

Программа 6.10.1. Механизмы реорганизации геномов и технологии получения организмов-продуцентов белков и полимеров медицинского назначения (координатор акад. В. К. Шумный)

В Институте биофизики разработан экспериментальный носитель лекарственных препаратов в виде микрочастиц из биоразрушаемого полиэфира (рис. 30). Доказана биологическая совместимость микрочастиц при введении внутримышечно, внутривенно и внутрибрюшинно, а также длительность доставки препаратов (до 12 недель и более). Показана противоопухолевая эффективность разработанных форм, позволяющих применить местную доставку препаратов, снижая негативное воздействие на организм токсичных антрациклиновых антибиотиков.

Учеными Института цитологии и генетики созданы трансгенные растения моркови в

качестве кандидатной съедобной вакцины против возбудителя гепатита В человека (рис. 31). Для трансформации использовали генетические конструкции с генами поверхностных белков вируса: preS₂-S (обеспечивает накопление М-антигена в цитозоле) и sigER-preS₂-S-HDEL (обеспечивает направленный транспорт того же антигена в люмены эндоплазматического ретикулума). Установлено, что направленный транспорт М-антигена в люмены эндоплазматического ретикулума увеличивает долю (до 43,6 %) трансформантов с высоким (более чем 10 нг/г сырой массы) уровнем накопления исследуемого белка.

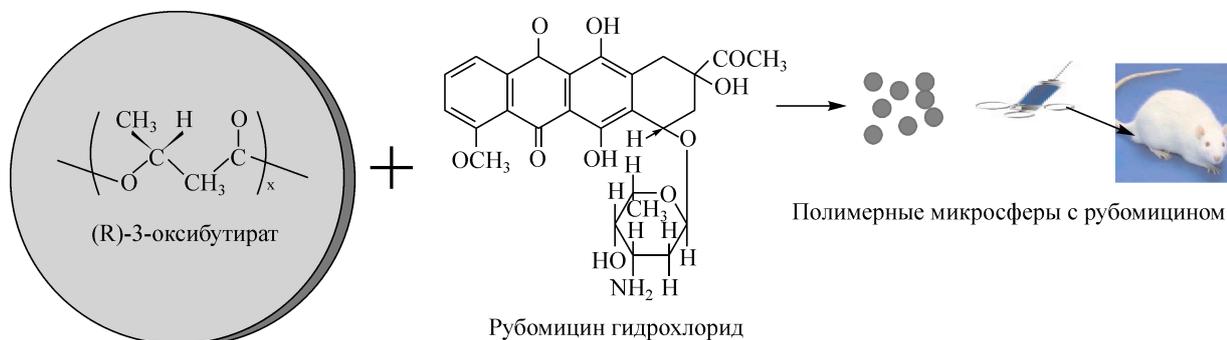


Рис. 30. Принцип конструирования пролонгированных лекарственных форм в виде микрочастиц из биоразрушаемого полиэфира «Биопластотан».

Тип генетической конструкции	Характер распределения антигена	Доля растений с различным уровнем М-антигена, %	
		0—10 нг/г сырой массы	>10 нг/г сырой массы
preS ₂ -S	Диффузное распределение в цитоплазме	81,5	18,5
sigER-preS ₂ -S-HDEL	Направленный транспорт в люмены ЭПР	56,4	43,6

Трансгенные растения моркови

Рис. 31. Сравнительный анализ уровня накопления М-антигена у трансгенных растений с диффузным распределением и направленным транспортом целевого белка.

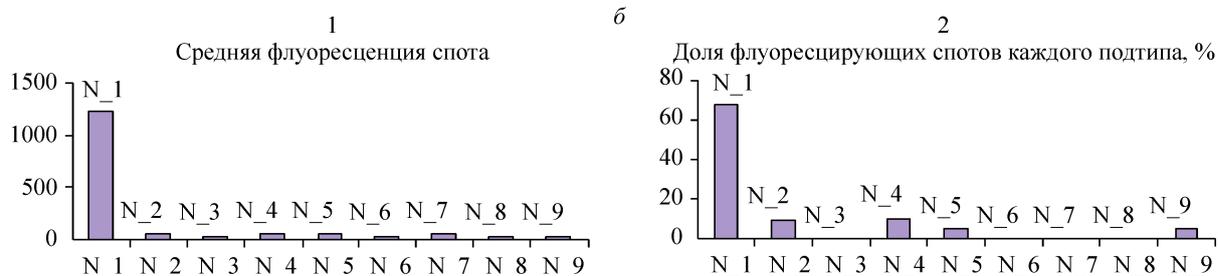
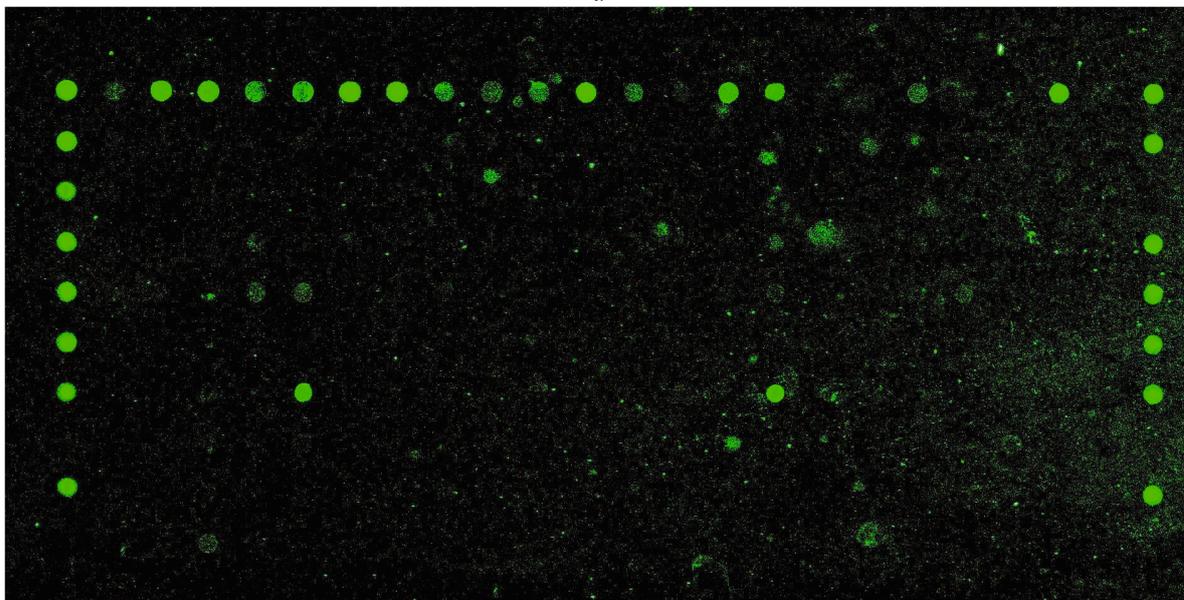
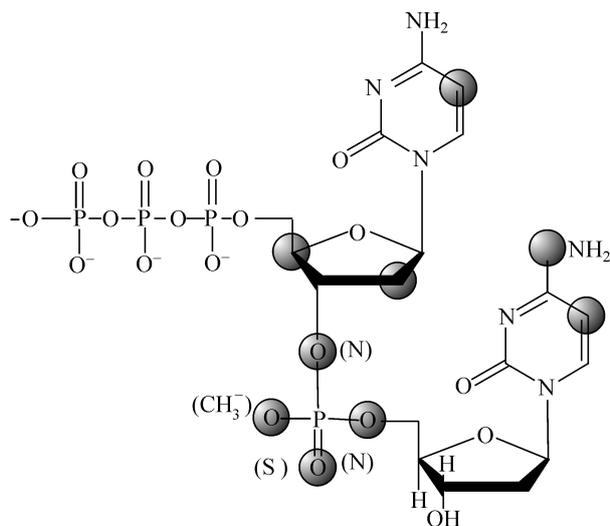


Рис. 32. Результат субтипирования штамма птичьего гриппа Goose Krasnoozerskoe 62705 (H5N1) по гену нейраминидазы вируса.

a — результат флуоресцентного сканирования разработанного микрочипа при анализе ОТ—ПЦР-продуктов, меченных флуорофором Су3. *б* — компьютерный анализ субтипа вируса по средней флуоресценции спотов (1) и по доле флуоресцирующих спотов каждого субтипа (2). Обоиими способами анализируемый тип гена нейраминидазы корректно определяется как субтип 1.



Сотрудниками Института химической биологии и фундаментальной медицины разработан метод генотипирования вируса гриппа типа А по генам геммаглютинина и нейраминидазы, основанный на использовании микрочипов (рис. 32). Разработанный метод протестирован на 30 различных референсных штаммах вируса гриппа человека и штаммах патогенного для человека вируса гриппа птиц (H5N1). Разработан компьютерный алгоритм для опре-

Рис. 33. 2'-Дезоксицитидинил(3'-фосфо-5')цитидина 5'-трифосфат. Выделенные фрагменты подвергались химической модификации или введению функциональных групп (2'-ОМе, -F, -NH₂, -N₃, P-S, P-ОМе, РН — модификации рибозофосфатного остова, остатки природных аминокислот, алифатические амино-, карбокси- и тиогруппы — модификации в гетероциклических основаниях).

деления субтипа вируса, основанный на количественном анализе результатов гибридизации анализируемых образцов.

В этом же Институте разработаны новые подходы к получению химически модифицированных олигонуклеотидов (рис. 33). Для этого синтезирован набор трифосфатов динуклеотидов, содержащий широкий спектр модификаций. Синтезировано более 50 трифосфатов

ди- и олигонуклеотидов, содержащих различные функциональные группы в гетероциклических основаниях (красители, биотин, короткие пептиды и аминокислотные остатки), в остатках рибозы (2'-OMe, -F, -NH₂, -N₃) и межнуклеотидном фосфате (P-S, P-OMe, PH). Показано, что большинство полученных трифосфатов являются не терминирующими субстратами для широкого круга ДНК и РНК.