

Правительство утвердило план по развитию биотехнологии и генной инженерии на 2018–2020 годы (сайт Правительства России <http://government.ru>, дата обращения 7 марта 2018 г.)

Распоряжение «Об утверждении плана мероприятий “Развитие биотехнологий и генной инженерии” на 2018–2020 годы» подписал Дмитрий Медведев.

План предусматривает мероприятия, направленные на развитие внутреннего спроса, производства и экспорта биотехнологической продукции, а также на формирование институциональных условий для глубокой модернизации технологической базы промышленности за счет массового внедрения методов и продуктов биотехнологических процессов. Документ устанавливает целевые показатели и индикаторы развития данной сферы, позволяющие оценивать ход реализации плана. Ответственными исполнителями назначены органы власти, институты развития и Российская академия наук, а соисполнителем по ряду мероприятий – ФАНО. Это агентство займется проведением конкурсов исследовательских проектов в сфере биотехнологии и генной инженерии с применением механизмов государственно-частного партнерства, в том числе в рамках международных исследовательских проектов. На ФАНО возложена и организационно-информационная поддержка выставок, ярмарок, конгрессов, конференций, семинаров и пр.

Среди задач федерального агентства – подготовка предложений по развитию и поддержке производства оборудования для агропищевой биотехнологии, разработка целевых технологий и национальных стандартов на биологические средства защиты леса, а также подготовка предложений по организации сети, которая объединяла бы группы экспертов (так называемые центры компетенций) в области технологий генного редактирования для медицины и сельского хозяйства.

В России зарегистрирован первый отечественный биоаналог инфликсимаба (Новости GMP, дата обращения 12 февраля 2018 г.)

Минздрав зарегистрировал первый российский биоаналог инфликсимаба BCD-055, разработанный биотехнологической компанией BIOCAD,

который поможет существенно снизить стоимость терапии ревматоидного артрита и псориаза для российских пациентов.

Терапию генно-инженерными биологическими препаратами в России получают только 10% пациентов с ревматоидным артритом.

Инфликсимаб – первый в мире генно-инженерный биологический препарат на основе моноклональных антител – был зарегистрирован для терапии аутоиммунных заболеваний в 2004 г. Лекарственное средство имеет несколько показаний к применению. В первую очередь оно используется для лечения тяжелого ревматоидного артрита, который устойчив к терапии противовоспалительными лекарственными средствами химической природы.

Раннее начало терапии инфликсимабом препятствует инвалидизации больных. Таким образом, с точки зрения социальной значимости повышение доступности этого лекарственного средства для более широкого круга российских пациентов будет способствовать снижению числа инвалидов среди трудоспособного населения страны.

Проведенный анализ эффективности, безопасности и иммуногенности продемонстрировал отсутствие достоверных различий между российским препаратом BCD-055 и оригинальным инфликсимабом. Анализ безопасности показал, что оба лекарственных средства обладают аналогичными характеристиками переносимости; не выявлено различий ни по одному из оцениваемых параметров безопасности, а также случаев непредвиденной токсичности.

К программе клинических исследований препарата были подключены ведущие медицинские центры России и Белоруссии: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Челябинская областная клиническая больница, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, 1-я городская клиническая больница (г. Минск) и многие другие.

В продажу биоаналог поступит уже в этом году. По предварительным оценкам, лечение отечественным препаратом будет более чем на 50% дешевле, чем оригинальным лекарственным средством. Планируется экспансия на внешние рынки – СНГ, Индию и Юго-Восточную Азию.

Изменения в генной активности можно будет использовать в криминалистике для точного определения времени смерти жертвы преступления; биоинформатики разрабатывают для этого специальную программу (*Nature Communications, vol. 9, published online 13 February 2018*)

Ведущий автор исследования, которое позволит уточнять биологические параметры преступлений, биоинформатик Родерик Гуиго (Roderic Guigó) из Центра геномной регуляции (Centre for Genomic Regulation, Барселона, Испания), участвует в международном проекте по изучению экспрессии тканевых генотипов (Genotype-Tissue Expression, GTEx). Это консорциум, который определяет активность генов в тканях сотен людей, как живых, так и умерших. Цель проекта – выяснение механизмов, обуславливающих формирование в одном организме при одной и той же последовательности ДНК разных клеток с разными функциями. Кроме того, перед GTEx стоит задача выяснения влияния небольших вариаций в ДНК разных людей на функции клеток. Поскольку ранее другими исследователями уже было показано, что некоторые гены сохраняют активность спустя четыре часа после смерти организма, Гуиго решил выяснить, как меняется такая посмертная генная активность со временем. «Реакция организма на смерть достаточно тканеспецифична», – поясняет ученый в комментарии изданию ScienceMag.org. Например, генная активность в головном мозге и селезенке со временем меняется не сильно, но экспрессия более 600 генов, работающих в мышцах, сразу после смерти либо повышается, либо резко снижается. Гуиго с коллегами проанализировали 9000 образцов из 36 тканей, про которые были точно известны и время смерти донора и продолжительность хранения материала.

Затем авторы стали разрабатывать программу, которую научили распознавать особенности генной активности 399 человек. После этого они проверили, насколько точно обученный компьютер может предсказать время смерти других 129 индивидуумов. И программа обнаружила, например, что в крови после смерти резко снижается активность генов, участвующих в синтезе ДНК, иммунном ответе и различных метаболических путях, но при этом повышается экспрессия генов стрессового ответа – и все это позволяет установить время смерти в пределах шести часов. Большая часть изменений генной активности, как повышение, так и снижение, прихо-

дится на интервал между 7 и 14 ч после смерти; затем она стабилизируется. Представленная компьютерная программа – это первый шаг на пути вовлечения генной активности в судебную экспертизу и, по словам Гуиго, «в этом смысле она может рассматриваться как академическое испытание, подтверждающее, что показатели генной активности могут передавать информацию о времени смерти».

Биотехнология признана самой привлекательной сферой инвестиций в Китае (*China Today, дата обращения 5 февраля 2018 г.*)

В прошлом году, по данным исследования Национального информационного центра фармацевтической промышленности КНР, китайские биотехнологические компании увеличили прибыль на 12% по сравнению с 2016 г.

По словам Шен Мена (Shen Meng), исполнительного директора инвестиционного банка Chanson & Co., китайцы стали уделять своему здоровью гораздо больше внимания, и население страны определяет огромную емкость рынка товаров для здоровья.

На данный момент в списке официальных китайских миллиардеров числится 105 представителей отрасли фармацевтической биотехнологии, хотя самыми богатыми людьми КНР по-прежнему остаются представители других отраслей.

В Пушкино создадут кластер биотехнологических компаний (*Интерфакс-Россия, дата обращения 22 февраля 2018 г.*)

Власти Подмосковья ожидают, что ведущие биотехнологические компании Москвы и Московской области расположатся на территории планируемого индустриального парка в Пушкино, сообщил в эфире телеканала «360» губернатор Московской области Андрей Воробьев: «В Пушкино мы начинаем достаточно амбициозный и важный проект по созданию индустриального парка, биокластера на 60 гектарах, куда инвестируем порядка 1,5 млрд. руб. для того, чтобы ведущие биотехнологические компании пришли сюда в следующие два года». По его словам, на этих высокотехнологичных предприятиях может быть создано от 1500 до 2000 рабочих мест. «Хотелось бы, чтобы такие индустриальные парки были при каждом наукограде. Чтобы была не только теоретическая часть, но и практическая – внедрение, реализация тех результатов, которые

приносят ту самую добавленную стоимость, налоги, прибыль, рабочие места», – добавил Андрей Воробьев.

Пшеницу отредактировали методом CRISPR сразу в нескольких областях генома; новый сорт отличается зернами большего размера и массы (The CRISPR Journal, vol. 1, no. 1, pp 65–74, 2018)

По словам авторов публикации – исследователей из Университета штата Канзас (Kansas State University), редактирование генов в культурном сорте пшеницы – это еще один шаг на пути к глобальной пищевой безопасности. «Пищевая безопасность и продовольственные ресурсы – это главные вопросы будущего всего мира», – сказал в интервью радиостанции для фермеров, входящей в корпорацию ABC, генетик и фитопатолог, один из создателей отредактированного сорта, профессор Эдуард Ахунов (Eduard Akhunov). Метод CRISPR-Cas9, который использовали для усовершенствования пшеницы Ахунов с коллегами, начал широко применяться в исследовательских целях в 2012 г., и на сегодняшний день это самый мощный и точный инструмент геномного редактирования. Ученые из Канзаса провели так называемое мультиплексное генное редактирование (multiplexed gene editing), внося стойко наследуемые изменения сразу в три гена гексаплоидной пшеницы. Группа Ахунова смогла инициировать процесс множественного редактирования с участием нескольких направляющих молекул РНК. Примечательным в данной работе является то, что производство этих РНК-гидов внутри клетки запускалось с одного промотора, т. е. с единого для всех контролирующего участка.

«Мультиплексный подход – это гибкий инструмент для множественного редактирования в такой культуре, как пшеница, где большая часть генов представлена несколькими одинаковыми копиями», – отмечает Ахунов. Сконструировав РНК-гиды, нацеленные на одни и те же специфические участки во всех трех одинаковых геномах одного растения, можно и редактировать выборочно несколько генов, и вносить изменения во все копии избранных генов. В канзасском университете работали с набором из 25 генов, контролирующих признаки, которые могут влиять на урожайность сорта, в частности, на размер зерна, количество зерен в колосе и потребность в окучивании. Модифицируя с помощью метода CRISPR-Cas9 каждый ген, ученые проверяли вли-

яние каждого изменения на повышение урожайности сначала в теплице, а после в полевых условиях. Как только были идентифицированы отредактированные гены с положительным эффектом, ученые начали сотрудничество с селекционерами пшеницы для переноса этих усовершенствованных генов в лучшие сорта, выращиваемые в Канзасе и других штатах.

Три международные организации будут развивать в Армении биотехнологическую отрасль (www.news.am, дата обращения 5 марта 2018 г.)

Компания FMD K&L Europe, являющаяся бенефициаром Фонда развития Армении, с целью развития биотехнологии в этой стране подписала меморандум о взаимопонимании со швейцарскими компаниями Sylex и Clinerion. В частности, взаимодействие трех компаний будет направлено на стимулирование инвестиций в сфере биотехнологических и клинических исследований, а также на внедрение передового международного опыта.

«Прогрессивные технологии партнеров, опыт и наши возможности внушают уверенность в том, что эта инициатива раскроет новые возможности для развития сферы», – отметил директор компании FMD K&L Europe Кирит Велани (Kirit Velani).

«Положительная оценка инвестиционного поля Армении со стороны компаний с зарубежными инвестициями проявляется в том, что они приводят в Армению другие зарубежные компании, а прекрасным примером этого является новая трехсторонняя программа», – отметил руководитель бенефициария Фонда развития Армении Айк Мирзоян (Hayk Mirzoyan).

В Мордовии открылся первый в России завод по производству антибиотиков нового поколения (Российское агентство медико-социальной информации АМИ, дата обращения 21 февраля 2018 г.)

На заводе «Биохимик» в Саранске состоялось торжественное открытие первого в Российской Федерации промышленного производства полного цикла антибиотиков нового поколения, основанного на отечественных разработках и позволяющего полностью локализовать изготовление антимикробных препаратов на территории страны – от бактерии-продуцента до готового препарата.

«Новая инновационная линия полностью автоматизирована и практически не требует участия человека», – сказал председатель совета

директоров управляющей компании «ПРОМО-МЕД» Петр Белый. Примерно за полгода завод может изготовить более тонны антибиотика нового поколения – ванкомицина. Такое количество препарата полностью удовлетворяет потребности российского потребителя.

Технология, разработанная инженерами компании, позволяет с помощью одной бактерии-актиномицета получать необходимое количество бактериальной культуры для промышленного производства. «Если по каким-то причинам нам придется полностью воссоздать технологическую базу, то мы можем взять из почвы актиномицет, обработать его, культивировать, и в скором времени мы снова запустим производство, – пояснил Белый. – Главное в нашей технологии – возможность создания самых современных антибиотиков четвертого и пятого поколения – липогликопептидов, которые в настоящее время являются наиболее сильным ответом на мультирезистентную инфекцию».

Центр по разработке технологии синтеза противомикробных препаратов был организован год назад. За это время созданы несколько технологических штаммов бактерий, лабораторная и промышленная технологии получения лекарств. Само производство антибиотиков организовано на базе завода по изготовлению антимикробных лекарственных препаратов, построенного в Советском Союзе в конце пятидесятых годов. Кроме новых автоклавов-ферментеров, разработанных в России по новым технологиям и установленных недавно, на площадке заводов имеются ферментеры, смонтированные здесь еще в 1959 году. При необходимости они могут быть расконсервированы и введены в эксплуатацию в течение месяца.

Из федерального бюджета на организацию производства в Саранске было выделено около 400 млн. руб., из регионального – около 100 млн. руб.

В настоящее время готовится запуск второй линии, где будет налажен выпуск другого антибиотика. Кроме импортозамещающих препаратов специалистами предприятия освоены стратегии полного цикла производства еще трех инновационных антибиотиков – телаванцина, оритованцина и рамопланина, орального антибиотика, который в настоящее время проходит регистрацию. Их промышленное производство начнется уже в этом году, а до 2020 г. «Биохимик» выпустит более 20 видов импортозамещающих и оригинальных антимикробных средств.

Десять миниатюрных органов, выращенных учеными и соединенных друг с другом, представляют лучшего на сегодняшний день «человека на чипе» (*Scientific Reports, volume 8, Article number: 4530(2018) Published online: 14 March 2018*)

Собранные вместе десять мини-моделей разных органов человека продолжали существовать на протяжении четырех недель, что позволило ученым испытать влияние распространенного противовоспалительного болеутоляющего средства на множестве тканей сразу. Как отметила в комментарии для издания *New Scientist* руководитель исследования Линда Гриффит (*Linda Griffith*) из Массачусетского технологического института (MIT), такие системы однажды приведут к прекращению испытаний на животных. Органы на чипах создаются во многих лабораториях мира, в России этим занимается группа из научно-технического центра «БиоКлиникум» в Москве под руководством члена-корреспондента РАН Александра Тоневицкого. Общий подход заключается в сборке трехмерных структур, состоящих из разных типов клеток отдельных органов и подпитываемых постоянным притоком жидкости с питательными веществами. Миниорганы представляются более подходящими для испытаний новых препаратов, чем культуры клеток или животные модели. В 2011 г. Гриффит с коллегами получили от Управления перспективных исследовательских проектов Министерства обороны США (*US Defense Advanced Research Projects Agency*) грант на 37 млн. долл. для создания системы из 10 миниатюрных органов, имитирующей человеческий организм. Группа приступила к соединению уже созданных в лаборатории Гриффит моделей легких, кишечника и эндометрия – слизистой оболочки матки – с чипом печени. После того, как это было сделано, ученые стали добавлять туда другие органы на чипе – головной мозг, сердце, поджелудочную железу, почки, кожу и мышцы.

Все перечисленные органы на чипе проявляли признаки активности настоящих человеческих органов, производя соответствующие белки. А когда исследователи действовали на чип кишечника болеутоляющим диклофенаком, они обнаружили, что остальные чипы реагируют подобно человеческим органам. Следующим шагом этих экспериментаторов будет подключение к системе чипа, представляющего жировую ткань, которая играет важную роль в метаболизме лекарственных средств. В настоящее время Гриффит

с коллегами также ищет пути добавления к чипу кишечника различных бактерий с последующим присоединением такого чипа к чипу головного мозга и иммунной системы для выяснения роли микробиома, например, в развитии болезни Паркинсона. Кроме того, в планах Гриффит создание миниатюрной модели эндометриоза, который трудно исследовать на лабораторных животных, а также шейки матки на чипе для изучения таких инфекционных поражений как, например, бактериальный вагинит.

Бактерия, производящая толуол, делает это за счет двух генов, которые обнаружены спустя тридцать с лишним лет после открытия самой бактерии (*Nature Chemical Biology* (2018), *Published online: 19 March 2018*)

В 1986 г. из отложений на дне Цюрихского озера была выделена бактерия, производящая горючий и ядовитый толуол. Изучать бактерию *Tolimonas auensis*, открытую 32 года назад, было трудно – она не поддавалась культивированию в лаборатории. Сейчас на помощь микробиологии пришла метагеномика и биохимия. Бактерия, синтезирующая толуол, не единственный производитель углеводов в мире микробов, но продукт ее жизнедеятельности особый – он не только богат энергией, но и токсичен. Для изучения уникальной бактерии несколько лет назад микробиолог Харри Беллер (Harry Beller) из Объединенного биоэнергетического института (Joint BioEnergy Institute) в Калифорнии вместе с коллегами решил воссоздать эксперимент швейцарских ученых тридцатилетней давности и выделил подобный микроорганизм из отложений на дне озера Джуэл в калифорнийском Беркли. В добытых придонных образцах обнаружили следы толуола, кото-

рые присутствовали также в осадке близлежащей водоочистной станции. Беллер с коллегами разделили пробу на фракции и последовательно отбрасывали те, в которых не было признаков углеводов. Грязь, содержащую следы толуола, подвергли геномному сканированию и создали таким образом библиотеку из 600 кандидатных генов.

Проведенный ранее анализ швейцарской бактерии показал, что гены, ответственные за производство толуола, скорее всего, относятся к известному семейству ферментов GRE, которые участвуют во многих сложных реакциях с образованием свободных радикалов. Почти во всех случаях каждому из этих ферментов нужен активирующий их другой фермент. Группа Беллера выявила в совокупных метагеномных данных два соответствующих гена (*Phd B* и *Phd A*). Эти гены пересадили в легко культивируемую кишечную палочку, чтобы убедиться в том, что именно они обеспечивают продукцию ферментов, необходимых для синтеза толуола. Выделенные из *Escherichia coli* целевые ферменты добавили в пробирку с субстратом – фенилуксусной кислотой, меченой углеродом ¹³C, что позволило отследить судьбу этого вещества в реакционной смеси. В результате биохимической реакции ученые получили толуол, содержащий углерод ¹³C. Авторы предполагают, что эти же ферменты и гены задействованы в продукции толуола швейцарской бактерией. Возможно, токсичный толуол используется *Tolimonas auensis* как оружие против бактерий-конкурентов, но не исключено, что он обеспечивает энергией производящую его бактерию.

*Материалы рубрики
подготовлены М.З. Аствацатурян*