**Отдел доставки. Магнитное поле разнесет лекарства по больным клеткам.**

 05 мая 2016

**метки:**

[СМИ о Фонде и грантополучателях](http://xn--m1afn.xn--p1ai/ru/%D1%81%D0%BC%D0%B8)

**источник:**

[Газета "Поиск"](http://www.poisknews.ru/theme/science/18633/)



**Любое лекарство приносит не только пользу, но и вред. Как же сделать так, чтобы вред минимизировать, лечить конкретный орган, сосуд, клетку? Важно не только организовать “адресную доставку лекарства” к очагу поражения, не пичкая им весь организм, но и вынуть препарат из контейнера там, где нужно, и тогда, когда нужно. Помочь в решении этой задачи способны медицинские нанотехнологии.**

*Одной из тем в этой области занимается группа ученых кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ. Руководит исследователями заместитель директора Научно-образовательного центра по нанотехнологиям университета, профессор Наталья Клячко - известный ученый в области нанотехнологий, биохимии и биокатализа, специализирующаяся в изучении ферментов. Наталья Львовна возглавляет исследования, проводимые по гранту РНФ, со сложным названием “Дистанционное управление с помощью ультранизкочастотного магнитного поля функциями биополимеров и других макромолекул, иммобилизованных на магнитных наночастицах”. Группа под ее руководством разработала и экспериментально подтвердила принципиально новый подход к изменению функциональных свойств белков (ферментов), биологических мембран и других биомолекул при помощи магнитных наночастиц и переменного магнитного поля. Суть процесса заключается в механическом разрыве связи между, например, молекулами лекарства-фермента и молекулами его блокатора-ингибитора под действием магнитного поля или в изменении проницаемости липидного бислоя биологической мембраны клетки. Учитывая малые масштабы системы, такой способ был назван наномеханическим.*

*Исследования группы Н.Клячко относятся к разряду технологических прорывов в области медицинских технологий и лекарственных средств.  Работы идут уже третий год, в результате должны быть выявлены базовые закономерности влияния переменного магнитного поля (ПМП) на структуру и биохимические свойства наноагрегатов. Это позволит целенаправленно создавать новые молекулярные биомедицинские технологии, позволяющие не только доставлять лекарства непосредственно в больную клетку, но и включать/выключать их работу.*

***- Наталья Львовна, чем конкретно вы занимаетесь по гранту РНФ?***

- Занимаемся фундаментальными научными исследованиями, - улыбается Наталья Клячко, - имея в виду дальнейшее прикладное использование наших наработок в области медицины. Эффект действия магнитного поля (МП) на биологические процессы известен давно. Исследования ведутся во всем мире в самых разных аспектах и направлениях. Очень распространено такое направление, как гипертермия.

***- Что это такое?***

- В раковую клетку, например, загружают большое количество магнитных частиц, а потом воздействуют высокочастотным магнитным полем. Происходит локальный разогрев частиц и клетки, и она умирает. Так считалось до недавних пор. Мы когда-то тоже с этого начали с Александром Кабановым, профессором МГУ и Университета Северной Каролины (в то время он работал в Медицинском центре Университета Небраски), и его коллегой Мариной Сокольски. Но мы, энзимологи, хотели разобраться в механизмах действия, в том, как влияет МП на ферменты - биологические катализаторы, на структуру белка, на катализируемую реакцию, насколько вообще можно чем-то управлять.

 ***- Мы - это кто?***

- У меня очень хорошие коллеги! Это доктор физико-математических наук профессор Юрий Головин - он много лет читает курс лекций для студентов МГУ по физике наноструктур и наноматериалов, будучи одновременно директором Центра наноматериалов и нанотехнологий в Тамбовском государственном университете. Александр Кабанов, который тоже очень увлечен этой работой, молодой доктор наук Александр Мажуга, на котором лежит “бремя” получения самих магнитных наноматериалов и исследования их свойств. И студенты, аспиранты, конечно,  - по-другому и не бывает. Сейчас у меня 15 человек. Состав меняется: приходят новые люди, расширяются задачи.

Так вот, мы стали разбираться и поняли: наблюдаемые эффекты не укладываются в понятие локального разогрева - работает что-то другое!

Наши коллеги из Тамбова сделали простенькую установочку - она у нас теперь музейный экспонат, - на которой мы смогли создавать не высокочастотное, а низкочастотное магнитное поле (50 герц и ниже). Такое поле не разогревает систему. А эффект есть! Воздействие МП видно и по изменениям в структуре белка (метод кругового дихроизма - различное поглощение веществом света в зависимости от поляризации последнего), и по каталитической активности фермента. И у нас возникла гипотеза: дело не в разогреве, а эффект МП обусловлен неким механическим воздействием на структуру белка.

 ***- А за счет чего может происходить такое механическое воздействие?***

- Мы выяснили, например, что можем закреплять молекулу белка размером в несколько нанометров между магнитными наночастицами (тоже небольшими, 30 нанометров). Под воздействием ПМП эти частицы начинают “болтаться” и тянут за собой молекулу белка. Таким образом, мы можем менять конформацию белка, то есть пространственное расположение атомов в молекуле. Это в значительной мере определяет его химические, физико-химические и биологические свойства. Таким был один аспект, с которого, собственно, мы начали и продолжаем эти исследования.

Потом стали пробовать разные системы, в том числе и для доставки лекарств. Ведь задача в том, чтобы сначала направить лекарство в клетку в некоем контейнере, а потом каким-то образом его вынуть. Это - большая проблема, и вариантов может быть очень много. Скажем, как вытащить из полимерного контейнера вещество или как доставить в клетку фермент, а потом его вытащить? С этим мы тоже стали возиться. Пробовали самые разные варианты магнитных частиц, по-разному функционализированных в зависимости от задачи. Вопросов хватало: какие молекулы использовать для функционализации, длинные “хвосты” или короткие, “заряженные” молекулы или нет, и т.д.?

 ***- Хвосты?***

- Длинный “хвост” - это, например, такой природный полимер из полиаминокислот, поливизина, имеющий много-много положительных зарядов. Белок (лекарство в данном случае) заряжен отрицательно, “хвост” - положительно, образуется довольно прочный комплекс белка и полимера на магнитной частице. Под действием МП “хвосты” начинают перемещаться и... сбрасывают с себя белок. Voi la, доставка совершена.

***- Прямо крылья, ноги и хвосты получаются.***

- Ну, да, - улыбается Наталья Львовна. - “Хвосты” “хвостами”, но мы подумали и попробовали повлиять, например, на клеточную мембрану.

Взяли “контейнер”, на поверхности которого бислой липидов (как мембрана клетки). Это может быть липосома или везикула типа экзосомы (экзосомы - микроскопические внеклеточные везикулы (пузырьки) диаметром 30-100 нанометров, выделяемые в межклеточное пространство клетками различных тканей и органов. - А.С.). Использовали магнитные наночастицы, которые были выращены в виде длинных палочек. И вновь получили интересный результат: под действием магнитного поля такая палочка “ходит” и тянет за собой эти самые липиды из биологической мембраны. При этом сама мембрана разупорядочивается, иными словами, нарушается ее целостность. А раз так, то можно ввести лекарство снаружи внутрь контейнера или же выгрузить его в клетки из доставочного контейнера. Нам удалось загрузить в клетку высокомолекулярный белок с помощью разупорядочения мембраны под действием ПМП.

Еще один важный момент - работа с ферментами, которые разрушают клетки различных патогенов. Они выделяются из бактериофагов - вирусов-бактерий. Можно выделить фермент, который будет убивать только патогенную клетку. Обычно бактериофаги заражают клетку и изнутри производят фермент, который, выходя из клетки, убивает ее. А мы хотим заставить фермент убивать заданную клетку снаружи. И вот тут тоже оказалось полезным низкочастотное ПМП, которое может заставить фермент “пролезть” через мембрану к пептидогликану клетки, который данный фермент умеет разрушать. У нас уже довольно большая линейка приборов, создающих различные по частоте магнитные поля.

 ***- Приборы отечественные?***

- Да, разработанные и сделанные нашими коллегами из Тамбова (компания “Нанодиагностика”) - “Астра” и “Тор”, и еще один, позволяющий непосредственно в МП измерять спектры и кинетику по поглощению и флуоресценции.

 ***- В декабре работы по гранту закончатся. Какими результатами будете отчитываться? Что дальше?***

- Мы хотим подать заявку на продление. У нас много идей продолжения этой работы, в том числе не только с переменным магнитным полем, но и с постоянным. Наши коллеги сейчас разрабатывают для нас универсальный прибор с переменным и постоянным МП низкой и высокой частоты (в рамках гранта). А отчитаться есть чем. Например, нам удалось показать, что с помощью поля и магнитных стержней можно менять фактическую упорядоченность липидов в биологической мембране как в контейнерах липосом и экзосом, так и в самих клетках. Эти исследования имеют большие перспективы.

 ***- Кто еще в мире, в стране занимается этой проблематикой?***

- В мире есть несколько групп, которые изучают влияние МП на те или иные процессы. Хотя эксплуатировать идею гипертермии продолжают, многие ученые уже оперируют термином “магнито-механическое действие” - нас заметили, наши публикации читают.

 ***- Вы - первооткрыватели?***

- По сути, да. Мы понимаем, с чем имеем дело на молекулярном уровне. Работаем с однородным МП, а этого никто не умеет делать и не делает: в опытах используем строго однородное поле с заданными параметрами частоты и интенсивности.

 ***- Ваши работы заметили на научных конференциях или благодаря публикациям?***

- И так и так. Публикации читают хорошо.

 ***- А сколько уже публикаций сделано по проекту?***

- Наверное, штук двенадцать, даже чуть больше, чем нужно. Хотя не всё успеваем - на это тоже необходимо время.

 ***- Заявка на получение гранта РНФ была обусловлена необходимостью найти деньги на новые исследования или для того, чтобы продолжить уже начатые?***

- Знаете, перед этим у нас был мегагрант первой волны 2010 года от Минобрнауки, работой по нему руководил Александр Кабанов. Там было много направлений, связанных с ферментами в полимерных наночастицах. И маленький кусочек касался нашей сегодняшней темы. Уже тогда мы попытались разобраться в этих полях. А наработки требовали продолжения исследований. Да и в мире уже стали появляться некоторые труды на эту тему. Захотелось разбираться и дальше. А деньги никогда не лишние. Особенно для молодежи: стипендии же маленькие.

Вообще, после мегагранта от Минобрнауки с огромнейшим количеством бумаг для заполнения РНФ мне показался просто манной небесной: отчет простой, бумаг мало.

 ***- Что еще мешает?***

- Ситуация с реактивами, приборами... Научную работу в университете приравнивают к поставкам простыней и стульев в больницы. Мы вынуждены иметь дело с этими тендерами, искать, где дешевле. Но научная работа как с этим связана?! Сегодня нам нужен этот реагент, завтра - тот. Мы хотим реагент именно вот этой фирмы и никакой другой, потому что он, например, чище.

 ***- Как выходите из положения?***

- Приходится работать в рамках того, что имеем. А это гораздо дольше. Бумаг куча. Время поставки - несколько месяцев. Я периодически работаю в США, в Европе: там заказал реактив - через два дня тебе его принесли.

 ***- Экономическая ситуация в стране тоже повлияла на исследования?***

- По гранту мы получаем около 5 млн рублей в год. Зарплаты как платили, так и платим, а покупки, безусловно, стали обходиться дороже, сложнее стало послать сотрудника на научную конференцию за рубеж.

 ***- Если бы гранта не было, исследования в этой области тоже не состоялись бы?***

- Мы в такой стране живем... Мы альтруисты, любим науку. Во многих случаях решаем научные проблемы вне зависимости от финансирования. Отсутствие денег не остановит исследования, но может сильно тормозить.

 ***- Почему выбрали именно эту профессию, Наталья Львовна?***

- Мне всегда нравилась химия. Еще в пятом классе мама очень просто рассказала мне про таблицу Менделеева. Так просто, что когда начались уроки по химии, для меня все было легко. Мне это нравилось. Одно время думала пойти в криминалистику, увлекалась детективами, да и сейчас люблю читать. Но пошла все же на химфак.

А в биологию пришла интересно. У нас преподавал чешский профессор Карел Мартинек, который был моим учителем. Тогда только образовалась кафедра химической энзимологии. Мартинек девушек в группу не брал. Но мне после некоторых колебаний предложил: “Не хотите ли заниматься ферментами в обращенных мицеллах?” Не поняв ни слова, я, не сомневаясь, ответила: “Да!”... Потом рано защитила докторскую, рано стала профессором. Успела поработать в США. В то время все ехали из России. А я вернулась: в стране разруха, но на кафедре масса студентов с горящими глазами. Куда уедешь?! Работала, создавала новые направления. Недавно у нас на химическом факультете еще одно направление появилось - химия живых систем. Желающих тьма, а взять можем только 24 человека.

 ***- Хватает времени на научные исследования?***

- Ответственность большая: на кафедре я отвечаю за весь учебный процесс, занята также на факультете наук о материалах, биотехнологическом факультете, много бумаг опять же... Но стараюсь успевать.

 ***- Как скоро исследования по гранту возможно будет реализовать в прикладной области?***

- Думаю, это не очень далекое будущее. Стараемся прилагать максимум усилий в этом направлении. Скоро перейдем к опытам на мышках.

Мы рассчитываем, что проведенные эксперименты станут основой для развития нового направления в адресной доставке лекарств, в частности терапии онкологических заболеваний, что приведет к созданию коммерчески доступного терапевтического препарата и даст пациентам с ныне неизлечимыми заболеваниями надежду на выздоровление.