

Рисунок 1. Пример взаимодействия суперхаотропного наноиона с органической макромолекулой с образованием супрамолекулярной системы (соединения включения).

Грани гранта

Фирюза ЯНЧИЛИНА

Спасительный хаос

Как снизить токсичность противораковых препаратов



Михаил ШЕСТОПАЛОВ, заведующий лабораторией биоактивных неорганических соединений, главный научный сотрудник, доктор химических наук из Института неорганической химии им. А.В.Николаева Сибирского отделения РАН

► На медицинском рынке сегодня есть большое количество средств для лечения онкологических заболеваний. Но далеко не все они безвредны. Заведующий лабораторией биоактивных неорганических соединений, главный научный сотрудник, доктор химических наук Михаил ШЕСТОПАЛОВ из Института неорганической химии им. А.В.Николаева Сибирского отделения РАН вместе с коллегами старается сделать препараты для онкологии безопаснее. Тема его исследований «Хаотропный эффект металлокластерных наноионов для дизайна супрамолекулярных систем для применения в биологии и медицине» поддержана грантом Президента России.

- Михаил, введите в курс дела: что это за эффект, которым вы занимаетесь?

- Начну с истории. В 1888 году чешский ученый Франц Хофмейстер исследовал влияние различных солей на растворимость белков. Он обнаружил, что некоторые ионы, то есть положительно или отрицательно заряженные частицы, образующиеся при растворении солей в воде, повышают растворимость белков, а некоторые, наоборот, понижают. В качестве соли может служить даже обычная поваренная, хлорид натрия, она диссоциирует, то есть распадается, в воде на положительно заряженные ионы

натрия и отрицательно заряженные ионы хлора.

Хофмейстер расположил ионы в ряд (позже названный серией Хофмейстера) по увеличению их растворяющей способности. Ионы, повышающие растворимость белков, назвали хаотропными, а те, которые понижают, - космоетропными. Например, одновалентный положительный ион натрия в этом ряду стоит раньше двухвалентного положительного иона кальция. Получается, ионы кальция более хаотропные, чем натрия.

Термин «хаотропный» произошел от двух греческих слов: «хаос» - беспорядок, «тропность» - сродство, привязанность. Таким образом, хаотропные вещества или агенты «предпочитают хаос» и стремятся его создать. В нашем случае речь идет о «хаосе», который эти агенты вносят в структуру белка или других молекул. Как они действуют? Разрушают слабые межмолекулярные взаимодействия, например, водородные связи, и делают более хаотичной структуру крупных молекул, тем самым повышая их растворимость. Термин «космоетропный» противоположен понятию «хаотропный» и означает «предпочитающий порядок» («космос» по-древнегречески - «порядок»).

Однако кроме обычных ионов существует более сложный

класс соединений, содержащих большее число ионов, в том числе металла. Это так называемые наноионы. К ним относятся металлокластеры. Так вот оказалось, что металлокластерные наноионы обладают более выраженным хаотропным эффектом, нежели простые ионы, то есть способны сильнее разрушать структуру белковых и других молекул. Такой эффект можно назвать суперхаотропным. В наших исследованиях мы детально изучаем зависимость хаотропного эффекта от состава кластеров.

- Это и есть супрамолекулярные системы, которые обозначены в теме вашей работы?

- Да. Это объект исследований нашей молодежной группы под руководством старшего научного сотрудника, кандидата химических наук Антона Андреевича Иванова. Кстати, «супра» с латинского означает «над». Химия таких надмолекулярных систем изучает взаимодействие различных молекул друг с другом без образования прямой химической связи. Это чем-то напоминает конструктор Lego, когда кирпичики (молекулы) связываются друг с другом и держатся вместе не за счет клея, а за счет особенностей своей структуры. Яркий пример в природе - молекула ДНК, состоящая из двух цепочек, связанных между собой водородными связями, то есть ДНК можно назвать в каком-то смысле супрамолекулярной системой.

Такие системы имеют важнейшее значение в биологии, медицине, химической промышленности. Например, супрамолекулярные подходы позволяют получить лекарства пролонги-

рованного действия (например, «Брексин», он же «Пироксикам», витамины «МицелВит»), улучшить усвояемость, растворимость, адресность активных соединений. Многие сенсорные системы-тесты, или биочипы, используемые при различных заболеваниях, таких как рак, коронавирусные инфекции, СПИД, основаны на супрамолекулярных системах.

- Как происходит разработка дизайна супрамолекулярных систем?

- Создание таких систем - интересная и нетривиальная задача. Внешне это выглядит как смешивание двух или более растворов.

цинам мицеллярная вода. Это супрамолекулярная система, состоящая из воды и специального вещества - поверхностно-активного вещества (ПАВ). Такой раствор образует супрамолекулярную структуру - мицеллы. Происходит это в конкретных условиях: при определенной концентрации, то есть соотношении ПАВ - вода, а также при наличии или отсутствии каких-то других веществ, мешающих или помогающих образованию мицелл. Как только мы добавляем к мицеллам что-то, они могут разрушиться. Поэтому условия, например, концентрации для каждой индивидуальной системы, необходимо подбирать отдельно.

Это и называется «дизайн эксперимента». Его основной принцип основан на сочетаемости элементов на молекулярном уровне. Это так же, как, например, при выборе одежды для создания образа. Есть вещи, которые сочетаются, например, по цвету, и их можно надевать вместе. Классическая комбинация - белый верх - черный низ. Так же и в супрамолекулярной химии. Некоторые соединения сочетаются и позволяют создавать супрамолекулярные системы, а некоторые - нет. Хаотропный эффект, о котором я рассказывал, играет одну из ключевых ролей в направленном дизайне таких систем. Коллектив нашей лаборатории разработал несколько десятков различных систем.

- Каким образом результаты вашей работы можно применить в медицине?

- Основная идея наших исследований - снижение общего негативного действия на живой организм агентов, обладающих противораковой активностью. Мы пытаемся получить системы, сохраняющие противораковые свойства, но при этом не наносящие вреда здоровым тканям человека. Это очень сложная и трудоемкая задача, с работой сразу в нескольких областях науки - химии, биологии, медицине. Поэтому исследования проводим совместно со специалистами в этих направлениях,

“
Хаотропные вещества «предпочитают хаос» и стремятся его создать. В нашем случае речь идет о «хаосе», который эти агенты вносят в структуру белка или других молекул.

Часто кажется, что ничего при этом не происходит. Но на самом деле полученные растворы имеют более выраженные и иногда неожиданные свойства.

Простой пример из быта - хорошо известная многим жен-

с использованием современного оборудования как нашей лаборатории, так и коллег из учреждений здравоохранения. К работам привлекаем и состоявшихся ученых, и молодые кадры - студентов и аспирантов Новосибирского государственного университета. Молодежь можно назвать «руками» проекта, в то время как старшие коллеги в основном играют роль «мозгового центра».

Такого рода исследования практически невозможно выполнить собственными силами. Мы стараемся взаимодействовать с организациями как в России, так и за рубежом. Хотелось бы отметить, что, несмотря на сложную ситуацию на геополитической арене, многие иностранные ученые, в том числе из Евросоюза, продолжают сотрудничать с нами по мере их возможностей.

- Какие результаты уже есть в активе?

- Нам удалось достичь снижения общей токсичности некоторых перспективных, на наш

взгляд, противораковых препаратов. Однако разработки все еще ведутся, и говорить о готовом лекарственном средстве очень рано. Тем не менее вдохновляющие результаты есть. Об удачном ходе экспериментов в целом можно судить по научным статьям нашей лаборатории. Например, это работа, выполненная в рамках нынешнего проекта и опубликованная в высокорейтинговом журнале *Inorganic Chemistry ACS* («Неорганическая химия», Американское химическое сообщество).

- Насколько трудно сейчас опубликоваться в престижных зарубежных журналах?

- Подавляющее большинство наших работ нашло отражение в престижных международных изданиях. Безусловно, может показаться, что опубликовать работы в зарубежных журналах, особенно в свете текущих событий, практически невозможно. Да, такая проблема периодически возникает, но большинство научных изданий придерживается принципа «наука вне политики». ■

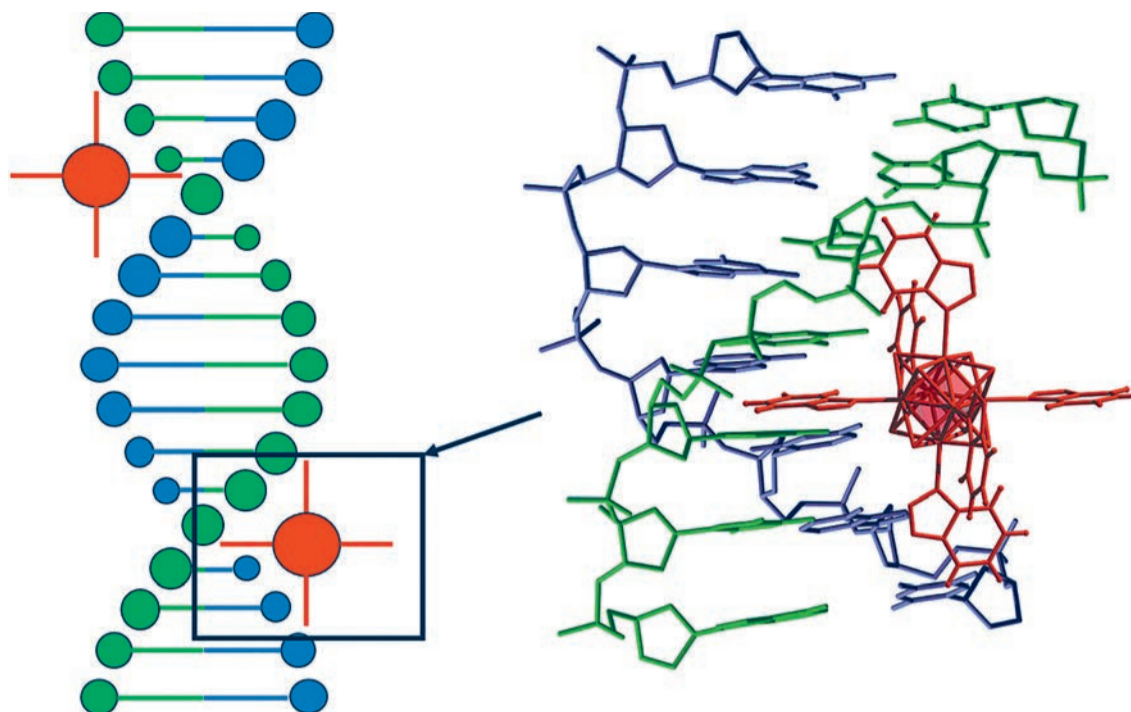


Рисунок 2. Пример супрамолекулярного взаимодействия активного комплекса (красный) с молекулой ДНК (синий+зеленый).



Ученым удалось с одной вегетативной почки голубики за 10 месяцев получить 800 акклиматизированных, оздоровленных образцов.

жены вирусами, - говорит врио ректора СтГАУ Владимир Ситников. - Микрклональный метод размножения, который используют ученые вуза, дает оздоровленный посадочный материал с эффективностью до 98%. В университете такая технология создана и опробована для получения безвирусного посадочного материала таких плодово-ягодных культур, как яблони, земляника, голубика, ежевика.

Исследования ведутся не один год в рамках одного из стратегических научных направлений СтГАУ - «Селекция и генетика, биологизация и цифровые технологии в земледелии», важное место в котором отведено созданию научно-производственного Центра «Первичного питомниководства плодово-ягодных культур». Работы вышли на новый уровень благодаря участию обоих университетов в федеральной программе развития вузов «Приоритет 2030» и грантовой поддержке.

- На базе нашего факультета агробиологии и земельных ресурсов мы не только совершенствуем технологию микрклонального размножения, но и подбираем рецептуры питательных сред, ищем самые эффективные и экономически выгодные технологии для конкретных почвенно-климатических условий Юга России, - рас-

сказывает декан факультета, профессор РАН Александр Есалуко. - Проводим многочисленные эксперименты.

К примеру, ученым удалось с одной вегетативной почки голубики за 10 месяцев получить 800 акклиматизированных, оздоровленных образцов. По расчетам исследователей, за счет ускорения производства оздоровленного посадочного материала только этой культуры возрастает экономическая выгода. Кроме того, рост урожайности доходит до 15%. В конце лета прошлого года предприятия Ставропольского края запустили первый в России проект круглогодичного выращивания голубики в теплице.

Потребителями разработок ученых-аграриев сегодня выступают промышленные питомники, личные подсобные хозяйства, сельскохозяйственные потребительские кооперативы и фермерские хозяйства не только Ставропольского края, но и других субъектов Северо-Кавказского и Южного федеральных округов.

В планах научного коллектива - работа над удешевлением питательных сред для саженцев, расширение исследований, разработка технологий получения здорового посадочного материала других культур и его выращивания. ■

Опыты

Ягодный тренд

С подачи ученых на Ставрополье выросло новое аграрное направление

Пресс-служба СтГАУ

► На новогодних столах ставропольчан, жителей других регионов Северного Кавказа помимо

традиционных оливье, селедки под шубой, бананов и мандаринов появились еще недавно редкие «гости» - голубика, ежевика, земляника - расширив тем самым зимний витамин-

ный рацион. Руки и знания к этому прикладывают ученые Ставропольского государственного аграрного университета (СтГАУ) и Российского государственного аграрного университета - МСХА им. К.А.Тимирязева (РГАУ-МСХА). Как заявили в Минсельхозе Ставропольского края, ягодные культуры становятся одним из ключевых направлений развития агропромышленного комплекса. Важнейший фактор тут - посадочный материал.

- Специалисты-плодоводы знают, что обычные саженцы плодовых культур часто зара-