

**Бактерии-хищники могут приобретать лекарственную устойчивость непосредственно от своих жертв (*Cell Reports*, V. 21, Issue 13, p. 3927–3940, 26 December 2017)**

Устойчивость к антибиотикам – главная проблема больниц, где пациенты подвержены повышенному риску заражения патогенными микроорганизмами широкого спектра, а усиленное применение антибиотиков сопряжено с развитием и распространением резистентности к антимикробным препаратам, в том числе и между бактериями. Одна из распространенных больничных инфекций вызывается бактерией *Acinetobacter baumannii*, которая известна также под названием «иракская бактерия»; ее штаммы с множественной лекарственной устойчивостью были причиной тяжелой раневой инфекции у американских солдат во время иракского конфликта.

Принято считать, что развитию у бактерий устойчивости к антимикробным препаратам способствует бесконтрольное использование антибиотиков, однако это не единственный путь возникновения лекарственной резистентности. Одни бактерии могут получать гены устойчивости к антибиотикам от других бактерий – тех, которые они убивают. Исследователи междисциплинарного факультета Biozentrum Базельского университета (University of Basel) в Швейцарии Петер Дэвид Рингель (Peter David Ringel), Ди Ху (Di Hu) и Марек Баслер (Marek Basler) выявили механизм перехода устойчивости к антибиотикам непосредственно от побежденного организма к победителю.

Работая с модельным организмом *Acinetobacter baylyi*, который близкородственен иракской бактерии, авторы обнаружили, что клетки агрессора могут впрыскивать в клетки других бактерий посредством своеобразного «молекулярного шприца» – системы секреции VI типа (type VI secretion system, T6SS) – пять токсичных эффекторных белков, каждый из которых действует по-своему. «Какие-то из этих токсичных белков в бактериальном состязании очень эффективны, но не разрушают клетки, другие сильно повреждают клеточную оболочку, что приводит к лизису атакуемой бактерии и немедленному высвобождению ее генетического материала», – поясняет Баслер в комментарии *Genetic Engineering & Biotechnology News*. В последнем случае бактерии-киллера удается захватить вышедшую из клетки ДНК,

которая может нести гены устойчивости к антимикробным препаратам, передающиеся захватчику. Патогенные бактерии, использующие этот механизм для горизонтального переноса генов, могут приобрести множественную лекарственную устойчивость. «Эта система секреции иногда обнаруживается у патогенов, вызывающих пневмонию или холеру», – утверждают авторы.

**Для лечения опиоидной зависимости предложили вакцину нового типа (*J. Med. Chem.*, Publication Date (Web): December 13, 2017)**

Новый метод создания вакцины может если не заблокировать психоактивное влияние опиоидов, то хотя бы предотвратить передозировку, от которой в одной только Америке ежедневно погибает 91 человек, сообщает *Genetic Engineering & Biotechnology News*. Предлагаемый препарат индуцирует образование антител, которые связываются с такими опиоидами, как героин, и это не позволяет наркотику преодолеть гематоэнцефалический барьер. Подход, предлагаемый учеными Национального военно-медицинского исследовательского института имени Уолтера Рида (Walter Reed Army Institute of Research), принципиально отличается от прежних попыток создать героиновую вакцину, которые сталкивались с проблемой, заложенной в химии опиоида. Дело в том, что героин и его метаболиты относятся к гаптенам, низкомолекулярным веществам, не обладающим иммуногенностью. Армейские исследователи, приступая к сборке опиоидной вакцины, обратились к гаптеновым суррогатам опия и соединили их с подходящим белковым переносчиком. Следующей их задачей было найти безопасный для человека и эффективный адъювант (вещество, которое усиливает иммунный ответ) с тем, чтобы вакцина обеспечивала выработку в организме большого количества антигаптеновых антител, причем эти антитела должны иметь широкий профиль действия. Экспериментальная вакцина, которую авторы статьи в *Journal of Medicinal Chemistry* создали на основе суррогата героина, имеющего большую, чем героин, молекулярную массу, связывается как с самим героином, так и с другими опиоидами, включая гидрокодон, оксикодон, гидроморфон, оксиморфон и кодеин. Индуцируя синтез антинаркотических антител, эта вакцина предотвращала попадание психотропных веществ из крови в головной мозг мышей и крыс.

В статье показано, что вакцина ослабляет действие высоких доз героина, и этот эффект предполагает возможность использования препарата для предупреждения передозировки.

В клинических условиях важно, чтобы антитела, индуцированные опиоидной вакциной, не взаимодействовали с такими препаратами заместительной терапии, как метадон и налтрексон. В экспериментах на лабораторных грызунах авторы показали, что этого не происходит и, что еще более важно, индуцированные антитела не связываются с налоксоном, который применяется как антидот при передозировках опиоидов, в первую очередь героина. «Связывая посредством антител героин, циркулирующий в крови, эта вакцина также блокирует эйфорию и эффект привыкания, — сказал в комментарии Gen News Гэри Матиас (Harry Mathias) из Военной исследовательской программы США (US Military Research Program). — Мы надеемся, что благодаря этой вакцине у людей появится «окно» для того, чтобы справиться с зависимостью», — добавил он.

**Из отходов производства йогурта создали биотопливо (*Joule, издательство CellPress, он-лайн публикация 13 декабря 2017 г.*)**

Исследователи из США и Германии нашли способ с помощью бактерий перерабатывать сахара и кислоты из молочной сыворотки — побочного продукта производства йогурта — в биотопливо и пищевые добавки для кормов.

Производство кисломолочных продуктов связано с образованием большого объема побочных продуктов, например молочной сыворотки, которая содержит в основном сахара лактозу, фруктозу и молочную кислоту. Исследователи из Корнеллского университета (Cornell University) и Университета Тюбингена (University of Tübingen) предлагают использовать бактерии семейства *Lactobacillus* для превращения молочной сыворотки в смесь капроновой и каприловой жирных кислот. Эти кислоты могут служить предшественниками биометана и кормовых добавок для сельскохозяйственных животных.

Уникальность предлагаемого метода заключается в последовательном применении двух температур при росте анаэробных бактерий на среде с молочной сывороткой. Продуктом первой стадии (при 50 °C) является молочная кислота, которая на второй стадии (при 30 °C) используется бактериями для образования с высоким выходом конечной смеси капроновой и каприловой жирных

кислот. Такой способ имеет большие экономические и экологические преимущества.

Лабораторный реактор может производить до нескольких килограммов полезных соединений в день. По заявлению авторов, следующим этапом работы будет масштабирование процесса до промышленного уровня.

**Французская компания Crispr Therapeutics обратилась к европейским регуляторам за разрешением на проведение клинических испытаний метода геномного редактирования CRISPR для лечения бета-талассемии (*WIRED, дата обращения 11 декабря 2017 г.*)**

В случае получения всех разрешений первые в мире клинические испытания по лечению генетических заболеваний при помощи CRISPR начнутся уже в 2018 г. Параллельно компания планирует подать заявку в Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) на клинические испытания аналогичного метода лечения другого заболевания крови — серповидноклеточной анемии, которая вызывается мутацией того же гена, что и талассемия.

Оба заболевания вызваны мутацией в единственном гене (HBB), который кодирует белок бета-глобин, входящий в состав молекулы гемоглобина — главного переносчика кислорода в организме, содержащегося в эритроцитах. Нарушение структуры гемоглобина вызывает у больных деформацию или разрушение эритроцитов, анемию, частые инфекции, приступы боли и другие неблагоприятные последствия.

В кровотоке каждого новорожденного содержится фетальный гемоглобин; с его помощью красные кровяные тельца переносят кислород между матерью и ребенком в период беременности. Но к шести месяцам ген, ответственный за синтез фетального гемоглобина, «выключается», вместо него начинает работать ген HBB. Ученые разработали метод, позволяющий с помощью технологии CRISPR снова активировать продукцию не поврежденного мутацией фетального гемоглобина, таким образом запуская в организме процесс выработки здоровых кровяных телец.

Для этого из тканей пациента выделяют гемопоэтические (кроветворные) стволовые клетки, которые, собственно, производят гемоглобин и эритроциты. На них воздействуют электрическим зарядом, увеличивая проницаемость клеточных мембран и тем самым позволяя компонентам системы CRISPR проникнуть в клетки и «включить»

ген фетального гемоглобина. Чтобы освободить пространство для новых стволовых клеток, существующие клетки костного мозга разрушают с помощью радиации или химиотерапии. Затем в кровотоки вводят «отредактированные» стволовые клетки, которые в течение недели находят путь в костный мозг, начинают там размножаться и продуцировать здоровые эритроциты.

Как следует из данных исследований, которые были представлены на ежегодной встрече Американского общества гематологии (American Society of Hematology), после указанных манипуляций более 80% стволовых клеток содержали хотя бы одну отредактированную копию гена. Это примерно на 40% повышало продукцию здоровых эритроцитов в организме, что было достаточным для значительного улучшения состояния больных, сказал журналу *Wired* гендиректор Crispr Therapeutics Сэм Кулкарни (Sam Kulkarni).

В 2016 г. использование метода CRISPR для лечения серповидноклеточной анемии дало положительные результаты в исследованиях на мышах.

В июле 2017 г. в США с помощью CRISPR впервые отредактировали геном живого человеческого эмбриона.

**Американское Управление по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) впервые одобрило генную терапию врожденного заболевания (FDA News Release, дата обращения 19 декабря 2017 г.)**

FDA одобрило генно-терапевтический препарат под названием Luxturna пенсильванской компании Spark Therapeutics, предназначенный для лечения детей и взрослых, страдающих редкой формой наследственной слепоты – врожденным амаврозом Лебера. Дистрофия сетчатки, наблюдаемая при этом заболевании, обусловлена мутацией по обеим копиям гена *RPE65*, кодирующего белок, необходимый для улавливания света сетчаткой глаза. Решение, которое FDA приняло 19 декабря 2017 г. – почти на месяц раньше ожидаемого срока – это первый случай одобрения метода генной терапии, который исправляет мутацию, вызывающую заболевание. Этот характер действия несколько отличается от эффекта уже одобренных препаратов Kymriah и Yescarta, которые обуславливают генетические модификации Т-клеток иммунной системы пациента с целью разрушения других клеток при раке крови. Генно-терапевтическое лечение амавроза Лебера предполагает инъекции вирусного вектора с нормальной копией гена *RPE65* непосредствен-

но под сетчатку глаза, что обеспечивает выработку функционально активного белка, участвующего в регенерации светочувствительного пигмента. В клинических испытаниях с участием 31 человека было показано, что у пациентов, получивших генно-терапевтическую инъекцию, повысилась способность самостоятельно передвигаться, преодолевая препятствия, и это улучшение было стабильно в течение целого года (срок наблюдения). В контрольной группе не было никакого прогресса. Этого оказалось достаточно для того, чтобы убедить совет FDA в том, что польза от предлагаемой терапии превосходит связанные с ней риски.

Разрешение метода генной терапии – однократного применения инъекции аденоассоциированного вируса с корректной копией гена *RPE65* – представитель FDA Скотт Готтлиб (Scott Gottlieb) назвал «знаковым событием, которое усилит потенциал этого прорывного подхода в лечении широкого спектра заболеваний», – отмечает Genetic Engineering & Biotechnology News. Компания-производитель не называет стоимость лечения, но некоторые эксперты ожидают, что она составит один миллион долларов для одного человека. Генно-терапевтический препарат Luxturna сейчас рассматривается Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency) для применения в Старом Свете. Комментируя нынешнее решение, доктор Готтлиб обратил внимание на то, что оно расширяет область применения генной терапии для лечения болезней от рака до потери зрения. В наступающем году FDA планирует выпустить серию методических документов по созданию генно-терапевтических продуктов, учитывающих специфику того или иного заболевания. 2017 год вошел в историю медицины как год наступления эры генной терапии.

**Журнал Forbes опубликовал аналитическую статью, посвященную современному состоянию инвестиционной активности в области биотехнологии (дата обращения 20 декабря 2017 г.)**

Публикация одного из наиболее авторитетных и известных экономических изданий в мире озаглавлена «Венчурная биотехнология. Зачем инвесторы вкладывают миллионы в создание новых микробов. Как биотехнологические компании в США учатся «взламывать микроорганизмы» и почему в прошлом году инвесторы вложили в подобные стартапы почти 1 млрд. долл.».

Почти десять лет назад журнал Forbes обратился к теме философии «сделай себя сам» и влиянию этой философии на различные сферы

профессиональной деятельности. Для подготовки статьи обозреватель издания участвовал, в частности, во встрече с группой ученых-биологов из Массачусетского технологического института (MIT), которые «намеревались взломать и изменить привычный ход жизни». Их главной целью было отыскать простой способ создания новых живых микроорганизмов. Один из членов группы, Джейсон Келли (Jason Kelly) тогда заявил: «Сидя за столиком в кафе, двое могут основать интернет-компанию. А мы хотим доказать, что такое возможно и в биотехнологии».

Сейчас эта группа ученых заявляет, что их компания Ginkgo Bioworks привлекла 275 млн. долл. инвестиций от компании Viking Global, фондов Continuity инкубатора Y Combinator и Cascade Investment Билла Гейтса, а также General Atlantic, основанного миллиардером и сооснователем магазинов Duty Free Shoppers Чарльзом Фини. Всего на данный момент Ginkgo получил 429 млн. долл., а знакомые с результатами последнего раунда источники сообщили, что компания уже оценивается в 1 млрд. долл.

Келли, занимающий теперь должность генерального директора, говорит: «Мы настроены исполнять миссию компании с огромнейшим энтузиазмом. По сути, мы продолжаем работу, начатую в Массачусетском технологическом университете в 2002 г. Мы стали заниматься этими исследованиями единой командой с момента получения кандидатских степеней. Нам многое пришлось пережить, но мы убеждены, что в биологии крайне важна инженерная составляющая».

В 2009 г. Келли и его единомышленники были обычными студентами магистратуры. В одну команду их собрал Том Найт (Tom Knight), компьютерный гений, который и обратил внимание на возможность хакерского подхода к привычным биологическим системам. Компанию они основали уже не в университете, а на собственной площадке. К 2014 г. коллективу удалось запустить предприятие благодаря грантам от Управления перспективных исследовательских проектов (DARPA) Министерства обороны, Министерства энергетики США и других правительственных ведомств. Летом 2014 г. компания присоединилась к Y Combinator и стала получать большие суммы в виде инвестиций.

Первая вкусоароматическая добавка компании Ginkgo поступила в массовое производство в этом году, однако какая именно не сообщается. В прошлом году компания учредила совместное предприятие с фармацевтическим гигантом Bayer

(сумма сделки составила 100 млн. долл.). Новое предприятие занимается созданием микроорганизмов для усовершенствования характеристик сельскохозяйственных культур. Около недели назад в Ginkgo заявили о партнерском соглашении с биотехнологической компанией Synlogic, создающей микроорганизмы, которые могут жить в кишечнике человека и лечить заболевания желудочно-кишечного тракта. Сейчас в Ginkgo насчитывается 160 сотрудников.

Огромные средства, которые собрали в Ginkgo — это лишь отдельное выражение более распространенной тенденции: вся сфера синтетической биологии сейчас активно привлекает инвестиции. В июле сообщество SynBioBeta, освещающее все происходящие в данной области события, сообщило о 0,5 млрд. долл. вложений от публичных и частных инвесторов в деятельность 22 компаний, работающих в сфере синтетической биологии. При этом за весь 2016 г. объем инвестиций составил 900 млн. долл. Большие деньги теперь вкладываются не только в привычный сектор клинической медицины. Несколько месяцев назад компания Bolt Threads, планирующая выпускать волокно с применением биотехнологических методов, собрала инвестиции в размере 100 млн. долл. Cascade Investment Билла Гейтса вложились в Memphis Meats, планирующую выращивать мясо на основе клеточных культур (17 млн. долл. в августе), и Impossible Foods, производящую вегетарианские бургеры со вкусом мяса (75 млн. долл. в августе).

Ажиотаж, кажется, утихнет еще не скоро. Владельцев частного капитала чрезвычайно будоражит мысль о том, что биологические механизмы можно создавать или изменять по собственному усмотрению. На днях Andreessen Horowitz, знаменитый фонд венчурного капитала, объявил о выделении 450 млн. долл. для стартапов, занимающихся разработками на стыке биологии и технологий. Хорхе Конде (Jorge Conde), партнер Andreessen Horowitz, который несколько лет назад основал первую в своем роде компанию по предоставлению клиентам полной информации об их геноме, заявляет: «Здесь главное не компьютерные вычисления, а преимущество целенаправленных разработок над случайным открытием». Виджай Панде (Vijay Pande), первопроходец в области искусственного интеллекта и еще один партнер фонда, считает: «Мы находимся на той ступени развития биологии, на которой компьютерная наука находилась 50 лет назад. Своими капиталовложениями мы надеемся добиться такого же резкого скачка развития биотехнологической отрасли».



**Janssen получает доступ к CAR-T-препарату компаний Legend Biotech (*Pharma Times, дата обращения 22 декабря 2017 г.*)**

Компания Janssen заключила глобальное соглашение о сотрудничестве и лицензионное соглашение с Legend Biotech USA и Legend Biotech Ireland по разработке, производству и коммерциализации экспериментального препарата LCAR-B38M на основе клеточной технологии CAR-T, сообщает PharmaTimes. Legend являются дочерними компаниями китайского инвестиционного холдинга Genscript Biotech Corporation.

Активность препарата LCAR-B38M специфически направлена на антиген созревания В-клеток (BCMA) – белок, который активно продуцируется миеломными клетками и локализуется на их поверхности. В настоящее время этот препарат рассматривается регуляторами в Китае в плане разрешения на проведение клинических исследований в США у пациентов с диагнозом «множественная миелома».

По условиям сделки, предоплата в размере 350 млн. долл. обеспечила компании Janssen получение глобальной лицензии на разработку и коммерциализацию LCAR-B38M для лечения множественной миеломы совместно с группой специалистов Legend.

Legend также имеет право на получение дополнительных платежей от продаж по завершении определенных этапов разработки и регистрации препарата.

В рамках соглашения компании разделят глобальные затраты и прибыль в соотношении 50 : 50, за исключением территории Большого Китая, где указанное соотношение составит 30% для Janssen и 70% для Legend.

**Созданы генно-инженерные бактерии, нацеленные на определенные раковые клетки и производящие фермент, который обуславливает противораковые свойства зеленых овощей (*Nature Biomedical Engineering, V. 2; January 2018, p. 27–37*)**

Группа ученых из Национального университета Сингапура (National University of Singapore) создала штамм кишечной палочки, который способен превращать вещество, вырабатываемое брокколи и брюссельской капустой, в соединение, эффективно предотвращающее развитие рака. Как сообщает портал Genetic Engineering & Biotechnology News, Мэтью Чэн (Matthew Chang) и его коллеги модифицировали симбиотическую

бактерию – кишечную палочку – таким образом, что она приобрела способность производить небольшую органическую молекулу с выраженными противораковыми свойствами непосредственно на поверхности специфических раковых клеток. В опытах *in vitro* сочетание генно-инженерных бактерий с экстрактом брокколи останавливало рост клеток рака прямой кишки мышей и людей, не влияя при этом на другие клетки.

Рак прямой кишки – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Среди способов его профилактики популярно поедание пищи, богатой такими природными соединениями как, например, изотиоцианаты, которые запускают хемопротекцию клеток. Однако, как отмечают авторы исследования, «натуральные метаболиты зачастую плохо поглощаются клетками и для эффективной защиты от рака нужны очень большие количества содержащей их пищи».

У пищевой профилактики есть и другая проблема: многие потенциально подавляющие развитие рака метаболиты переходят в активную форму только под действием определенных ферментов. Один из таких метаболитов – глюкозинолат, относящийся к группе изотиоцианатов. Он содержится в брокколи, брюссельской капусте, китайской капусте и рукколе. В биоактивный противораковый сульфорафан это соединение превращается под воздействием растительного же фермента мирозиназы. В растениях этот механизм служит для защиты от травоядных животных: сульфорафан нарушает у них клеточный цикл, активируя факторы апоптоза и подавляя факторы противоположного действия. Сами млекопитающие мироназу не производят. Созданная сингапурскими учеными кишечная палочка узнавала специфический белок на поверхности клеток рака прямой кишки, с его помощью прикреплялась к ним, а затем благодаря вставленному в ее ДНК растительному гену начинала производить и секретировать мироназу, превращающую глюкозинолат окружающей клетки среды в биоактивный сульфорафан. Когда в корм модельных мышей вводили комбинацию бактерии-пробиотика и брокколи, ожидаемое количество опухолей уменьшалось на 75%, а уже образовавшиеся опухоли переставали расти.

*Материалы рубрики подготовлены  
М.З. Аствацатурян*