

## НОВОСТИ НАУКИ

### НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ J. CRAIG VENTER: СИНТЕТИЧЕСКИЙ ГЕНОМ В РЕКОРДНЫЕ СРОКИ.

По сообщению журнала "Science", (2003, том 302, стр. 1307), J. Craig Venter и его группе понадобилось всего 2 недели, чтобы синтезировать вирусный геном. Как считает министр энергетики США Spencer Abraham, это позволит моделировать появление микроорганизмов, способных бороться с загрязнением окружающей среды и избытком углекислого газа в воздухе, или может быть использовано для создания микроорганизмов, удовлетворяющих топливные потребности в будущем. Но проект (3 млн. долларов), финансируемый Министерством энергетики США, вызвал недовольство ряда ученых, которые считают, что это не стало ни новым грандиозным открытием, ни новым прорывом.

Скептики считают, что будет очень трудно продвинуться вперед в данном направлении, в то время как J. Craig Venter (директор Института Биоэнергетических альтернатив (ИБА) в Роквилле, штат Мэриленд и экс-президент Celera Genomics) и его сторонники гордятся достигнутыми результатами. Тем не менее, все сходится во мнении, что результаты этого эксперимента продемонстрировали скорость преобразования исходных компонентов (нуклотидов) в функционирующий вирус.

Геном, синтезированный научной группой J. Craig Venter, принадлежит бактериофагу. J. Craig Venter сообщил, что синтетический геном инфицирует и убивает бактерии точно так же, как обычный бактериофаг.

По словам Ari Patrinos, возглавляющего научно-исследовательскую программу Министерства энергетики США, которая финансирует исследования группы J. Craig Venter, полученные результаты имеют далеко идущие последствия. Он сравнил синтез генома бактериофага с ранним секвенированием ДНК. По его словам, сначала такой синтез редко использовался, однако, когда секвенирование стало быстрым и точным, его применение расширилось. Ari Patrinos полагает, что достижение J. Craig Venter и его лаборатории может в конечном счете повлиять на всю область науки в целом.

Лаборатория J. Craig Venter оказалась не первой, пытавшейся "скомпоновать" искусственный геном. Молекулярные биологи пытались создать искусственный геном еще тогда, когда начали секвенировать полные геномы организмов. В 2002 году Wimmer и его коллеги собрали геном полиовирусов в 7000 оснований из небольших фрагментов синтезированной ДНК. Ученые доказали, что вирус активен (Science, 09.08.2002, стр. 1016). На осуществление этого проекта потребовалось 3 года.

Летом 2003 года J. Craig Venter намеревался добиться большего успеха и его группа (в сотрудничестве с ИБА) и группа Wimmer начали сборку коротких участков ДНК, подбирая совпадающие концевые последовательности фрагментов, и в конечном счете создали полный геном бактериофага в 5400 пар оснований. Тем не менее, их метод отличался от подхода Wimmer. Ученые из лаборатории Wimmer

## НОВОСТИ НАУКИ

внесли некоторые изменения и дополнения с целью ускорить сборку последовательности и сделать её более точной. Результаты проделанной учеными работы опубликованы в декабрьском номере журнала PNAS, 2003, **100** (26) : 15440-5 (Smith HO, Hutchison CA3rd, Pfannkoch C, Venter JC "Generating a synthetic genome by whole genome assembly: phiX174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides") J. Craig Venter убежден, что он может выстроить геномы в 300 000 оснований или длиннее.

Однако принимая во внимание эти достижения, скептики и сторонники J. Craig Venter не уверены, насколько продуктивен будет подобный подход в случае организмов с большими по размерам геномами. Однако Ari Patrinos считает, что продвижение от бактериофага к микробному геному, к наличию синтетического микроба, важнейший шаг вперед, который необходимо сделать.

### ВАКЦИНЫ ПРОТИВ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ - УЧЕНЫЕ ПРЕДОСТЕРЕГАЮТ

За год напряженных научных исследований учеными созданы несколько потенциально перспективных вакцин против SARS (синдром атипичной пневмонии). Однако возникают вопросы: во-первых, насколько они безопасны? И во-вторых, каким образом вакцины будут протестированы?

Зимой 2003 года врачи-вирусологи и генетики пытались подавить вспышку атипичной пневмонии (SARS: от английского severe acute respiratory syndrome), немедленно секвенируя геном нового коронавируса, распространяя данные и координируя задачи исследования. Спринтерская гонка увенчалась триумфом "экстренной" науки. В настоящее время на первый план выходит внедрение в клинику вакцин против SARS.

В прошлом году атипичная пневмония (SARS) охватила Азию, "перескочив" оттуда в Канаду (Торонто). В июле 2003 года распространение заболевания приостановилось только благодаря тому, что власти обеспечили строгий контроль, изолируя больных и объявив карантин. Тем не менее, 774 человека умерли, и страх перед пандемией сохраняется и по сей день, главным образом, потому, что исследователи должны пресечь вероятность передачи вируса от неидентифицированных животных к людям. В ответ некоторые страны и независимые лаборатории запустили "штурм-программы" для разработки новых лекарственных препаратов и SARS вакцин. Менее, чем через год после появления SARS, было разработано полдюжины всевозможных вакцин, однако отсутствие хорошей модели тестирования этих вакцин на животных существенно осложняет работу.

Лидером на рынке является китайская компания, "Sinovac Biotech" (Пекин), которая разработала вакцину совместно с учеными Китайской Академии Медицинских Наук (КАМН). Разработчики планируют начать безопасные испытания вакцины (неактивная форма вируса атипичной пневмонии) на людях уже в 2004 году.

По мнению некоторых ученых и экспертов, собравшихся на совещание Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в Роттердаме, это довольно скоропалительное решение. По-прежнему остается нерешенным вопрос о выборе экспериментальной модели на животных для проверки безопасности и эффективности SARS-вакцины. Проводить опыты на людях опасно без хорошего испытания на животном. В частности, разработчики вакцины обеспокоены тем, что просчеты в создании вакцины могут усугубить распространение SARS, или сделать вирус более агрессивным, как это случилось при инокуляции тестовой вакцины кошкам против родственного кошачьего вируса. Ученые предупреждают: если подобное произойдет во время испытаний на людях, последствия могут быть угрожающими.

## НОВОСТИ НАУКИ

По словам должностных лиц компании "Sinovac", они хорошо осведомлены об этих опасениях и осуществили безопасные исследования не только на обезьянах, но также и на кроликах и на мышах. Они намереваются начать прививать 30 добровольцев: 15 мужчин и 15 женщин. Некоторые наблюдатели, включая участников встречи (ВОЗ) в Роттердаме, говорят, что правительства их стран не позволят начать подобные испытания, основанные на данных экспериментов на животных, которые предъявлены на сегодняшний день. Однако участники конференции ВОЗ в Роттердаме в качестве исключения решили поддержать китайский план действий. Ученые приводят следующие доводы: Китай столкнулся с самой большой угрозой SARS по сравнению с остальными странами мира, поэтому нужно двигаться вперед как можно быстрее.

В дальнейшем вырисовывается еще одна проблема: если SARS не вспыхнет с новой силой и вирус не вернется - тогда не будет никакой возможности протестировать вакцину на предмет её эффективности.

Канада, подобно Китаю, присоединилась к "гонке" по разработке вакцины. На должность научного директора научно-исследовательских учреждений Канады по чрезвычайной разработке вакцины против SARS был избран Бретт Финли, ученый из Университета Британской Колумбии в Ванкувере. Научным консультантом стал Lorne Babiuk, врач-вирусолог из Университета Саскачевана, который разработал успешную вакцину против коронавируса животных. Канадские правительственные организации выделили на исследования 2,6 млн. долларов.

Финли разработал свой способ сбора грантов и заявок, предоставляемых на 2-х страницах по электронной почте. На экспертную оценку и принятие решения о финансировании уходит всего 24 часа. Конкретные задачи уточняются в ходе короткой еженедельной телефонной конференции. Такой способ работы "выдал" три кандидата-вакцины: инактивированный вирус, гено-инженерный аденовирус, содержащий гены вируса SARS, и смесь рекомбинантных белков вируса SARS. Эти вакцины будут соревноваться в процессе научных исследований на животных, и лучшая из них пройдет клинические испытания.

Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний США (НИАИЗ) затратил на исследования еще больше средств. НИАИЗ запустил собственные проекты по вакцине, возглавляемые учеными Brian Murphy и Kanta Subbarao, а также директором Исследовательского центра вакцин Gary Nabel. Институт предоставил контракты нескольким компаниям: 8 млн. долларов - компании "Aventis Pasteur" на производство инактивированной вирусной вакцины; 10 млн. долларов - компании "Baxter Healthcare" в Австрии для производства подобной вакцины; и 2,7 млн. - "Protein Sciences" (штат Коннектикут) на создание вакцины-кандидата из рекомбинантных белков вируса SARS. Четыре миллиона долларов были выделены Биологической лаборатории (штат Массачусетс) и компании "Medarex" (Принстон, Нью-Джерси) для разработки моноклональных антител человека для борьбы с вирусом SARS.

По мнению директора НИАИЗ, американские контрактные вакцины будут готовы к клиническим испытаниям не ранее середины 2005 года. Однако сами разработчики вакцины настроены более оптимистично: они полагают, что в случае необходимости смогут предоставить готовую вакцину-кандидата для испытаний на людях уже в этом году. Одна из важнейших проблем - выбор адекватной модели на животных, на которых должна исследоваться эффективность вакцин. А вот это и является камнем преткновения: такой модели на сегодняшний день не существует или, по крайней мере, нет единой рабочей модели для всех лабораторий.

В самом начале вспышки атипичной пневмонии Альберт Остерхаус из Эразмского Университета в Роттердаме и его коллеги посчитали, что они обнаружили живую модель. Когда они впрыснули вирус в трахею обезьян, у последних развились симптомы SARS. При патолого-анатомическом и микроскопическом исследовании легких этих животных ученые увидели

повреждение ткани, типичное для вируса SARS у людей. Эта находка была представлена и провозглашена крупным достижением в изучении этиологии SARS.

Однако в последующих исследованиях, проведенных в трёх североамериканских лабораториях, повторить успех данных экспериментов не удалось. В легких животных наблюдалась совсем небольшая патология, не обнаружен ни один из разрушительных клинических признаков, напоминающих SARS у человека (например, сильная лихорадка). По сообщению Альберта Остерхауса, только китайские ученые последовательно обнаружили признаки вируса SARS. Стоит отметить, что исследователи использовали различные виды макак.

Некоторые группы ученых готовы отказаться от животной модели обезьяны еще до проведения такого эксперимента. Например, Subbarao (НИАИЗ), считает, что данная модель не самая хорошая. Эта группа разработала "мышиную" модель, которую используют многие лаборатории.

На сегодняшний день ни одна из альтернатив модели обезьяны не удовлетворяет. Хотя вирус реплицируется у мышей, эти животные не проявляют ни одного типичного клинического признака SARS. По мнению ученых, мышь по-прежнему остается хорошей испытательной моделью, только в том случае, если вакцина сможет остановить вирусный рост.

По мнению Альберта Остерхауса, хорьки, уже широко использующиеся в исследовании гриппа, заражаются вирусом SARS и представляют многообещающую экспериментальную модель. Две лаборатории уже сообщили о данных, подтверждающих настоящее открытие.

Отсутствие согласующихся между собой данных не беспокоит китайских исследователей. Вице-президент Китайской Академии Медицинских Наук Wei He настаивает, что информация, собранная в Китае, достаточно убедительна для продолжения испытаний на людях. Однако другие ученые обеспокоены наплывом пациентов в медицинские учреждения из-за риска возможного ухудшения течения болезни вакциной.

Для этого беспокойства есть основания: несколько вакцин, разработанных для защиты кошек от вируса кошачьего инфекционного перитонита (также коронавируса), способствуют стремительному росту заболевания и преждевременной смерти животных, вызванной этим вирусом. Нечто похожее уже произошло с вакцинами, разработанными против кори и синцитиального вируса дыхательных путей во время опытов 1960-ых. Даже сегодня, у людей, прошедших вакцинацию против кори, может развиться серьезное заболевание при заражении вирусом кори.

Чтобы предотвратить возможность инокуляции большого количества людей некачественной вакциной, должны быть проведены отдельные испытания на животных с целью выявления роста заболевания и поиска способов ранней диагностики. Испытания должны быть проведены, по крайней мере, на двух различных видах животных, и они должны быть проведены очень тщательно, чтобы выявить улучшение, даже в том случае, если оно наблюдается спустя несколько месяцев после прививки. Некоторые ученые считают, что подобный эксперимент должен быть завершен предварительно до начала 1 фазы клинических испытаний (маломасштабные безопасные испытания вакцины с участием нескольких десятков людей). Тем не менее участники совещания в Роттердаме в конечном счете приняли тот факт, что Китай стартует первой в исследованиях 1 фазы. Это обусловлено большим риском повторения вспышки атипичной пневмонии. Вице-президент Китайской Академии Медицинских Наук Wei утверждает, что безопасность не пострадает: его команда намерена исследовать развитие заболевания прежде, чем расширит круг своих исследований, включая большое количество вакцин.

Хотя есть опасения, что индивидуальные случаи заболевания SARS могут появляться время от времени, ожидается, что повышенная бдительность Китая и гораздо большая готовность поделиться информацией с внешними экспертами

---

#### НОВОСТИ НАУКИ

---

предотвратят возникновение новой эпидемии в этом году. Тем временем, пока разрабатываются препараты и вакцины против SARS, необходимо сконцентрироваться на стандартных мерах контроля инфекции. Однако, если меры здравоохранения преуспеют в подавлении вируса, может возникнуть еще одно препятствие в ходе испытания SARS вакцины: невозможно проводить эффективные клинические испытания без множества новых случаев возникновения заболевания.

Существует другая возможность испытания вакцины без вспышки инфекции. Столкнувшись с перспективой биотерроризма редких болезней, Управление по контролю за продуктами и лекарствами, FDA (США), в 2002 году приняло так называемое "животное" правило, по условиям которого лекарства и вакцины могут быть одобрены даже по результатам испытаний, проведенных исключительно на животных. FDA регламентирует строгие условия. Например, модель патологии на животных должна напоминать течение заболевания у человека.

Пока трудно говорить о том, может ли вакцина SARS отвечать этим требованиям. Однако по словам разработчиков вакцины, они рассчитывают на лояльность FDA в том случае, когда речь идет о борьбе с вирусом атипичной пневмонии.

Материал подготовлен Рыженковой О.Н.