

Нобель-2018. Комментируют сибирские учёные

Сегодня царица наук – молекулярная биология. Именно за работы в этой области (или для неё) в 2018 году получены сразу две с половиной Нобелевские премии. Сибирские учёные объясняют, в чём важность этих исследований, и рассказывают, как они развиваются в России и в [СО РАН](#).

Нобелевская премия по физиологии и медицине присуждена иммунологам Джеймсу Эллисону (США) и Тасуку Хондзё (Япония) за открытие терапии рака с помощью подавления негативной иммунной регуляции, которое учёные сделали независимо друг от друга. Это достижение и исследования по иммунотерапии рака, которые ведутся в [Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН](#), представил старший научный сотрудник института кандидат биологических наук **Сергей Викторович Кулемзин**.



«Вопрос, каким образом собственная иммунная система человека могла бы бороться с раком, всегда был интересен учёным. В процессе изучения её работы выяснилось, что рецепторы на поверхности иммунных клеток могут передавать внутрь как позитивные сигналы (активироваться и побеждать опухоль), так и негативные (бездействовать). В последнем случае клетка иммунной системы не может распознать чужеродные клетки. Сначала эти рецепторы рассматривались как способ отрицательной коррекции иммунитета, например для борьбы с аутоиммунными заболеваниями или при трансплантации, – говорит Сергей Кулемзин. – Джеймс Эллисон первый предложил использовать антитела против рецептора CTLA-4, чтобы убрать отрицательные сигналы. Чуть позже аналогичные работы, но с рецептором PD-1, провели японцы. Было показано, что снятие негативного сигнала без дополнительной стимуляции приводит к тому, что клетка активируется и начинает эффективно уничтожать злокачественные клетки».

Сегодня во всём мире, в том числе в России, для борьбы с онкологией успешно используют медицинские препараты, основанные на принципе, открытом Эллисоном и Хондзё, – чекпойнт-ингибиторы. Они наиболее успешны в лечении меланомы. «Но есть и такие типы рака, в том числе онкогематологические заболевания, когда опухоль практически не

мутирует и выглядит для иммунной системы как своя родная клетка. Соответственно, она не иммуногенна, иммунная система её не атакует, – отмечает учёный. – Кроме того, если опухоль слишком большая, иммунокомпетентные клетки не всегда могут проникнуть внутрь».

В ИМКБ СО РАН также работают над иммунотерапией рака, но с помощью клеточных средств (**CAR T-клеток**), а не чекпойнт-ингибиторов. «Многие сейчас считают, что это две стороны иммунотерапии рака, которые должны применяться в разных случаях. Если опухоль не мутировала, не воспринимается иммунной системой как нечто чужеродное, то нужны CAR T-клетки. Эта технология позволяет получить лимфоциты пациента и сделать их трансгенными, чтобы они на своей поверхности стали экспрессировать рецептор, распознающий опухоль, то есть мы заставляем иммунную систему узнавать определённый тип рака и уничтожать его. Сейчас ведутся работы по исследованию CAR T-клеток для терапии онкогематологических заболеваний и рака простаты, частично на стадии *in vitro*, частично уже на стадии испытаний на животных», – поясняет Сергей Кулемзин.

Нобелевская премия по физике в 2018 году присуждена за новаторские исследования в области лазерной физики. Её получил Артур Эшкин (США) за создание оптических пинцетов и их применение в биологических системах и Жерар Муру (Франция, США) и Донна Стрикленд (Канада) за изобретение метода генерации ультракоротких высокоинтенсивных оптических импульсов.

Суть работы Артура Эшкина заключается в том, что при помощи светового давления можно захватить в световую ловушку частицы более крупные, чем атом, электрон или ион, и перемещать их в пространстве. Такими частицами (размером около микрона) могут быть бактерии или молекулы. К примеру, сейчас в мире активно развивается метод *single-molecule experiment*, когда с помощью методики Эшкина исследуются отдельные молекулы.



«Если говорить о пленении атомов в световых ловушках – это направление развивается и в [Институте автоматике и электрометрии](#), [Институте физики полупроводников СО РАН](#), – рассказывает научный руководитель ИАиЭ СО РАН академик РАН **Анатолий Михайлович Шалагин**.

По мнению учёного, открытие Жерара Муру и Донны Стрикленд – получение сверхкоротких высокоинтенсивных оптических импульсов – это очень простое исследование. «Как раз тот случай, когда простое эквивалентно гениальному, – объясняет Анатолий Шалагин. – История их работы опирается на то, что физики всё время хотели получить наиболее интенсивные лазерные поля. Простой способ достичь этого – укорачивать лазерный импульс во времени, сохраняя полную энергию. Сокращать и увеличивать интенсивность поля удавалось лишь до определённого предела, за которым начинал разрушаться материал».

Идея Стрикленд и Муру заключалась в том, чтобы сначала растянуть импульс (лазерную вспышку) во времени за счёт задержки высокочастотных световых волн. Низкочастотное излучение при этом будет проходить быстрее – получается так называемый чирпованный импульс. Таким образом, исходный импульс (вспышку) можно растянуть, например, в тысячу раз по сравнению с изначальным. Соответственно, интенсивность тоже уменьшается, и её можно вновь усилить и затем провести компрессию импульса: когда все частоты «собираются» вместе. Итоговый импульс по времени столь же короткий, как был до проведённых манипуляций, а по интенсивности – в тысячи раз больше.

«Длительность таких укороченных импульсов – аттосекунда (10^{-18} с). Они применяются для исследования быстропротекающих процессов. Также высокоинтенсивное лазерное излучение предполагается в перспективе использовать для ускорения элементарных частиц. Более того, высокая интенсивность излучения приводит к пробое вакуума, соответственно, могут рождаться элементарные частицы (например, электрон-позитронные пары), а это уже физика высоких энергий», – отмечает Анатолий Шалагин.

Воспроизведение метода Муру и Стрикленд – это, в общем-то, уже рядовая процедура, и в ИАиЭ СО РАН, в [лаборатории волоконной оптики](#) на оптических волокнах автоматически «рождаются», а после сжимаются чирпованные импульсы. В тематике исследований другого учреждения Сибирского отделения РАН – Института лазерной физики есть аттосекундные импульсы, поля сверхвысокой интенсивности.



«Нобелевская премия в области химии в этом году разделена между Фрэнсис Арнольд, которая получила её за развитие теории направленной эволюции ферментов, Джорджем

Смитом и сэром Грегором Винтером, использовавшими фаговый дисплей для исследования белков и антител. Это два разных направления, но они оба относятся к биохимии и молекулярной биологии», – рассказывает заместитель директора [Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН](#) кандидат химических наук **Владимир Васильевич Коваль**.

Ферменты – это основа биохимического действия клетки, и хотя природа уже отобрала наиболее эффективные для жизни структуры, существует множество ситуаций, когда специфичность ферментов нужно менять. Можно научить их выполнять те функции, которые они никогда не выполняли, и заменить химический синтез биотехнологическим – быстрым, дешёвым и эффективным. Именно это делает технология направленной эволюции ферментов. Она позволяет создавать белки с улучшенными свойствами, «индустриальные» ферменты для биотехнологии (устойчивые, стабильные, способные воспроизводиться в реакторе), отсутствующие в природе белки, ферменты с расширенной или измененной субстратной специфичностью, а также ферменты–продуценты терапевтически значимых молекул: витаминов, антибиотиков, ингибиторов и индукторов различных биологических процессов. С середины 1980-х годов этот метод активно развивается в лабораториях всего мира, лидирующие позиции по количеству публикаций занимает США.

Фаговый дисплей был предложен Джорджем Смитом в 1985 году. В это время уже развивались методы секвенирования геномов, но было не понятно, как содержащаяся в генах информация отражается в белках. Решить эту проблему позволил фаговый дисплей. «Бактериофаги – это вирусы бактерий, они очень быстро размножаются и имеют маленький геном. Если мы возьмём интересующую нас информацию и поместим геном фага ровно в то место, которое кодирует поверхностные белки фага, фаг очень быстро вынесет её на поверхность. Таким образом мы отсканируем: какие белки с какой структурой к чему специфичны, и сможем наработать их очень быстро», – отмечает Владимир Коваль.

Грегор Винтер использовал эту технологию для отбора и получения моноклональных и терапевтических антител – в основном, чтобы исследовать онкологические заболевания и подбирать наиболее эффективные методы их лечения. Первая такая работа была сделана в 1985 году, наиболее интенсивное развитие направление получило лет через десять, и теперь каждый год по этой тематике выходит порядка 600–700 статей. «В каждой лаборатории мира студент или аспирант, который отбирает белки, пользуется данной технологией довольно интенсивно», – говорит исследователь. Так, созданный в ИХБФМ СО РАН препарат от клещевого энцефалита «Энцемаб» был разработан с использованием фагового дисплея.

Фото Александры Федосеевой (1, 2, 3) и из открытых источников (анонс)

Источники:

[Нобель-2018. Комментируют сибирские ученые](#) – Наука в Сибири (sbras.info), Новосибирск, 9 октября 2018.

[Шаг за фагом](#) – Ведомости Законодательного Собрания Новосибирской области, Новосибирск, 10 октября 2018.

[Шаг за фагом](#) – БезФормата.Ru Новосибирск (novosibirsk.bezformata.ru), Новосибирск, 10 октября 2018.