме того, 13,4% компании принадлежит члену совета директоров «Генотека» Константину Стискину – партнеру инвестфонда Safmar Ventures, входящего в группу «Сафмар», которая принадлежит семье Гучериевых и Микаилу Шишханову.

ПАО «Фармстандарт» занимается производством препаратов для лечения сердечнососудистых, гастроэнтерологических, неврологических, инфекционных, онкологических заболеваний, сахарного диабета, дефицита гормона роста, нарушений обмена веществ и др. «Фармстандарт» выпускает более 250 наименований лекарственных средств, более 120 из которых входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, и осуществляет экспорт продукции в 16 стран мира. В 2015 г. консолидированная выручка «Фармстандарта» составила 47,2 млрд. руб., чистая прибыль – 13,9 млрд. руб.

Институт «Броуд» стал правообладателем метода редактирования генома CRISPR-Cas9, но патентная борьба может быть продолжена (*Nature News, дата обращения 17 февраля 2017 г.*)

15 февраля Ведомство по патентам и товарным знакам США (US Patent and Trademark Office) определило владельца интеллектуальных прав на многообещающий метод генного редактирования CRISPR-Cas9: патентообладателем стал Институт «Броуд» (Broad Institute) при Гарвардском университете (Harvard University) и MIT, и таким образом, патентная заявка Калифорнийского университета в Беркли (University of California in Berkeley) проиграла. Противостояние имеет пятилетнюю историю: в 2012 г. Дженнифер Дудна (Jennifer Doudna) из Беркли и Эммануэль Шарпентье (Emmanuelle Charpentier), в то время работавшая в Университете Вены (University of Vienna), с коллегами описали схему использования системы CRISPR-Cas9 для разрезания ДНК в точно указанных местах. В 2013 г. Фэн Чжан (Feng Zhang) из Института «Броуд» с коллегами и еще одна группа

ученых из того же института показали, как этот метод может быть применен для редактирования ДНК в клетках эукариот, таких как растения, домашний скот и человек. Сотрудники из Беркли подали патентную заявку раньше, но Ведомство по патентам и товарным знакам отдало приоритет Институту «Броуд», что было подтверждено на прошлой неделе.

Между тем ставки в этой игре высоки. Держатель ключевого патента может заработать миллионы долларов на промышленном применении системы CRISPR-Cas9: метод уже значительно продвинул генетические исследования, и ученые с его помощью пытаются создать устойчивый к заболеваниям домашний скот, а также разработать новые методы лечения человеческих болезней.

По мнению обозревателя Nature News, борьба за патентные права на метод CRISPR будет продолжаться и далее по вполне объяснимым причинам. Во-первых, в течение ближайших двух месяцев группа из Беркли может подать апелляцию на решение патентного ведомства, но остается нерешенным вопрос, покроет ли их патент, если таковой будет выдан, большую часть высокодоходных применений генного редактирования в эукариотических клетках. Победа Института «Броуд» держится на ключевом отличии ее патентов: в них оговаривается возможность адаптации CRISPR для использования в клетках эукариот, чего нет в заявке группы из Беркли. Во-вторых, продолжению патентной борьбы способствует перенесение «театра военных действий» в Европу, что уже можно наблюдать. В третьих, продление данной тяжбы обеспечивается вовлечением новых сторон: претензии на право коммерческого применения фермента Cas9 поданы в составе 763 заявок в разных странах. И, наконец, следует учитывать, что академические и прикладные исследования ведутся в настоящее время с использованием других ДНК-разрезающих ферментов, отличных от Cas9, что также может подлежать патентованию.

В Кировской области планируется до конца 2017 г. создать биотехнологический промышленный кластер («Фармацевтический вестник», дата обращения 6 марта 2017 г.)

В Кировской области началась подготовка к созданию в регионе биотехнологического промышленного кластера. Как сообщили в пресс-службе областной администрации, такое распоряжение дал ВРИО губернатора Игорь Васильев. Кластер должен объединить усилия ведущих фар-

мацевтических предприятий области для разработки и выпуска востребованных на рынке лекарственных препаратов.

В настоящее время под руководством и.о. заместителя председателя правительства области Максима Кочеткова разработан и согласован план мероприятий по созданию до конца 2017 г. такого кластера. Производственная площадка биомедицинского комплекса «Нанолек» выступит в качестве основы объединения.

Существующие сегодня на территории области биотехнологические организации и предприятия не могут быть включены в федеральный реестр, так как не соответствуют требованиям, предъявляемым к промышленным кластерам. Требования к созданию кластеров установлены Правительством Российской Федерации (от 31 июля 2015 г. № 779 «О промышленных кластерах и специализированных организациях промышленных кластеров»). Выполнение этих требований позволит данному биотехнологическому промышленному кластеру войти в перечень промышленных кластеров и специализированных организаций промышленных кластеров Минпромторга России и в дальнейшем получать поддержку из федерального бюджета.

Новое достижение синтетической биологии: завершено создание еще пяти хромосом дрожжей (*Science*, 10 Mar. 2017: Vol 355, Issue 6329, published online)

Международный консорциум «Синтетические дрожжи 2.0» (*Synthetic Yeast 2.0 (Saccharomyces cerevisiae 2.0)*), объединяющий около 200 исследователей из четырех стран, выпустил серию из семи статей, в которых представлен эффективный метод синтеза значительной части дрожжевого генома. Пять новых синтетических хромосом – это 30% генетического материала пекарских дрожжей *S. cerevisiae*. Работа ученых под руководством Джефа Бёке (J. Boeke) из Медицинского центра Лангон при Нью-Йоркском университете (*New York University's Langone Medical Center*) включает анализ трехмерной структуры некоторых из синтетических хромосом.

В 2014 г. Бёке с коллегами и другая группа исследователей сообщили о синтезе первой эукариотической хромосомы, которая тоже была дрожжевой.

В проекте «Синтетические дрожжи 2.0» была создана программа моделирования структуры хромосом с различными вариантами манипуляций генетическим материалом, включая удаление

кодона определенного типа (TAG) и удаление повторяющихся последовательностей. Кроме того, авторы перенесли фрагмент ДНК, состоящий из 1 млн пар оснований (п.о.), с синтетической 12-й хромосомы на другие дрожжевые хромосомы, показав этим, что замена такого большого кластера генов возможна без вреда для клетки.

Процесс создания новой хромосомы, включенный в проект «Синтетические дрожжи 2.0», начинается с синтеза коротких последовательностей ДНК (750 п.о.), которые постепенно состыкуются друг с другом *in vitro* до образования сегментов ДНК протяженностью в 50–60 тыс. п.о., и эти сегменты в процессе рекомбинации встраиваются в существующие хромосомы живых дрожжевых клеток. Замена шести из 16 природных хромосом на их синтетические аналоги, по словам авторов, никак не повлияла на рост почкующихся дрожжей. Пространственная организация генома *S. cerevisiae* также не претерпела драматических изменений в результате внесения модифицированных и синтетических хромосом. Как отмечает издание *The Scientist*, сборка хромосом «с нуля» позволяет ученым оценить степень влияния геномной организации на биологию клетки.

Американская фармкомпания Bristol-Myers Squibb (BMS) и биофармацевтическая компания CytomX Therapeutics сообщили о расширении стратегического партнерства по разработке новых лекарств на основе технологической платформы Probody (*Investor's Business Daily News*, дата обращения 20 марта 2017 г.)

Технология Probody позволяет создавать противораковые иммунопрепараты, которые активируются внутри опухоли, не затрагивая здоровые ткани. За совместную разработку восьми перспективных препаратов BMS авансом заплатит CytomX Therapeutics 200 млн. долл. Кроме того, CytomX также будет иметь право на получение до 448 млн. долл. в будущем по мере достижения определенных показателей, а общая сумма лицензионного вознаграждения с продаж может достичь 3,6 млрд. долл.

Соглашение по разработке и коммерциализации препаратов было подписано BMS и CytomX в 2014 г. и распространялось на четыре экспериментальных лекарства. Тогда CytomX получила более 1,2 млрд. долл.

Согласно новым договоренностям, как уже упоминалось выше, CytomX должна дополнить свою платформу Probody восемью новыми перспективными препаратами от BMS. CytomX также

предоставит Bristol-Myers Squibb эксклюзивные права на коммерциализацию лекарств, полученных с помощью платформы Probody.

В январе 2017 г. объем продаж иммуноонкологических лекарств в США составил 483 млн. долл.

Bristol-Myers Squibb – американская фармацевтическая компания, работающая в нескольких направлениях: лекарственные средства от онкологических заболеваний, диабета, ВИЧ, СПИДа, гепатитов и пр. Выручка компании в 2015 г. составила 16,5 млрд. долл, а чистая прибыль – 1,5 млрд. долл.

SutumX Therapeutics – биофармацевтическая компания, деятельность которой направлена на разработку новых терапевтических антител высокой релевантности в онкологии. В 2015 г. выручка компании от продаж составила 7,7 млн. долл., а чистый убыток – 35,5 млн. долл.

Искусственную кожу для лечения ожогов впервые вырастили кубанские врачи (Информационное агентство KrasnodarMedia, дата обращения 21 марта 2017 г.)

Больного с ожогами 30% кожного покрова вылечили с помощью выращенных для него фибробластов. Биоинженерные технологии были апробированы в краснодарской Краевой клинической больнице № 1.

60-тилетний мужчина с тяжелыми ожогами был доставлен из Крымска в Краевую клиниче-

скую больницу №1 на вертолете санитарной авиации. Для спасения жизни пострадавшего врачи приняли решение использовать биоинженерные технологии.

У больного взяли небольшой участок неповрежденной кожи и передали его в лабораторию НИИ-ККБ №1, где на его основе были выращены фибробласты. Параллельно на протяжении нескольких недель ожоговые хирурги и реаниматологи удаляли мертвые ткани, стабилизировали общее состояние, готовили раны к аутопластике. Когда фибробласты были получены, с помощью этих обновленных клеток и участка здоровой кожи пациента специалисты благополучно закрыли тяжелую ожоговую рану. «Первые результаты вдохновляют: «новая–старая» кожа приживается всего за четыре дня. Для сравнения, в среднем адаптация кожного участка без фибробластов проходит в течение 10–12 дней», – прокомментировали в клинике.

Успешное применение нового метода поможет быстрее выздоравливать больным с тяжелыми термическими травмами.

Как отметили в Министерстве здравоохранения Краснодарского края, всего в России выращиванием клеток занимаются четыре лаборатории, при этом лаборатория на базе НИИ-ККБ №1 – самая крупная и оснащенная.

*Материалы рубрики подготовлены
М.З. Аствацатурян*