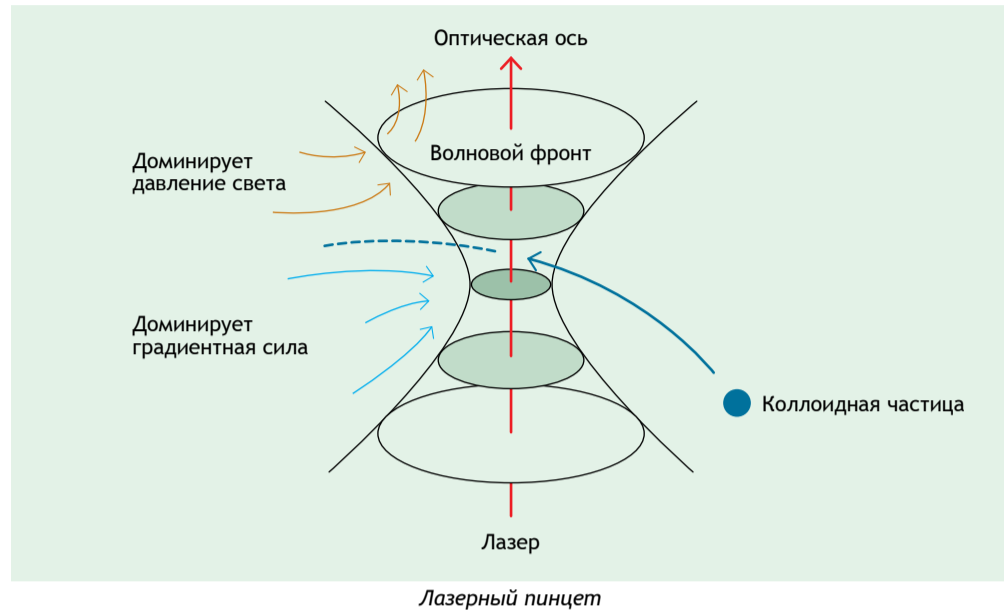


# Нобель-2018. Комментируют сибирские ученые

Сегодня царица наук — молекулярная биология. Именно за работы в этой области (или для нее) в 2018 году получены сразу две с половиной Нобелевские премии, а еще половина относится к лазерной физике. Сибирские ученые объясняют, в чем важность этих исследований, и рассказывают, как они развиваются в России и в СО РАН.



Анатолий Михайлович Шалагин

## Физика

Нобелевская премия по физике в 2018 году присуждена за новаторские исследования в области лазерной физики. Ее 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.

Таковыми 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 автоматизации и электротехники, в Институте физики полупроводников СО РАН, — рассказывает научный руководитель ИАиЭ СО РАН академик РАН Анатолий Михайлович Шалагин.

По мнению ученого, 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 определенного предела, за которым начинал разрушаться материал».

Идея Стрикленд и Муру заключалась в том, чтобы сначала растянуть им-

пульс (лазерную вспышку) во времени за счет 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 ее можно вновь усилить и затем провести компрессию импульса: когда все частоты «собираются» вместе. Итоговый импульс по времени столь же короткий, как был до проведенных 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.



Сергей Викторович Кулемзин

## Физиология и медицина

Нобелевская премия по физиологии и медицине присуждена иммунологу Джеймсу Эллисону (США) и Тасуку Хондзэ (Япония) за открытие терапии рака с помощью подавления негативной иммунной регуляции, которое ученые 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 ученым. В процессе изучения ее 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 первым 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 всем мире, в том числе в России, для борьбы с онкологией успешно используют медицинские препараты, основанные на принципе, открытом Эллисоном и Хондзэ, — 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 ее не атакует, — отмечает ученый. — 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 определенный тип рака и уничтожить 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.



Владим Васильевич Коваль

## Химия

Нобелевская премия в области химии в этом году разделена между Фрэнсисом Арнольдом (США), которая получила ее

за развитие теории направленной эволюции ферментов, Джорджем Смитом (США) и сэром Грегори Винтером (Великобритания), 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, дешевым 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 непонятно, 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 возьмем интересующую нас информацию и поместим геном фага ровно в то место, которое кодирует поверхностные белки фага, фаг очень быстро вынесет ее на поверхность. Таким образом мы отсканируем: какие белки с какой структурой к чему специфичны, и сможем наработать их очень быстро», — отмечает Владимир Коваль.

Грегори 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. То есть несмотря на отставание 1990-х годов, в России сейчас также делаются работы по этой тематике высокого уровня.

## Соб. инф.

Фото Александры Федосеевой  
Иллюстрация из презентации  
Анатолия Шалагина