

которые подойдут под функциональные части этого белка, как ключ к замку. Однако задача не так проста: мы не знаем пространственную структуру большинства белков. С помощью программы AlphaFold можно решить эту проблему. Есть и фундаментальная польза открытий: с помощью знаний о пространственной структуре белков ученые смогут лучше понимать роль тех или иных белков в клетках и живых организмах», — сказал Александр Ломзов.

Получение структуры белков экспериментальными методами — сложный процесс. На первом этапе необходимо получить и наработать в больших количествах белок для последующих экспериментов, что не всегда возможно. Сейчас это делают тремя способами: с помощью рентгеновской кристаллографии, ЯМР-спектроскопии и криоэлектронной микроскопии. В первом случае необходимо получить кристалл белка и расшифровать его структуру на основании данных рассеивания рентгеновских лучей. Второй метод заключается в том, что нужно взять специальным образом меченный белок, провести с помощью ЯМР-спектрометра эксперименты, проанализировать полученные спектры и попытаться установить структуру. Третий способ предполагает, что образцы мгновенно замораживают и исследуют с помощью электронного микроскопа при температуре жидкого азота. Чтобы восстановить пространственную структуру из экспериментальных данных, нужно иметь большие компьютерные мощности. Кроме того, все эти методы дорогостоящие и трудоемкие, могут занимать до нескольких лет работы при определении структуры только одного белка. Такие инструменты, как AlphaFold, позволят проводить исследования гораздо удобнее.

Структуру белков изучают и в ИХБФМ СО РАН. В 2022 году ученым удалось первыми в мире получить структуру человеческого белка NEIL2 (гликозилазы), отвечающего за репарацию поврежденных оснований ДНК. Помимо этого, ИХБФМ СО РАН является оператором станции «Структурная диагностика» Центра коллективного пользования «Сибирский кольцевой источник фотонов». Здесь будут проводить исследования методом макромолекулярной, или белковой, кристаллографии.

«В нашем институте ведутся разноплановые исследования структуры и функций белков, мы занимаемся поиском новых природных белков, созданием терапевтических соединений на их основе. Нам необходимо понимать, как работают белки, а без построения и анализа пространственной структуры это практически невозможно. Оба подхода — и компьютерный дизайн, и построение структуры с помощью AlphaFold — имеют большой потенциал и уже активно применяются для разработок в области биомедицины: это и терапевтические соединения, и диагностические тест-системы. Также они используются в области практически применимых вещей, например в сыроварении, где необходимо создавать функциональные белки для сворачивания молока, или в области зеленых технологий — для разработки ферментов, которые бы расщепляли пластик. Разница в подходах лишь в первоначальных данных. В случае компьютерного дизайна исследователи задают нужные функции белков и пытаются под них создать аминокислотные последовательности белков. Во втором методе анализируются данные о последовательности аминокислот, и на основе этого создаются модели трехмерной структуры белков», — отметил ученый.

Подготовили Кирилл Сергеевич, Диана Хомякова, Полина Щербакова
Фото предоставлены спикерами и из открытых источников (обложка)

Молодежная лаборатория ИМКБ СО РАН: путь к новым методам терапии воспалительных заболеваний кишечника

В Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН начинает работу молодежная лаборатория моделирования патологий человека. Ученые — победители гранта национального проекта «Наука и университеты» — активно исследуют молекулярно-генетические механизмы развития воспалительных заболеваний кишечника и разрабатывают новые подходы для их лечения.

Молодежную лабораторию основали в мае 2024 года. Ученые уже приступили к реализации плана, который поддержало Минобрнауки России. «Тематика нашей лаборатории логично вытекает из предыдущего проекта, финансируемого грантом Российского научного фонда. Мы пытались предсказать общие механизмы, характерные для воспалительных заболеваний кишечника лабораторных животных. Нам стало интересно, будут ли эти механизмы воспроизводиться на человеке», — поясняет заведующая лабораторией моделирования патологий человека и молодежной лабораторией кандидат биологических наук Елена Николаевна Кожевникова.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа хронических заболеваний, которые поражают желудочно-кишечный тракт и вызывают воспаление его слизистой оболочки. К ним относятся болезнь Крона и язвенный колит. С каждым годом такие состояния всё чаще выявляют у людей в возрасте от 20 до 40 лет. На сегодняшний день не существует действенных препаратов для полного избавления от ВЗК. Для большинства пациентов это неизлечимые заболевания, с которыми им приходится мириться всю жизнь.

Воспалительные заболевания кишечника до недавнего времени никто не пытался лечить генотерапевтическими методами, потому что сложно найти какую-то одну мутацию, которая их вызывает. Существует несколько подходов в разработке направленной терапии, но идея всегда одинаковая. Известна некая мишень — как правило, это ген или область генома, необязательно кодирующая часть, в которой необходимо что-то исправить. Задача ученых — разработать препарат и понять, каким образом лучше доставить его к мишени. За последние 15 лет зарегистрированных генотерапевтических препаратов становилось всё больше. Сегодня зарубежные компании выводят на рынок качественные, но дорогостоящие лекарства, которые чаще всего направлены на лечение орфанных (редких) болезней.

«Мы используем различные подходы для исследования воспалительных заболеваний кишечника. ВЗК не обусловлены одной конкретной причиной или мутацией. Наша цель — найти что-то общее в формировании этого недуга. Если выяснится, что при ВЗК меняется активность одного гена или группы, мы попробуем доставлять генотерапевтические препараты для включения или выключения этих генов в эпителиальной ткани кишечника. У нас есть разные подходы: мы можем использовать интерферирующие РНК для выключения генов или изменения их сплайсинга (процесс удаления из молекулы РНК определенных участков и соединения оставшихся в одну молекулу. — Прим. ред.) либо доставлять

специальные белки в комплексе с нуклеиновыми кислотами для инактивации генов. Для нас важно опираться на прошлый опыт в этой области, чтобы использовать имеющиеся наработки», — говорит Елена Кожевникова.

Есть случаи, при которых генотерапия становится единственным эффективным способом лечения, позволяющим пациентам с редкими заболеваниями получить шанс на улучшение качества жизни и здоровья. Если поврежденный ген отвечает за производство определенного продукта, например при диабете или гормональных нарушениях, можно использовать заместительную терапию: вводить инсулин или давать гормоны. Однако существуют заболевания, при которых только генотерапия поможет справиться с последствиями врожденных мутаций. Пример — мышечная дистрофия, когда гены отвечают за регуляцию процесса формирования нервно-мышечных контактов.

Лучше понять сложные процессы, которые происходят в организме человека, ученым помогают модельные животные. Сотрудники молодежной лаборатории проводят исследования на специально выведенных мышах со сломанным геном.

«Мы работаем с нокаутной линией мышей *Muc2*, которую создали в Медицинском колледже Альберта Эйнштейна (США) и привезли в виварий Института цитологии и генетики СО РАН. Это очень хорошая модель хронических вялотекущих воспалительных заболеваний кишечника. Когда нарушается муциновый барьер — защитный слой, который выстилает кишку изнутри, могут возникать воспаления. У мышей *Muc2* сломан ген муцин-2, из-за чего у них развивается колит», — рассказывает научный сотрудник лаборатории моделирования патологии человека кандидат биологических наук Юлия Владимировна Попова.

В молодежную лабораторию берут самых мотивированных студентов и предлагают достойные условия для работы и развития, каждый сможет проявить себя и реализовать свои идеи.

«Сейчас наша лаборатория активно ищет аспирантов. С молодыми учеными прекрасно сотрудничать: они создают позитивную атмосферу в лаборатории, много времени проводят вместе и постоянно что-то придумывают. Ребята больше работают руками, а мы отвечаем за организационную часть или пишем статьи. Наша задача, как старших коллег, не только делиться знаниями, но еще делать профессию более привлекательной для молодых людей. Я не представляю, какой была бы наша страна через 50 лет без науки», — отмечает Елена Кожевникова.

На данный момент в лаборатории трудятся четверо студентов и аспирантов,

которые параллельно продолжают обучение в университете. У каждого из них собственные планы и амбиции, но все они увлечены наукой и идеями молодежной лаборатории.

«Раньше я была электронным микроскопистом и занималась только этим методом. Но мне всегда хотелось работать над полноценным проектом и осваивать что-то новое. Я попала в лабораторию Елены Николаевны Кожевниковой еще в Научно-исследовательском институте нейронаук и медицины. Затем мы переехали в Институт молекулярной и клеточной биологии и основали собственную лабораторию моделирования патологий человека. За три года работы я освоила конфокальную лазерную микроскопию, научилась работать с клеточными культурами и создавать трехмерные культуры органов — органоиды. Мы извлекаем из взрослой мышцы стволовые клетки, которые находятся в толстой кишке, и выращиваем их в специальном матриксе. Они начинают замыкаться сами на себя и формировать сферообразные структуры, имитирующие кишку в микроскопическом масштабе по своей архитектонике», — объясняет младший научный сотрудник студентка третьего курса аспирантуры Снежанна Сергеевна Медведева.

В области биомедицины каждый новый шаг приближает ученых к открытиям, которые смогут существенно изменить качество жизни пациентов. У сотрудников лаборатории моделирования патологий человека глобальные планы на этот счет.

«Уже много лет мы специализируемся на лабораторных животных, моделируем на них воспалительные заболевания кишечника. Хотелось бы работать с образцами от пациентов с ВЗК. Поэтому сейчас мы взаимодействуем с заведующим научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России и вице-президентом Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника кандидатом медицинских наук Станиславом Игоревичем Ситкиным. Планируем поработать вместе с врачами, чтобы обсудить с ними подходы и проверить нашу гипотезу на пациентах с подтвержденным диагнозом. Нарботки по 3D-клеточным системам могут быть использованы не только в заявленном проекте, но и совместно с результатами других групп способствовать созданию отечественных лекарств», — делится планами Елена Кожевникова.

Софья Казакова, студентка отделения журналистики Гуманитарного института НГУ