



Перспективная программа экспериментов в области космической медицины и биотехнологии

Ilya Klabukov, Maksim Alekhin, Sergey Musienko

► To cite this version:

Ilya Klabukov, Maksim Alekhin, Sergey Musienko. Перспективная программа экспериментов в области космической медицины и биотехнологии. SSRN: Social Science Research Network, Elsevier, 2014, <10.2139/ssrn.2448245>. <hal-01739526>

HAL Id: hal-01739526


<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01739526>

Submitted on 21 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Московский физико-технический институт
(государственный университет)



**Перспективная программа
экспериментов в области
космической медицины и
биотехнологии**

И.Д. Клабуков, М.Д. Алехин, С.В. Мусяенко



«Перспективная программа экспериментов в области космической медицины и биотехнологии». Издание 2-е, дополненное. 2014 г.

Обложка: Евгений Лизин (<http://soft-h.deviantart.com>). Работа представлена на конкурс СССР-2061 «Марс». 2011 год.



Defense
Network

Перспективная программа экспериментов в области космической медицины и биотехнологии

И.Д. Клабуков, М.Д. Алехин, С.В. Мусиенко

Москва

2014

3

От авторов

Основным стимулом развития космической техники, открывшимся воображению еще задолго до первого старта ракеты Р-7, явилась тяга человека к покорению бескрайнего пространства Вселенной.

Путь человека к организации космических экспедиций был затруднен законами природы. В XX веке биология и медицина смогли выявить массу ограничений, которые не позволяли человеку долговременно находиться в условиях космического полета. Однако они же и подсказали, каким образом можно решить эти задачи. Генетика человека и животных, клеточная биология, биология развития, биофизика – на стыке этих наук возможно создание прикладных технологий, которые обеспечат сверхвыживаемость млекопитающим. И откроют путь к освоению просторов, ранее казавшихся безжизненными.

История российских научных организаций освоения космоса знает много побед. Развернутая к настоящему времени медико-биологическая инфраструктура, включающая ИМБП РАН, ЦПК им.Ю.А.Гагарина, ЦНИИмаш, РКК «Энергия» и других российских организаций, является консервативным носителем уникального знания и опыта, который невозможно полностью систематизировать в стандартах и архивах. Работа с отрядом космонавтов, международными партнерами, требует осторожной постановки новых задач и выверенной последовательности действий при наземной подготовке экипажей.

Однако прогресс требует также и смелых технических решений и компоновок, изменяющих «правила игры» в космическом пространстве.

Сегодня можно отметить не только многократное повторение устаревших экспериментов сложившейся еще в СССР кооперацией постановщиков (ИМБП РАН, ОАО «Биопрепарат», ГНЦ «Вектор» и другие), но и невозможность предприятиям кооперации быстро подготовить обоснования и техническую документацию на новый космический эксперимент. В Долгосрочной программе научно-прикладных исследований и экспериментов, планируемых на российском сегменте МКС, 60% проблем с отмененными экспериментами пришлось на медико-биологические исследования. В основном причиной отмены стало отсутствие подготовленных ТЗ на КЭ, результатов по созданию научно-технического задела, и невыполнение работ по наземной подготовке КЭ.

ИМБП РАН, ЦПК им.Ю.А.Гагарина и кооперация сохранили традиции и стандарты, но для развития необходимо значительно большее. Необходимо признать, что космическая медицина - это дело не только одного отряда, но гораздо более масштабная задача, от которой можно ожидать серьезнейшей отдачи. Прежде всего, это касается новейших научно-прикладных направлений:

1. Генетика стрессоустойчивости (создание трансгенных млекопитающих, способных длительное время нормальным образом существовать в условиях радиации);

2. Криоконсервация и проблема анабиоза (создание технологий замедляющих метаболизм на уровне организма, либо останавливающих его на уровне отдельного органа);
3. Биоинженерия и регенерация (воссоздание поврежденных органов и тканей);
4. Генная инженерия и клеточная терапия (генная терапия стрессоустойчивости, восстановление повреждений органов *in vivo* и *in vitro*, создание генноинженерных живых систем жизнеобеспечения).
5. Микрофлюидные технологии (миниатюризация космической техники в части лабораторной и приборной базы биомедицинского назначения).

Сегодня не может идти речи о расширении ресурсоёмкой инфраструктуры авиационной и космической медицины – создание космической техники требует высокой квалификации и избыточной для повседневной жизни надежности. Однако совершенно необходимо расширение научной базы – за счет привлечения молекулярных и клеточных биологов, биоинформатиков и врачей клинических учреждений, которые смогут обеспечить трансляцию биомедицинских технологий из гражданской науки в технические задания на космические эксперименты и приборную базу для обеспечения долгосрочных миссий.

Расширение исследовательской базы на несколько институтов ФАНО (бывшие институты РАН) и ФМБА, и ряд клинических учреждений Минздрава, не только бы

открыло доступ космонавтике к новым медицинским технологиям (секвенирование на чипах, микрофлюидные датчики, омиксный анализ, регенеративная медицина, индуцированная плюрипотентность), но и в гораздо большей степени позволила бы транслировать «космические» медицинские технологии в гражданскую медицину. Характерным и ярким примером является история холтеровского монитора для непрерывного мониторинга ЭГК и сердечного ритма, который использовался в космонавтике с 1960-х годов, но внедрение в клиническую практику произошло только после поступления зарубежных образцов оборудования.

Таблица 1. Функции организаций космической отрасли в деле освоения человеком дальнего космоса.

Функция	Ведомства и организации	Потребность в действиях для развития приоритетных направлений космической медицины
Постановка вдохновляющих и поражающих воображение научно-технических задач освоения человеком космического пространства	Роскосмос	Разработка программы обеспечения долгосрочных космических миссий, с учетом потенциала международной кооперации. Создание в структуре Роскосмоса Комиссии биомедицинского обеспечения долгосрочных миссий и перспективных медицинских задач, реализуемых на МКС и КА серии «БИОН» (помимо подкомиссии Научного совета РАН по космосу).

Приведение технических решений в соответствие со стандартами, правилами и техническими условиями	Институт медико-биологических проблем РАН, ЦНИИмаш, ЦПК им.Ю.А.Гагарина.	Заключение соглашения Роскосмоса и ФАНО о порядке постановки научных задач перед ИМБП РАН. Расширение инструментальной, методической и испытательной базы. Разработка ведомственной программы совершенствования инфраструктурной базы ИМБП и ЦПК им.Ю.А.Гагарина в части испытательной базы человека и экспериментальной базы животных.
Разработка новых технических решений в области космической биологии и медицины	Медицинские учреждения ФМБА России, Минобороны и гражданские вузы	1-я очередь. Расширение клинической базы космической медицины на ФНКЦ (КБ №83) и Институт космической медицины ФМБА, ФМБЦ им.Бурназяна и НИИ ФХМ ФМБА. 2-я очередь. Расширение научно-клинической базы на ГНИИИ военной медицины, один институт ФАНО (ИБМХ РАМН или ИМБ РАН) и один исследовательский вуз (МГТУ им.Баумана или МФТИ).

В амбициозной задаче покорения космоса есть дух, есть радикальные технологии и есть масштаб, который должен поразить воображение. И действенный план, действуя в соответствии с которым можно добиться значимого результата. Поставив медико-биологическую

задачу освоения космического пространства и долговременного пребывания, и решая ее самым радикальным способом, мы сможем найти ответ для спасения здоровья сотен тысяч и миллионов людей в России.

Решение столь значимой задачи должно ответить на вопросы:

1. Каким образом человек может более года полноценно жить в условиях высокой радиации и состоянии невесомости? И вернувшись в нормальные условия, счастливо продолжить свою жизнь.
2. Каким способом можно в автономных условиях прооперировать человека, в том числе в случае потери жизненно важных органов или конечностей, вернув ему через некоторое время полную работоспособность?
3. Каким образом можно построить замкнутую систему жизнеобеспечения человека на основе симбиотических растений, бактерий и животных?

Создание космической техники нового поколения сегодня зачастую сталкивается с проблемой сохранения работоспособности агрегатов и функциональных схем в течение десятков лет. В то же время в природе можно увидеть аналогичные примеры живых систем, доказавших свою стабильность и устойчивую работоспособность в течение многих тысячелетий. Материалы, системы, устройства и комплексы, созданные на основе новейших

«life-like» принципов, способны нести уникальный запрограммированный функционал, сохраняющий свою работоспособность на отрезках времени, многократно превышающих земные стандарты продолжительности жизни человека.

Сможет ли наш человек прогуляться по Марсу или будет вынужден безвылазно сидеть на планете в подземном темном бункере? Не вызывает сомнения, что в ближайшем будущем использование передовых достижений биомедицины и биотехнологий станет ключевым фактором успеха при реализации долгосрочных космических миссий.

Вопрос лишь только в том, как скоро мы сможем это осуществить.

Коллектив авторов:

Илья Клабуков

Максим Алехин

Сергей Мусиенко

defensenetwork@gmail.com

www.living-aerospace.ru

2014 год

Содержание

От авторов	4
Облик перспективной программы экспериментов в области космической медицины и биотехнологии.....	12
Приоритетные направления программы перспективных медико-биологических экспериментов в космосе.....	18
Биоинженерия органов человека	27
Управление регуляцией генов	30
Искусственная кровь и управление регенерацией	35
Криоконсервация	39
Малоинвазивная диагностика	42
Синтетические биоинженерные приборы	45
Производство материалов по требованию	50
100-YearStarship – Столетний звездолет	55
MELiSSA Project	57
Приложение 1. Перечень космических экспериментов по направлениям «Человек» и «Биотехнологии» в Долгосрочной программе космических экспериментов.....	58
Приложение 2. Перспективные задачи медико-биологического обеспечения долговременных космических полетов.....	62
Приложение 3. Организационная структура постановки и выполнения перспективных космических экспериментов.....	65
Список литературы	67
Коллектив авторов	68

Облик перспективной программы экспериментов в области космической медицины и биотехнологии

С момента начала освоения человечеством космического пространства мечта долговременного пребывания и освоения других планет до сих пор еще не была реализована. Уже первые работы в области космической биологии и медицины показали всю сложность решения таких задач, требующие совершенно новых знаний и понимания фундаментальных проблем. Последнее десятилетие успехи биотехнологий шагнули далеко вперед, открывая перед человечеством огромные возможности в области здоровья и качества жизни. Использование последних достижений для применения в космических условиях может дать огромный выход и самые неожиданные применения для долговременных космических полетов, создания новой компонентной базы для космического приборостроения и решение фундаментальных проблем наук о жизни.

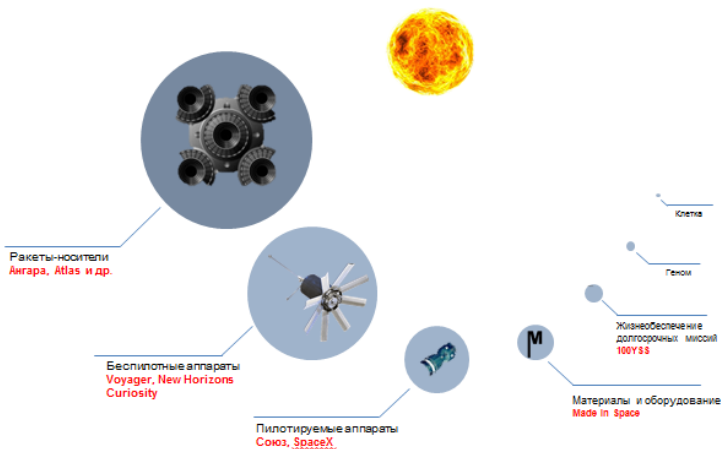
Целями программы являются:

- Использование современных достижений в области биомедицины, генетики, робототехники и фармацевтики для создания систем медицинского обеспечения пилотируемых космических полетов, включая перспективные полеты на другие планеты.
- Экспериментальная отработка перспективных свойств биологических объектов и организмов, способных

длительное время функционировать в условиях открытого космоса для получения перспективных биоматериалов и биопродуктов.

Космическая биология и медицина – это область биомедицинских исследований и технологий, изучающая взаимодействие живой системы со всеми факторами космического пространства (невесомость, космическое излучение, искусственная среда обитания в герметичном замкнутом объеме космического аппарата).

Она является самостоятельной областью научных знаний и важным элементом практики пилотируемой космонавтики, во многом определяющим состояние и перспективы освоения человеком космического пространства.



К приоритетным направлениям развития отечественной космической биологии и медицины в ближайшую перспективу относятся:

- повышение информативности используемых методов непрерывного мониторинга, диагностики и

прогнозирования изменений со стороны здоровья членов экипажа, их работоспособности за счет использования диагностической платформы анализа генома, метаболома, эпигенома, транскриптома, микробиома и биомаркеров здоровья человека;

- определение допустимых пределов развития адаптационных перестроек в условиях космического полета, в рамках которых все изменения в организме поддаются корректировке, обратимы и безопасны;
- развитие бортовой телекоммуникационной медицины, связанной как с расширением возможностей медицинского контроля за состоянием здоровья человека в полете, так и оказанием консультативной диагностики и лечения в случае возникновения заболеваний.
- генетический отбор и биоинформационный анализ в отборе и программе подготовки к космическим полетам;
- использование генной терапии, регуляции экспрессии генов для подготовки экипажей к длительному космическому полету;
- отработка робототехнических средств и телемедицинских систем оперативной хирургии в условиях космического полета;
- внедрение разработанных средств, аппаратуры, оборудования и технологий, используемых в космонавтике, в здравоохранение и народное хозяйство.

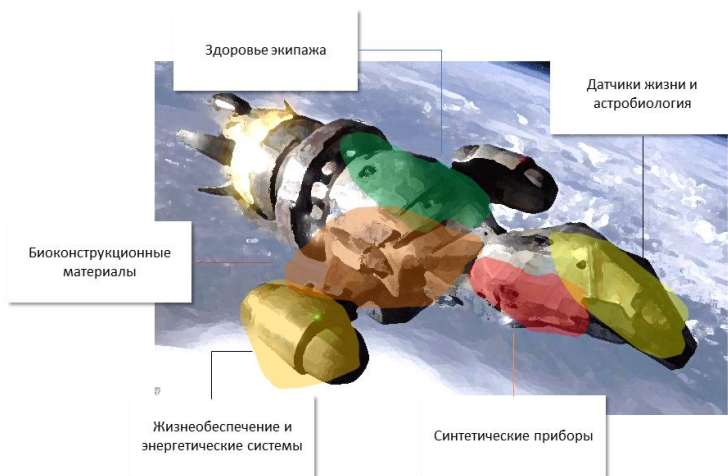
Анализ результатов, полученных в области космической биотехнологии при реализации предыдущих проектов,

позволил определить следующие **перспективные задачи** для проведения работ на МКС на современном этапе:

- получение фундаментальных знаний о влиянии факторов космического полета на биологические объекты (вирусы, бактерии, растительные и животные клетки);
- получение биообъектов (вирусов, бактерий, растительных и животных клеток) с нужными свойствами для использования их в интересах медицины, ветеринарии, растениеводства и биотехнологии;
- исследование биотехнологических и других процессов производства медицинской и биотехнологической продукции с целью разработки базовых технологий получения биопродукции в условиях космоса, а также совершенствования соответствующих наземных производств;
- технико-экономическое обоснование целесообразности размещения производства биотехнологической продукции в условиях космоса;
- проведение испытаний научной аппаратуры и оборудования для проведения исследований по космической биотехнологии, отработка условий и необходимого оборудования для обеспечения проведения биотехнологических исследований на пилотируемых космических станциях в асептических условиях;
- изучение биodeградирующего действия микроорганизмов, находящихся в атмосфере пилотируемых космических станций, на

конструкционные элементы станции и находящееся в гермообъеме оборудование.

По мнению наших коллег – специалистов NASA, сейчас в области перспективной космической биотехнологии можно выделить 5 основных приоритетных направлений, развитие которых может дать ощутимый результат уже в самое ближайшее время:

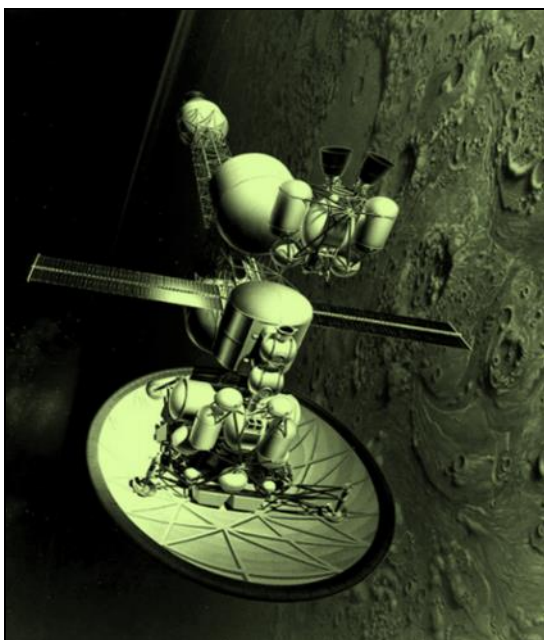


- I. **Биоконструкционные материалы.** Перспективным является использование синтетических микроорганизмов для получения прочных конструкционных материалов в условиях космоса.
- II. **Биосенсоры жизни и астробиология.** Существующие прототипы биосенсоров основаны на периплазмическом связывании белков, фиксации наличия определенных ДНК и РНК. В общем случае задача обнаружения жизни может быть решена не только на основании детекции молекул, являющихся универсальными для жизненных форм, в том виде, в котором мы их сейчас знаем.

- III. **Жизнеобеспечение и энергетические системы.** Функционирование системы жизнеобеспечения современной орбитальной станции связано с постоянным восполнением необходимых ресурсов, а также удалением из системы больших объемов различных веществ таких, как отходы жизнедеятельности экипажа и отходы функционирования самой системы жизнеобеспечения.
- IV. **Здоровье экипажа.** Одним из основных факторов, негативно сказывающихся на здоровье членов экипажа во время длительного космического полета является влияние ионизирующего излучения, особенно космической радиации.
- V. **Синтетические биоинженерные приборы.** В экстремальных условиях отсутствия ресурсов, проблем с транспортировкой и невозможности рассчитывать на стороннюю помощь, задачи управления и жизнеобеспечения должны решаться техникой нового поколения.

Реализация указанных направлений возможна в рамках серии из 7 исследовательских программ использования предельных возможностей живой клетки и использования инструментов создания и управления клеточными процессами.

1. Биоинженерия органов человека
2. Управление регуляцией генов
3. Искусственная кровь и управление регенерацией
4. Криоконсервация
5. Малоинвазивная диагностика
6. Синтетические биоинженерные приборы
7. Производство материалов по требованию



**Приоритетные направления
программы перспективных
медико-биологических
экспериментов в космосе**

I.Здоровье экипажа

Одним из основных факторов, негативно сказывающихся на здоровья членов экипажа во время длительного космического полета является влияние ионизирующего излучения, особенно космической радиации. В настоящее время эти явления изучены недостаточно. Для обеспечения безопасности длительных космических полетов необходимо изучить влияние космической радиации сначала на простейшие живые организмы. При получении адекватных результатов исследований можно дать научно обоснованный ответ о радиационной опасности и разработать комплекс мер по поддержанию здоровья экипажа во время длительных космических полетов.

В ближайшие 5 лет: необходимо протестировать уже существующие перспективные разработки в области синтетической биологии на предмет их адекватного функционирования в условиях невесомости на борту МКС, а также исследовать доступные стандартные биоблоки на предмет воздействия радиации и других космических факторов.

В ближайшие 10 лет: необходимо сосредоточить усилия на разработке таких автономно функционирующих средств внутри тел членов экипажа, как перепрограммируемые биологические объекты для избирательной доставки лекарств, инженерия пробиотиков для создания средств защиты от космического излучения, а также синтетических соединений снижающих уже полученную тяжелую дозу облучения.

В ближайшие 20 лет: необходимо начать внедрение методов геной терапии и синтетической биологии, которые будут способны практически полностью устранить вредные последствия для человеческого организма от длительного пребывания в условиях космического полета, а также

исследовать возможность частичного перепрограммирования геномов членов экипажа.

II. Биоконструкционные материалы

Перспективным является использование синтетических микроорганизмов для получения прочных конструкционных материалов в условиях космоса. Изменение генома почвенной бактерии *Sporosarcina pasteurii*, позволит существенно увеличить выход кальцита в результате микробной индуцированной химической реакции. Этот материал действует в роли связующего, подобно портландцементу в бетонных конструкциях. Таким образом становится возможным получить надежный строительный материал по своим физическим свойствам близкому к песчанику. При этом можно существенно уменьшить вес доставляемых с Земли материалов, используя схожие с песком вещества с поверхности планет. Необходимым условием для протекания индуцированной микробной реакции является наличие источников кальция и мочевины.

В ближайшие 5 лет: необходимо сосредоточить усилия исследователей на совершенствовании существующих технологий получения биоконструкционных материалов в земных условиях и поиске новых микроорганизмов обладающих необходимыми свойствами.

В ближайшие 10 лет: необходимо изучить возможности и отработать методы совместного культивирования необходимых бактерий с фотосинтетическими и азотофиксирующими организмами для обеспечения замкнутого цикла получения биоконструкционных материалов.

В ближайшие 20 лет: необходимо изучить свойства и методы получения самоструктурирующихся биоматриц и возможности создания суперкомпозитных материалов с новыми свойствами на их основе.

III. Энергетические системы и жизнеобеспечение

Функционирование системы жизнеобеспечения современной орбитальной станции связано с постоянным восполнением необходимых ресурсов, а также удалением из системы больших объемов различных веществ таких, как отходы жизнедеятельности экипажа и отходы функционирования самой системы жизнеобеспечения. Перспективным видится использование генетически перепрограммированных микроорганизмов для повышения эффективности использования традиционных методов космической биотехнологии.

В ближайшие 5 лет: необходимо провести исследования микроорганизмов, выращенных в условиях микрогравитации для достижения жизнеспособности и стабильности поведения генетически модифицированных биологических объектов, при этом стоит уделить внимание особенностям протекания процессов ферментации с учетом факторов длительного космического полета.

В ближайшие 10 лет: необходимо разработать опытные образцы ползуамкнутых систем жизнеобеспечения на основе использования возможностей генетически модифицированных организмов с улучшенными способностями фильтрации,

концентрации и переработки необходимых веществ, при этом работоспособных в условиях радиации и микрогравитации.

В ближайшие 20 лет: необходимо достичь цели создания замкнутых систем поддержки жизнеобеспечения, независимых от внешнего пополнения запасов продуктов питания, с полностью биологически контролируемым содержанием кислорода и углекислого газа, при этом для создания такой транспортируемой автономной среды обитания должны быть использованы и высшие организмы с улучшенной функциональностью за счет перепрограммирования отдельных участков генома.

IV. Биосенсоры жизни и астробиология

Существующие прототипы биосенсоров основаны на периплазмическом связывании белков, фиксации наличия определенных ДНК и РНК. В общем случае задача обнаружения жизни может быть решена не только на основании детекции молекул, являющихся универсальными для жизненных форм, в том виде, в котором мы их сейчас знаем. Многие из нуклеотидов и нуклеозидов, аминокислот и липполисахаридов, могут сформироваться и под воздействием абиотических механизмов. В таком случае должны задействоваться методы стереохимического анализа. Перспективным направлением в области детекции жизни в космическом пространстве является разработка биосенсоров, которые способны регистрировать отдельные характерные физические явления.

В ближайшие 5 лет: исследования будут преимущественно сосредоточены на борту МКС, и на этом этапе необходимо изучить все возможные факторы воздействия на ответную

реакцию биосенсоров, свидетельствующую о наличии форм жизни, и провести их валидацию в земных условиях.

В ближайшие 10 лет: в связи с увеличением дальности космических полетов необходимо уделить особое внимание методам обеспечения стабильной работы биосенсоров в течение долгого времени, для чего следует произвести продолжительные наземные исследования с симуляцией различных условий космического полета.

В ближайшие 20 лет: приоритет в области детекции форм жизни необходимо сместить в область разработки multifunctional сенсоров, которые будут способны одновременно регистрировать наличие таких косвенных факторов как радиация, кислород и ряд токсинов.

V. Синтетические биоинженерные приборы

Современные достижения синтетической биологии позволяют прогнозировать создание в ближайшем будущем биологических систем по своему назначению аналогичных кремниевой электронике, начиная от солнечных батарей до логических управляющих схем, способных к работе и воспроизводству в экстремальных условиях – на основе созданных алгоритмов биологических процессов, позволяющие создавать биологические системы непревзойденной сложности. Уже сейчас средствами генетической инженерии возможно производство многих типов материалов – топлива, продуктов питания, конструкционных материалов, из различного типа органического сырья (как правило, глюкозы) и в нужном количестве. Перспективным направлением является разработка технологий производства революционных материалов на биологической основе, которые могут быть использованы в химических и биологических сенсорах, производстве биотоплива, нейтрализации загрязняющих агентов.

В ближайшие 5 лет: необходима разработка технологии быстрого и дешевого синтеза последовательностей ДНК и РНК наряду с созданием информационных систем для автоматизации проектирования функциональных участков бактериальных геномов, а также разработать базы данных о функционале кодирующих участков ДНК – библиотеки биоблоков.

В ближайшие 10 лет: необходимо создание системы количественного измерения параметров единичной клетки, которая позволит производить осознанную отладку собранных

геномов и приступить к разработке инструментария проектирования сложных симбиотических живых систем и простейших многоклеточных организмов. Использование синтетической биологии для проектирования функциональных (фармацевтических, терапевтических и пр.) организмов микробиома человека.

В ближайшие 20 лет: решение задач использование полноценных САД-систем и стандартов для проектирования живых организмов, а также развитие области компьютерного моделирования – приблизиться к пониманию и условиям функционирования органоидов клетки для перспективной задачи создания синтетических клеточных ферментов.



Основные направления перспективной медико- биологической программы

1.Биоинженерия органов человека

Цель программы

Создание органов и тканей из собственных клеток человека методом воссоздания натурального органа – нанесения клеточного покрытия на белковый или синтетический каркас с использованием ростовых факторов для управляемой дифференцировки стволовых клеток.

Актуальность

Ежегодно в мире выполняется 100 тысяч трансплантаций органов и более 200 тысяч – тканей и клеток человека. Из них до 26 тысяч приходится на трансплантации почек, 8-10 тысяч – печени, 2,7-4,5 тысячи – сердца, 1,5 тысячи – легких, 1 тысяча – поджелудочной железы.

Хроническая нехватка донорских органов, доступных для трансплантации, длительность ожидания операции, срочность операции, исключительная дороговизна традиционной пересадки органов и проблемы иммуносовместимости донорских тканей создают необходимые предпосылки для поиска альтернативных, более экономичных и эффективных стратегий трансплантации органов.

Технологии создания биоинженерных органов человека из собственных клеток позволит не только решить медицинские проблемы обеспечения долгосрочных космических миссий, но и совершить огромный шаг вперед для развития общественного здравоохранения.

Перспективные эксперименты в данной области включают работу по изучению дифференцировки клеток, включая трансдифференцировку, создание трехмерных матриц

методами электроформования и стереолитографии, эксперименты с новыми наборами ростовых факторов и др.

Критические технологии:

- разработка механизмов дифференцировки и трансдифференцировки клеток, в том числе методами генной инженерии;
- разработка технологий терапевтического клонирования для заместительной клеточной терапии;
- разработка методов трехмерного культивирования клеток с целью выращивания тканей и органов для трансплантации;
- развитие методов репродуктивной медицины, в том числе биологии половых клеток;
- моделирование тканей и органов вне организма (тканевая инженерия);
- поиск клеточных механизмов развития опухолей, исследование опухолевых стволовых клеток, клеток как средства доставки противоопухолевых агентов;
- создание персональных клеточных препаратов на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток;
- развитие методов иммунотерапии, в том числе адаптивной иммунотерапии онкологических заболеваний (лимфокин-активированные киллеры, иммуносовместимые кроветворные стволовые клетки, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты);
- разработка технологий применения клеточных препаратов для лечения заболеваний человека и животных, включая методы предтрансплантационной

подготовки клеточного материала, трансплантации клеток, идентификации, визуализации и мониторинга функций трансплантированных клеток в организме;

- разработка технологий трансплантации стволовых и направленно дифференцированных клеток с искусственным внеклеточным матриксом, в том числе наноструктурированным;
- разработка иммуномодулирующих препаратов, основанных на применении белков и макромолекулярных комплексов, воздействующих на процессы активации клеток иммунной системы;
- разработка подходов к контролю иммунорегуляторных клеток с целью терапии рака и аутоиммунных заболеваний;
- разработка технологий получения генетически модифицированных стволовых и прогениторных клеток, продуцирующих терапевтические белки, с целью обратной трансплантации для лечения СПИДа, сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных и наследственных заболеваний;
- разработка технологий получения, хранения и аттестации клеточных препаратов для терапевтических целей;
- разработка клеточных моделей для тестирования эффектов фармакологических средств в искусственных условиях;
- разработка методов микрохирургии клеток и клеточных структур, в том числе с использованием нанотехнологий.

2. Управление регуляцией генов

Цель программы

Изменение регуляции отдельных генов в ДНК клетки для повышения жизнеспособности, увеличения продолжительности жизни и выделения нужных качеств. Создание технологий диагностики, связывающих результаты ДНК-анализа, эпигенетики, транскриптома и метаболома человека – с его медицинскими и поведенческими характеристиками. Создание технологий, повышающих устойчивость к радиационному излучению в клетках человека.

Актуальность

Эпигенетика – направление генетики, сравнительно недавно оформившееся в самостоятельную область исследований. Но уже сегодня эта молодая динамичная наука предлагает революционный взгляд на молекулярные механизмы развития живых систем.

Одна из наиболее дерзких и вдохновляющих эпигенетических гипотез о том, что активность многих генов подвержена влиянию извне, сейчас находит подтверждение во множестве экспериментов на модельных животных. Исследователи осторожно комментируют их результаты, но не исключают, что и человек не в полной мере зависит от наследственности, а значит, возможно на нее целенаправленно воздействовать.

Эпигенетические изменения сохраняются в ряде клеточных делений, а также могут передаваться следующим поколениям при мейозе. При этом, они не вызывают каких-либо изменений в последовательности ДНК и приводят к дифференциальной экспрессии генов.

Эпигенетику можно определить как процесс взаимодействия генотипа организма со средой при формировании фенотипа. Она изучает механизмы, при помощи которых, на основе генетической информации, заключенной в одной клетке (зиготе), за счет различной экспрессии генов в различных типах клеток, может осуществляться развитие многоклеточного организма, состоящего из дифференцированных клеток.

Одним из примеров эпигенетических изменений у эукариот является процесс клеточной дифференциации. Во время морфогенеза тотипотентные стволовые клетки формируют различные плюрипотентные клеточные линии эмбриона, которые в свою очередь дают начало полностью дифференцированным клеткам. Другими словами, одна оплодотворенная яйцеклетка — зигота — дифференцируется в различные типы клеток, включая: нейроны, мышечные клетки, эпителий, эндотелий сосудов и др., путем множественных делений. Это достигается активацией одних генов, и, в то же время, ингибированием других, с помощью эпигенетических механизмов.

Молекулярная основа эпигенетики достаточно сложна при том, что она не затрагивает структуру ДНК, а изменяет активность определенных генов. Это объясняет, почему в дифференцированных клетках многоклеточного организма экспрессируются только гены, необходимые для их специфической деятельности. Особенностью эпигенетических изменений является то, что они сохраняются при клеточном делении. Известно, что большинство эпигенетических изменений проявляется только в пределах жизни одного организма. В то же время, если изменение в ДНК произошло в сперматозоиде или яйцеклетке, то некоторые эпигенетические проявления могут передаваться от одного поколения к другому.

В рамках эпигенетики широко исследуются такие процессы как пара́мутация, генетический букмаркинг, геномный импринтинг, инактивация X-хромосомы, эффект положения, материнские эффекты, а также другие механизмы регуляции экспрессии генов.

В эпигенетических исследованиях используется широкий спектр методов молекулярной биологии, в том числе — иммунопреципитация хроматина (различные модификации ChIP-on-chip и ChIP-Seq), гибридизация *insitu*, чувствительные к метилированию рестриктазы, идентификации ДНК-аденин-метилтрансферазы (DamID) и бисульфитное секвенирование. Кроме того, все большую роль играет использование методов биоинформатики (компьютерная эпигенетика).

Создание критических технологий управления геномом обеспечивает решение задач молекулярной медицины, промышленной биотехнологии и сельского хозяйства за счет расшифровки генетической информации на всех уровнях ее реализации. К таким уровням относятся, помимо собственно генома, совокупность всех РНК клетки (транскриптом), эпигенетических состояний ДНК клетки (эпигеном), белков (протеом) и белковых комплексов (интерактом), набор эндогенных метаболитов (метаболом), совокупность геномов экосистем (метагеном).

Создание критических технологий управления геномом обеспечивает решение задач молекулярной медицины, промышленной биотехнологии и сельского хозяйства за счет расшифровки генетической информации на всех уровнях ее реализации. К таким уровням относятся, помимо собственно генома, совокупность всех РНК клетки (транскриптом), эпигенетических состояний ДНК клетки (эпигеном), белков (протеом) и белковых комплексов (интерактом), набор

эндогенных метаболитов (метаболом), совокупность геномов экосистем (метагеном).

Технология высокоэффективного молекулярного профилирования указанных уровней реализации генома имеет определяющее значение для решения следующих задач здравоохранения: индивидуализация врачебного подхода к пациенту, увеличение эффективности и снижение побочного действия при лекарственной и иммунокорректирующей терапии, создание новых и расширение области применения существующих лекарств, улучшение качества профилактики заболеваний, повышение возможностей и доступности средств медицинской диагностики.

Критические технологии:

- разработка методов полногеномного типирования, секвенирования и функционального аннотирования геномов, ассоциативные исследования;
- разработка генно-терапевтических средств, в том числе на основе РНК-интерференции;
- разработка технологий повышения чувствительности и производительности методов детектирования белков в биоматериале;
- разработка методов пептидомного профилирования для целей диагностики и конструирования терапевтических пептидомиметиков;
- разработка методов и технологической базы протеомики, транскриптомики и метаболомики, технологий сборки минимального генома, способного к воспроизведению;
- разработка технологий для индивидуализации лекарственной терапии на основе анализа

взаимодействий патогенных возбудителей с организмом человека;

- разработка технологий персонифицированной медицины, включая генодиагностику и терапевтический лекарственный мониторинг;
- разработка методов диагностики и лечения инфекционных заболеваний на основе секвенирования и функциональной аннотации геномов их возбудителей;
- разработка прототипов низкомолекулярных лекарств и биологически активных веществ, включая пептиды и пептидомиметики, расширение показаний к применению препаратов, разрешенных к клиническому применению;
- разработка методов метаболической инженерии промышленных микроорганизмов с использованием геномных данных, геномная паспортизация штаммов промышленных микроорганизмов и сортов сельскохозяйственных растений;
- разработка технологий генетического маркирования и скрининга генофондов человека, животных и растений;
- идентификация генов, определяющих устойчивость растений к фитопатогенам и неблагоприятным условиям окружающей среды, по результатам расшифровки и функциональной аннотации геномов сельскохозяйственных растений и их диких предков;
- разработка высокопродуктивных надорганизменных комплексов, в которых питание, развитие, репродукция и адаптация растений осуществляются благодаря взаимодействию с симбиотическими микроорганизмами при минимальном использовании агрохимикатов.

3. Искусственная кровь и управление регенерацией

Цель программы

Создание технологий получения клеточных продуктов человека в нужном месте и необходимом количестве, как вне организма – так и внутри него. Наиболее важным таким продуктом является безопасная и нетоксичная искусственная кровь, идентичная донорской. Развитием этого направления является создание технологии бескаркасного выращивания ткани, органа или целой части организма из единственной его клетки.

Актуальность

В последнее десятилетие доказана технологическая возможность выбрать из большой популяции всего одну клетку, захватить ее, внести необходимые изменения в ее ДНК, а также, если необходимо, размножить. У разработки самый широкий круг применения — от защиты от биологического оружия до понимания природы злокачественных опухолей.

Переливание крови является наиболее из распространенных медицинских методик. 96 миллионов переливаний совершаются ежегодно для терапии острого кровотечения или хронической анемии, или для облегчения сложных хирургических вмешательств. Тем не менее, существует ряд ограничений. Первым из них является нехватка донорской крови. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире у доноров ежегодно берется 80 млн. единиц крови, в то время как потребность в жизнетворном веществе постоянно растет. Второй проблемой является передача инфекции при переливании крови. Хотя в развитых странах

очень низкая вероятность передачи вирусов таких как ВИЧ, гепатит В, гепатит С, в развивающихся странах эта проблема значительна. Третья проблема это несовместимость крови. Возникают трудности при переливании крови некоторым пациентам, например с талассемией или серповидно-клеточной анемией, что связано с различием антигенов группы крови между пациентом и донором. Наконец, накапливаются доказательства, подтверждающие опасения, что переливание эритроцитов само по себе может привести к неблагоприятным последствиям, что усугубляется при длительном хранении.

В последние несколько лет велись активные разработки технологий, позволяющих культивировать клетки, результатом дифференцировки которых были бы полноценные эритроциты. Реализация программы BloodPharming позволила создать такую клеточную культуру при помощи воспроизведения естественных условий кроветворения в человеческом организме. Благодаря уникальным свойствам гемопоэтических стволовых клеток (клеток, из которых впоследствии развиваются все клетки крови) появилась возможность воспроизведения неограниченного объема полноценной эритроцитарной массы. На данном этапе производятся клетки первой отрицательной группы (универсального донора).

В 2008 году Агентство по перспективным оборонным научно-исследовательским разработкам США (DARPA) приступило к осуществлению программы BloodPharming, имея в виду освоить производство больших объёмов так называемых универсальных донорских комплектов с помощью компактных автономных систем. Под «фармингом» здесь понимается процесс генетической модификации животных или растений для получения «товарных» количеств медицински полезных веществ — к примеру, гормонов или антител.

Биотехнологическая компания Arterioocyte, получившая грант в размере \$1,95 млн, отправила первую партию искусственной крови на утверждение в Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США. Кровезаменитель получен с использованием гемопоэтических клеток, выделенных из пуповинной крови эмбрионов. У учёных Arterioocyte уходит три дня на то, чтобы превратить одну единицу пуповинной крови в 20 единиц донорской. Бойцу для лечения в среднем требуется 6 единиц. «Мы в основном имитируем деятельность костного мозга в лабораторных условиях, — говорит генеральный директор компании Дон Браун. — Модель работает, но нам необходимо экстраполировать наши возможности, чтобы выйти на промышленный масштаб».

Несмотря на то, что DARPA задумывала проект ради компенсации кровенедостачи, г-н Браун, чья компания использует технологию, созданную в Университете Джонса Хопкинса, считает, что результаты исследования выходят далеко за эти рамки. Поскольку львиная доля донорской крови, используемой в военных целях, сдаётся на территории США, то к тому моменту, когда она попадает на поле боя, обычно проходит три недели. Срок годности донорской крови остаётся дискуссионным вопросом. Красный Крест отказывается от крови после 42 дней, но некоторые медицинские эксперты считают, что свежая кровь «портится» уже через 28 дней. Иные же видят повышенный риск инфекции и полиорганной недостаточности, если возраст крови превышает две недели. «До сих пор военные в основном ограничивались использованием старой крови», — подчёркивает Дон Браун.

Одна единица искусственной крови оценивается в \$5 тыс. DARPA считает, что необходимо снизить стоимость

производства хотя бы до тысячи. Практическое применение новинки ожидается не ранее 2013 года.

Критические технологии

- создание персональных клеточных препаратов на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток;
- разработка технологий выделения и выращивания культур клеток с заданными свойствами, в том числе стволовых и прогениторных клеток;
- разработка методов регуляции направленной миграции стволовых и прогениторных клеток в зону повреждения ткани;
- развитие методов протеомного и геномного анализа стволовых и прогениторных клеток.

4. Криоконсервация

Цель программы

создание технологии длительного низкотемпературного хранения и последующего восстановления человеческих органов, необходимых для последующей трансплантации.

Актуальность

Глобальная потребность в научно-технологичных прорывах и обеспечении доступа к человеческим органам для их трансплантации как никогда велика. Потенциальная ценность развития технологий криосохранения и восстановления человеческих органов огромна по нескольким причинам.

Во-первых, данные технологии позволят длительное время сохранять внутренние органы человека, имеющие небольшое временное окно поддержания жизнеспособности после изъятия у донора. Это позволит значительно повысить эффективность и понизить стоимость замены органов и в тоже время снять существующие географические и временные ограничения при трансплантации органов.

Во-вторых, благодаря растущим достижениям в области тканевой инженерии, криоконсервация может также обеспечить возможность хранения и замены органов, созданных из стволовых клеток самих пациентов, вместо того, чтобы дожидаться подходящего донора.

В-третьих, прогресс в области криоконсервации человеческих органов будет иметь важное значение для специалистов в различных сопутствующих дисциплинах, например, технологиях клеточной терапии и восстановления регенеративных способностей.

Случаи успешной трансплантации криоконсервированных органов редки, как правило, в таких случаях речь может идти не о восстановлении после размораживания целого органа, а о присутствии в размороженном органе отдельных областей живой ткани. Другими словами, выживает после криоконсервации не орган как единое целое, а участки ткани, которые могут после трансплантации успешно прижиться (например, при трансплантации размороженной яичниковой ткани). Случаи успешной криоконсервации теплокровных животных (в том числе человека) до сих пор не зафиксированы. В настоящее время не существует методов, обеспечивающих выживание криоконсервированных людей, иных млекопитающих животных, а также птиц.

В настоящее время разработаны и успешно применяются в медицине, сельском хозяйстве и научном эксперименте методы криоконсервации клеточных культур, тканей (кровь, сперма), ранних (преимплантационных) эмбрионов. Изолированные органы плохо переносят криоконсервацию, методы криоконсервации целых органов не разработаны, эффективность их низкая.

Создание технологий криоконсервации могло бы уже в самое ближайшее время решить проблему хранения донорских органов – путем создания банков соответствующих органов. В настоящее время хранения органа при +4 С от изъятия у реципиента до пересадки донору не превышает 24 часов.

Критические технологии:

- изучение технологий обратимого анабиоза и гибернации у животных, например связанные с подавлением активности цитохрома С-оксидазы;
- создание техники поддержания необходимого температурного режима с минимальным градиентом;

- создание новых типов криопротекторов;
- разработка методов предотвращения рисков повреждения тканей при криоконсервации;
- создание технологий циклического приложения давления;
- технологии тканевой инженерии при восстановлении прошедших криоконсервацию органов.

5. Малоинвазивная диагностика

Цель программы

Создание систем на новых физических принципах, приборов и биочипов, которые позволят проводить мониторинг состояния здоровья человека в реальном времени и оперативно реагировать на внезапно возникающие эпидемии, патогены или применение бактериологического или биологического оружия.

Актуальность

Прогресс в области минимально-инвазивной и неинвазивной терапии непосредственно связан с развитием инструментов получения изображения высокой разрешающей способности для диагностики и направления хирургических инструментов. Микросистемное проектирование, нанотехнологии, и особенно лазерные технологии способствовали развитию требуемых миниатюрных высокотехнологичных медицинских устройств.

В результате стремительного развития биотехнологий и генной инженерии все более востребованным становится анализ веществ сверхмалых объемов. Задача детектирования конкретного типа молекул или наличия в них отдельных атомных групп становится все более актуальной. Отдельно можно выделить проблему считывания ДНК. Минимальное время считывания одной ДНК человека составляет несколько дней, не говоря уже о стоимости этой процедуры.

Применительно к анализу веществ, весьма перспективными являются оптические методы, основанные на эффекте рамановского рассеяния, поскольку получаемый в результате спектр определяется вибрационными степенями свободы молекулы, формируя, таким образом, своеобразный «отпечаток пальца» каждого конкретного вещества. Это

сделало возможным детектирование веществ сверхмалых концентраций и существенному расширению прикладного значения данного метода применительно к задачам медицины, микробиологии и генной инженерии.

Отметим, что в настоящий момент применение бесконтактных методик диагностики, в том числе на основе комбинационного и гигантского комбинационного рассеяний, активно исследуется во всем мире. Данные методы находят все новые и новые применения в различных областях науки и техники. В.П. Жаров (УАМС) опубликовал ряд научных исследований, в которых прослеживается возможность идентификации различных веществ в крови человека, вплоть до отдельных молекул, например, микробов, маркеров различных заболеваний.

Критические технологии:

- разработка комплексов автоматизированной многопараметрической молекулярной диагностики для паспортизации, выбора оптимальной стратегии лечения и (или) повышения индивидуальной устойчивости к вредным внешним воздействиям (стресс, медикаментозная терапия, вредные привычки, вакцинация);
- разработка приборов и аппаратов временного и постоянного замещения физиологических функций и органов, реанимации и реабилитации, включая имплантируемые микро- и наносистемы с восстановительной и замещающей функцией;
- разработка технологий для трансплантации и регенерации жизненно важных органов, включая технологии, обеспечивающие пролонгирование функции трансплантированных органов в организме реципиента;

- разработка аппаратно-технического обеспечения оперативных вмешательств (стенды, искусственные клапаны сердца, эндоскопические системы, электрокардиостимуляторы);
- разработка средств реанимационной поддержки и систем мониторинга функционального состояния организма;
- разработка замкнутых систем жизнеобеспечения, технологии регенерации среды обитания;
- исследование устойчивости организма к алкогольной и наркотической зависимости;
- разработка методов и средств экспресс-диагностики иммунного статуса;
- разработка фармакологических средств, направленных на активизацию иммунной системы человека, интенсификацию церебрального кровообращения, улучшение памяти, повышение работоспособности и обеспечение других условий, необходимых для нормального функционирования организма;
- создание и поддержание генетически модифицированных линий лабораторных животных, в том числе нокаутных;
- исследование по предотвращению распространения опасных для человека зоонозных инфекций, включая расшифровку генома возбудителя, и разработка вакцины и лекарства для человека и животных;
- разработка ветеринарных фармпрепаратов и вакцин;
- разработка скафандров и специального снаряжения для работ в окружении сред, враждебных человеческому организму;
- технологии создания нейроинтерфейсов, в том числе на основе анализа ЭЭГ головного мозга.

6. Синтетические биоинженерные приборы

Цель программы

Создание биологических систем по своему назначению аналогичных кремниевой электронике, начиная от солнечных батарей до логических управляющих схем, способных к работе и воспроизводству в экстремальных условиях – на основе созданных алгоритмов биологических процессов, позволяющие создавать биологические системы непревзойденной сложности.

Актуальность

Синтетическая биология представляет собой новейшее направление генной инженерии, которое объединяет передовые области исследований с целью проектирования и построения новых, в том числе, несуществующих в природе, биологических функций и систем. При этом появится возможность узнать гораздо больше о сущности самой жизни, если создавать её заново из атомов и молекул, а не разбирая и анализируя отдельные подсистемы.

Одной из целей, которая при этом преследуется, является стремление сделать генную инженерию строгой научной дисциплиной, которая непрерывно развивается, стандартизируя предыдущие искусственно собранные конструкции, рекомбинируя и выявляя новые закономерности и взаимосвязи.

Последние достижения в области синтетической биологии позволят в скором времени стереть существующую границу между миром живых организмов и машин, и перейти к программируемым функциональным биосистемам.

Современная синтетическая биология представляет собой инженерный инструментарий для проектирования функциональных и управляемых живых систем с заданными свойствами – энергетического, промышленного и производственного характера. Эта перспективная технология способна создать генноинженерные бактерии, которые могут производить сложнейшие и дефицитные лекарства дешево и в промышленных объёмах. Спроектированные геномы могут привести к появлению альтернативных источников энергии (синтез биотоплива) или к бактериям, которые помогут удалять излишний углекислый газ из атмосферы. Таким образом, инженерная биология может использоваться для проведения коренных преобразований в области естественных наук и их применении в здравоохранении, энергетике и многих других секторах, однако в этом контексте также возникает ряд серьезных вопросов этического характера и проблем, связанных с обеспечением биобезопасности.

Принципы молекулярной генетики и методы генетической инженерии для создания функциональных биосистем и живых устройств, по своему функционалу похожи на аналогичные технологии проектирования электронных устройств. Благодаря стандартизации технологических приемов разработчики микрочипов могли сосредоточиться на конструировании и создании микроцепей, другие специалисты собирали электронные компоненты, третьи — устройства и так далее. В биоинженерии при создании сложных функциональных конструкций можно выделить четыре основных уровня организации производственной иерархии.

Например, в системе стандартов iGEM применяются унифицированные биологические компоненты – биоблоки. Технологии создания живой машины – это высокоуровневое

проектирование, компиляция, синтез, сборка конструкции, испытания и отладка (в концепции TASBE компании Raytheon).



В 1980-1990 годах было обнаружено, что многие микроорганизмы обладают удивительными способностями к адаптации для выживания в различных экстремальных условиях – в чрезвычайно горячей или кислой среде, которая была бы совершенно непригодной для более высокоорганизованных видов. Экстремофилы — совокупное название для живых существ (в том числе бактерий и микроорганизмов), способных жить и размножаться в экстремальных условиях окружающей среды.

Живые организмы используют для синтеза своих ДНК ферменты. Они способны присоединять до 500 нуклеотидов в секунду, исправляя по ходу дела ошибки, вероятность которых равна примерно 10^{-9} . Клеточная биосинтетическая машина превосходит самый лучший ДНК-синтезатор в триллион раз. Последнему на присоединение каждого звена нужно около 300 секунд. Более того, в *in vivo* репликации бактериального генома

одновременно участвуют несколько полимераз, суммарная «производительность» которых составляет 5 миллионов нуклеотидов за 20 минут.

В MIT(США) сконструирован прототип многоклеточной системы, которую можно использовать, например, для поиска взрывчатых веществ. Об опасной находке клетки сообщают световым сигналом. Подобное биологическое устройство позволяет запрограммировать миллионы бактериальных клеток, снабдив их инструкциями по взаимодействию друг с другом. Пожалуй, самое интересное в подобных синтетических биологических системах то, что они аналогичны по своим функциям первым электрическим цепям, собранным инженерами-электронщиками для тестирования новых операций при создании полупроводниковых чипов.

В целом биоинженерные системы и устройства можно разделить на следующие категории:

- **Интегральные системы.** Сочетание биоинженерных устройств, которые выполняют заданные функции. Примером реализации такой системы являются синтетические клетки микробиома человека.
- **Биоинженерные устройства.** Сочетание биологических деталей с определенными функциями.
- **Детали.** Клеточные компоненты – ферменты, органоиды, органеллы – участники сложных метаболических цепочек.
- **ДНК.** Сегменты ДНК с заданной нуклеотидной последовательностью для изготовления деталей. Их синтезируют в специализированных лабораториях и доставляют в готовом виде для сборки. Разработка методов быстрого синтеза с низкой частотой ошибок позволила превратить эту процедуру в рутинную.

Появление таких простых приборов, как осциллятор и переключатель, возможность производить их в нужном количестве и с большой точностью позволили конструировать на их основе сложные электронные схемы. И раз уж специалисты научились делать столь же надежные биологические аналоги основных электронных блоков, они также смогут составлять из них более сложные конструкции, такие как многоклеточные системы и даже устройства с небологическими функциями.

Критические технологии:

- использование инструментария проектирования и сборки регуляторных участков генома для создания функциональных логических элементов, метаболических и сигнальных путей;
- разработка технологий и методов количественного измерения параметров единичной клетки;
- стандартизация языка описания клетки, отдельных биологических компонент и целых метаболических путей, возможно на основе SBOL или другого стандарта;
- разработка технологий быстрого и дешевого секвенирования геномов;
- создание технологий быстрого и дешевого синтеза последовательностей нуклеиновых кислот ДНК и РНК;
- исследование предельных возможностей и условий выживания земных форм жизни в условиях космического полета: 1) прокариоты; 2) растения; 3) микроорганизмы;
- создание генно-модифицированных и синтетических организмов микробиома человека для решения фармацевтических задач.

7. Биологическое производство материалов по требованию

Цель программы

производство средствами синтетической биологии необходимых материалов – топлива, продуктов, конструкционных материалов, из имеющейся органики и в нужном количестве.

В рамках программы разрабатываются революционные материалы на биологической основе, которые могут быть использованы в химических и биологических сенсорах, производстве биотоплива, нейтрализации загрязняющих агентов.

Актуальность

В экстремальных условиях отсутствия ресурсов, проблем с транспортировкой, обеспечения скрытности проведения операций и невозможности рассчитывать на стороннюю помощь, задача обеспечения топливом и материалами должна решаться техникой нового поколения. Перспективные технологии могут быть основаны на созданных природой биологических агрегатах и схемах, которые доказали свою отказоустойчивость и работоспособность в течение тысячелетий.

Инженерным инструментарием создания новых космических систем являются геновая инженерия, клеточные технологии и синтетическая биология. Необходимые системы, устройства, а также материалы – проектируются «словно живыми» (life-like) и способны нести с собой запрограммированные элементы функционирования, восстановления и жизненного цикла. Клеточные системы, основанные на достижениях синтетической

биологии и инженерии, позволят создавать life-like системы жизнеобеспечения и снабжения.

В настоящее время известно, какие живые существа (в том числе бактерии и микроорганизмы) можно использовать в создании биоблоков life-like систем экстремальных состояний и жизнеобеспечения. Например, с целью создания защитных систем, способных к функционированию в экстремальных условиях, могут быть использованы клеточные культуры, синтезированные на основе генетической информации организмов-экстремофилов.

Область интересов данной программы простирается на открытие биомолекулярных материалов, обладающих уникальными электрическими и механическими свойствами. Исследованы новые методы биокатализа и создания бишаблонов у пептидов, вирусов, нитчатых бактериофагов.

Исследованы оригинальные поверхности, которые обладают настраиваемыми свойствами: текстурой, гигроскопичностью, впитыванием, отражением/пропусканием света. В разработке находятся гибридные органически-неорганические структуры с программируемыми свойствами, которые лягут в основу создания сенсоров с высокой производительностью, а также других устройств с уникальными свойствами.

Значительное изменение в микроорганическом производстве привнесло чистое, возобновляемое биодизельное топливо, которое было получено благодаря новой технологии синтетической биологии исследователями Министерства энергетики США и JointBioEnergyInstitute (JBEI). Под новой технологией исследователи подразумевают Dynamicsensor-regulatorsystem (динамический датчик-регулятор системы), которая позволяет обнаруживать метаболические изменения в микроорганизмах при производстве жирных кислот и

контролируют экспрессию генов, влияющих на это производство. Результатом одного из экспериментов стало трёхкратное увеличение производства биодизеля из глюкозы.

В 2011 году актуальность представленного подхода была подтверждена проектами в рамках анонсированных программ Hundred-Year Starship («Столетний космический корабль») (DARPA и NASA) и Living Foundries («Живые фабрики») (DARPA), а также в проекте MELiSSA (ESA).



Компания MadeinSpace, Inc. ставит перед собой задачу промышленного производства в космосе. Использование технологий аддитивного производства и современной быстрой 3D-печати позволяет предложить уникальные решения для применения в аэрокосмических задачах. В настоящее время использование широкого спектра материалов от твердых пластмасс до алюминия и титана позволяет оперативно создавать сопла ракетных двигателей и миниатюрные части космических аппаратов.

В NASA было отмечена перспективность использования синтетических микроорганизмов для получения прочных конструкционных материалов в условиях космоса. Изменение генома почвенной бактерии *Sporosarcina pasteurii*, позволит

существенно увеличить выход кальцита в результате микробной индуцированной химической реакции. Этот материал действует в роли связующего, подобно портландцементу в бетонных конструкциях. Таким образом становится возможным получить надежный строительный материал по своим физическим свойствам близкому к песчанику. При этом можно существенно уменьшить вес доставляемых с Земли материалов, используя схожие с песком вещества с поверхности планет. Необходимым условием для протекания индуцированной микробной реакции является наличие источников кальция и мочевины.

Критические технологии:

- совершенствование существующих технологий получения биоконструкционных материалов и поиск новых микроорганизмов обладающих необходимыми свойствами;
- изучение возможности и отработка методов совместного культивирования необходимых бактерий с фотосинтетическими и азотофиксирующими организмами для обеспечения замкнутого цикла получения биоконструкционных материалов;
- изучение свойств и методов получения самоструктурирующихся биоматриц и возможности создания суперкомпозитных материалов с новыми свойствами на их основе.
- исследование микроорганизмов, выращенных в условиях микрогравитации для достижения жизнеспособности и стабильности поведения генетически модифицированных биологических объектов;

- получение генетически модифицированных культур клеток растений для создания технологий производства новых лекарственных препаратов;
- разработка клеточных технологий выращивания культур клеток высших растений - продуцентов терапевтических веществ в промышленных биореакторах;
- разработка опытных образцов полузамкнутых систем жизнеобеспечения на основе использования возможностей генетически модифицированных организмов с улучшенными способностями фильтрации, концентрации и переработки необходимых веществ, при этом работоспособных в условиях радиации и микрогравитации;
- создание замкнутых систем поддержки жизнеобеспечения, независимых от внешнего пополнения запасов продуктов питания, с полностью биологически контролируемым содержанием кислорода и углекислого газа, при этом для создания такой транспортируемой автономной среды обитания должны быть использованы и высшие организмы с улучшенной функциональностью за счет перепрограммирования отдельных участков генома.

100-YearStarship – Столетний звездолет

«Наша задача – вдохновить несколько поколений людей на исследовательскую деятельность и прорывные инновации в огромном диапазоне дисциплин – физике, математике, биологии, экономике, психологии, в социальных, политических и гуманитарных науках, а также в искусстве и образовании.

Эта инициатива будет иметь не только гигантский культурный и научный результат, но и огромную экономическую выгоду для США – благодаря привлечению талантливых людей со всего мира заманчивой и эпохальной идеей достижения далеких звезд».

Руководитель программы DARPA
Поль Еременко

Программа Hundred-YearStarship была анонсирована в октябре 2011 года. Руководство программой взяло на себя DARPA, а курировать научную составляющую будет Исследовательский центр НАСА им. Эймса.

Идея проекта состоит в том, чтобы безвозвратно отправлять людей для заселения планет. Первым кандидатом на колонизацию является Марс. Если всё пойдёт по плану, первая партия добровольцев будет отправлена в 2030 году, что обойдётся примерно в \$1 млрд.

Помимо Марса, перспективным называется освоение экзопланет с условиями, близкими к земным: по словам директора Исследовательского центра Эймса, в долгосрочной перспективе следует сосредоточить усилия, в частности, на проектировании микробиома экипажа и геномов микросреды

корабля, что гораздо менее трудозатратно, чем пытаться превратить Марс в копию Земли, пригодную для жизни.



Однако путешествие корабля к дальним планетам займёт не одно десятилетие (что и отражено в названии проекта). Поэтому от претендентов на реализацию проекта ожидают, прежде всего, предложений по обеспечению выживаемости экипажа и поселенцев в течение долгого времени. Описания технологических, биологических, экономических, социальных и других аспектов задачи также приветствуются.

Сайт проекта: www.100yss.org



MELiSSA Project

Проект «MELiSSA: Micro-Ecological Life Support System Alternative» задуман Европейским космическим агентством в марте 2011 года, как экосистема, которая должна получить понимание поведения клеточных культур, а также для развития технологий будущего жизнеобеспечения регенеративной системы для долгосрочных пилотируемых космических миссий.

Главный элемент «MELiSSA»- восстановления продовольствия, воды и кислорода из отходов (фекалий, мочевина) и углекислого газа. «MELiSSA» - состоит из 5 отсеков, которые колонизированы, соответственно, термофильными бескислородными бактериями, фотосинтезирующими бактериями, нитрифицирующими бактериями, фотосинтезирующими бактериями, высшими растениями, и экипажем.

Отходы и загрязнение воздуха обрабатываются с помощью естественной функции растений, которые в свою очередь, обеспечивают пищей, а также способствуют очистке воды и кислорода.



Приложение 1. Перечень базовых космических экспериментов по направлениям «Человек в космосе» и «Космическая биология и биотехнология» в Долгосрочной программе космических экспериментов, результаты которых могут быть использованы при разработке программы «Living AeroSpace», по состоянию на 2012 год

№	Шифр	Постановщик	Задача	Результаты
1	Альгометрия	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Исследование болевой чувствительности у человека в условиях космического полета	Количественная оценка изменения болевой чувствительности с целью оптимизации выбора обезболивающих препаратов при проведении медикаментозной терапии в условиях космического полета и ближайшем послеполетном периоде.
2	Иммуно	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Исследование нейроэндокринных и иммунных ответов у человека во время и после космического полета на МКС	Новые данные о развитие психического стресса, нейроэндокринной регуляции, изменениях в иммунной системе, состоянии неспецифического и специфического иммунитета, микроциркуляции, изменениям перфузии тканей и энергетического метаболизма в

				длительном космическом полете. Оценка эффективности радиационной безопасности.
3	Матрешка -Р	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Исследование динамики радиационной обстановки на трассе полета и в отсеках РС МКС и накопления дозы в антропоморфном фантоме, размещенном внутри и снаружи станции.	
4	Плаزمида	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Перенос плазмидной ДНК при конъюгации в условиях космического полета	Получение новых данных о влиянии гравитации на процесс конъюгации.
5	Хроматомасс-спектр М	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Оценка микробиологического статуса человека методом хроматомасс-спектрометрии	Оценка воздействия факторов космического полета на количественный состав широкого круга микроорганизмов - представителей комменсальной и условно-патогенной микрофлоры человека.
6	Аквариум	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Исследование устойчивости состояния модельной замкнутой экологической системы и звеньев, в нее входящих, в условиях микрогравитации	Создание системы жизнеобеспечения космических экипажей на основе биологического круговорота веществ
7	Биодеградация	Биологический факультет МГУ	Начальные этапы биодеградации и биоповреждения в условиях	Способы защиты конструкционных материалов КА от

			космоса	биоповреждений и биокоррозии.
8	Биориск	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Исследование влияния факторов космического пространства на состояние систем «микроорганизмы- субстраты» применительно к проблеме экологической безопасности космической техники и планетарного карантина	Данные для повышения экологической безопасности и надежности космической техники
9	Биотрек	ОАО «Биохиммаш»	Исследование влияния потоков тяжелых заряженных частиц космического излучения на генетические свойства клеток - продуцентов БАВ	Новые высокоэффективные штаммы продуцентов БАВ, используемых в народном хозяйстве.
10	Конъюгация	ОАО «Биопрепарат»	Отработка процесса передачи генетического материала методом конъюгации бактерий	Новые рекомбинантные штаммы продуцентов БАВ.
11	Криоконсервация	ОАО «Биохиммаш»	Криогенная консервация биологических препаратов	Повышение надежности сохранения исследуемых биоматериалов.
12	МСК	НИИТ и ИО МЗ РФ	Культивирование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из костного мозга (КМ) в условиях космического полета.	Исследование способности МСК из КМ к реализации присущих им функций при различных условиях культивирования во время космического полета.

13	Мутация	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Влияние факторов космического полета на мутационный процесс, генетический обмен и регуляцию антибиотикообразования у микроорганизмов	Суперпродуценты антибиотиков, получение коллекции мутантов микроорганизмов, новые рекомбинантные штаммы, данные для биоиндикации околоземного пространства.
14	Полиген	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Выявление генотипических особенностей, определяющих индивидуальные различия в устойчивости биологических объектов к факторам длительного космического полета (исследования на плодовой мушке <i>Drosophila melanogaster</i> и вешенке устричной <i>Pleurotus ostreatus</i>)	Разработка генетических критериев идентификации биологических объектов, обладающих максимальной устойчивостью к условиям длительного космического полета.
15	Регенерация -1	ГНЦ РФ ИМБП РАН	Исследование влияния различных факторов космического полета на процессы регенерации у биообъектов по морфологическим и электрофизиологическим показателям.	Сведения о регенерации поврежденных частей тела у животных организмов в условиях орбитального полета.

Приложение 2. Перспективные задачи медико-биологического обеспечения долговременных космических полетов.

Направление	Актуальные задачи	Примеры нерешенных биомедицинских и биотехнологических задач
Регенеративная медицина	Восстановление поврежденных или утраченных органов и тканей во время долгосрочных миссий.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание 3D-биопринтера для печати внеклеточных матриц, обработки факторами роста и другими ферментами и нанесения клеточных конгломератов в условиях микрогравитации. 2. Создание технологий безматричного формования в условиях микрогравитации. 3. Создание технологий ускоренной регенерации повреждений жизненно-важных органов. 4. Создание клеточной терапии нейротравм спинного мозга и периферической нервной системы. 5. Создание биоинженерной нервной сети и клеточной части нейроинтерфейсов, связывающих периферические нервы и внешние электронные устройства.
Омиксная диагностика	Превентивный подбор кандидатов в космические миссии, здоровье которых можно спрогнозировать и подобрать оптимальные условия питания,	<ol style="list-style-type: none"> 1. Интерпретация геномных, протеомных, метаболомных, транскриптомных, эпигеномных и микробиомных данных для подбора кандидатов в долгосрочные космические миссии после 2020 года. 2. Создание диагностической платформы омиксных параметров разового анализа, регулярного мониторинга и мониторинга в режиме реального времени.

	жизнедеятельности и фармакотерапию.	<p>3. Создание персонализированной системы подбора фармпрепаратов для повышения выносливости и выживаемости.</p> <p>4. Создание программного обеспечения для клинической интерпретации омиксных данных на основе систем искусственного интеллекта (типа Watson).</p>
Генная терапия	Обеспечение полноценной жизни человека в условиях высокой радиации и состоянии невесомости.	<p>1. Создание образцов стрессоустойчивых трансгенных и прошедших генотерапию мышей, проведение их испытаний на КА серии «БИОН».</p> <p>2. Создание и испытание в условиях космического полета образцов генотерапевтических препаратов повышения стрессоустойчивости человека.</p> <p>3. Создание генотерапевтических препаратов, снижающих риски радиационного воздействия, деминерализации костной ткани и мышечной атрофии, отека зрительного нерва, повреждений хрусталика и внутренних органов.</p> <p>4. Создание генотерапевтических препаратов на основе искусственной хромосомы человека (ИХЧ).</p> <p>5. Активация механизмов сверхэкспрессии генов, отвечающих за стресс-ответ (радиация, гипоксия, тепловой шок и др.).</p> <p>6. Исследование регуляции генов экстремофильных животных (тихоходка, голый землекоп и др.)</p>
Криоконсервация и длительное хранение органов	Длительное сохранение поврежденных органов и целых организмов теплокровных животных.	<p>1. Создание технологий длительного (до 3 месяцев) криосохранения донорской почки человека и последующего восстановления для трансплантации.</p> <p>2. Применение состояния «анабиоза» для задач обеспечения длительной посттравматической эвакуации и продления «золотого</p>

Синтетическая биология	Создание замкнутых систем жизнеобеспечения и подбор оптимального состава микробиоты кишечника человека.	часа». 3. Сверхдлительное гипотермическое хранение поврежденных органов и тканей человека. 1. Создание синтетических штаммов микробиоты человека и животных для борьбы с кишечными инфекциями. 2. Исследования связей функциональной микробиоты с иммунной системой животного или человека, и их модуляция в условиях космического полета. 3. Создание системы проектирования генноинженерных штаммов промышленных микроорганизмов различного назначения. 5. Инженерия функциональных симбиотических биосистем «бактерии-растение», «бактерии-животное» и других.
-------------------------------	---	--

Приложение 3. Организационная структура постановки и выполнения перспективных космических экспериментов.

№	Организация	Долгосрочная задача
1	ЦНИИ машиностроения	Общее научно-техническое сопровождение программы. Поддержание реестра стандартов на новое оборудование и правила проведения экспериментов.
2	РКК Энергия	Разработка пилотируемых модулей, медико-биологического оборудования, систем поддержания жизни, ресурсо- и энерго-обеспечения.
3	ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН	Медико-биологическое обеспечения долгосрочных космических полетов. Проведение программ испытаний препаратов и методов поддержания жизни. Испытания инвазивного медицинского оборудования.
4	Институт космической медицины ФМБА России	Космическое долголетие в наземных экспериментах. Испытания методов повышения стрессоустойчивости на группах с пациентами онкологических и возраст-зависимых заболеваний.
5	Центр подготовки космонавтов им. Ю.А.Гагарина	Разработка и проведение программ испытаний экипажа и апробации оборудования пилотируемых КА. Экспериментальные исследования модулирования иммунного статуса изолированных сообществ.

6	ОАО «Биопрепарат»	Разработка и унификация живых систем КА, включая системы жизнеобеспечения, энергообеспечения, рекультивации, и т.д. Ведение реестра стандартных участков ДНК (биоблоков) взаимодействующих живых систем.
7	Биологический факультет МГУ	Биологическая инженерия симбиотических организмов жизнеобеспечения – бактериальных организмов и высших растений.
8	Первый МГМУ	Медицинское обеспечение автономных хирургических операций и других инвазивных вмешательств в условиях космического полета. Апробация систем и приборов реанимационной робототехники.
9	ФМБЦ им.Бурназяна	Решение проблем криоконсервации и восстановления замороженных органов и тканей. Оперативная трансплантация (ампутация) в условиях изолированного КА.
10	НИИ промышленных микроорганизмов	Разработка генноинженерных штаммов различного функционального назначения. Реализация в клетках произвольной функции экспрессии и экскреции $F(x, t, T, M, \dots)$.
11	Институт теоретической и экспериментальной биологии РАН (г.Пушино)	Решение проблемы длительного анабиоза человека и животных. Исследование пределов жизнестойкости живых организмов (бактерии, археи, дрожжи). Создание генноинженерных линий полиэкстремофильных организмов.
12	ГНЦ «Вектор» (г.Новосибирск)	Производство генноинженерных и фармацевтических биопрепаратов обеспечения членов экипажа и симбиотических систем КА.

Список литературы

- Газенко О. Г., Кальвин М. Основы космической биологии и медицины: Космическая медицина и биотехнология. – Наука, 1975. – Т. 3.
- Баевский Р. М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине //Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37. – №. 3. – С. 42-57.
- Григорьев А. И., Баевский Р. М. Концепция здоровья и космическая медицина. – Слово, 2007.
- Турчин, А. В., & Батин, М. А. (2013). Футурология. XXI век: бессмертие или глобальная катастрофа? Бином. Лаборатория знаний. 263с.
- Anisimov V. N. et al. The second international conference" genetics of aging and longevity" //Aging. – 2012. – Т. 4. – №. 5. – С. 305-317.
- Clément G. Fundamentals of space medicine. – Springer, 2011. – Т. 23.
- Friedman L., Garber D., Heinsheimer T. Evolutionary Lightsailing Missions for the 100-Year Starship //Journal of the British Interplanetary Society. – 2013. – Т. 66. – С. 252-259.
- Horneck G., Klaus D. M., Mancinelli R. L. Space microbiology //Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2010. – Т. 74. – №. 1. – С. 121-156.
- Kelly J. R. et al. Measuring the activity of BioBrick promoters using an in vivo reference standard //Journal of biological engineering. – 2009. – Т. 3. – №. 1. – С. 4.
- Paul A. L. et al. Fundamental plant biology enabled by The Space Shuttle //American journal of botany. – 2013. – Т. 100. – №. 1. – С. 226-234.
- Race M. S. et al. Synthetic biology in space: considering the broad societal and ethical implications //International Journal of Astrobiology. – 2012. – Т. 11. – №. 02. – С. 133-139.
- Rothschild L. J. What Synthetic Biology Can Do for Astrobiology //LPI Contributions. – 2010. – Т. 1538. – С. 5565.
- Schulze-Makuch D. The 100-Year Starship Symposium—A Historic Meeting? //Astrobiology. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-2.
- Smith C. M. Starship Humanity //Scientific American. – 2012. – Т. 308. – №. 1. – С. 38-43.
- Ushakov I. B. The 50th Anniversary of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences //Human Physiology. – 2013. – Т. 39. – №. 5. – С. 455-461.

Коллектив авторов



Московский физико-технический институт (государственный университет) (МФТИ) осуществляет подготовку специалистов высшей квалификации в различных областях современной науки и техники.

Приоритетные направления МФТИ включают: «Прикладные математика и физика», «Системный анализ и управление», «Информатика и вычислительная техника», «Живые системы» и другие. Основателями института являются лауреаты Нобелевской премии П.Л.Капица, Н.Н.Семенов, Л.Д.Ландау. С самого момента своего основания в 1951 году в МФТИ используется оригинальная система подготовки научных работников, получившая широкую известность как «система Физтеха». В октябре 2009 года МФТИ по результатам конкурса был удостоен статуса Национального исследовательского университета.

Илья Клубуков, старший научный сотрудник МФТИ. В 2009-2010 гг. – зам. декана факультета радиотехники и кибернетики МФТИ, зам. начальника группы вооружений, военной и специальной техники МФТИ. С 2011 г. – старший научный сотрудник лаборатории суперкомпьютерных технологий Iscalare МФТИ.

Максим Алёхин, научный сотрудник МФТИ. Выпускник факультета «Биомедицинская техника» МГТУ им. Н.Э. Баумана. С 2011 г. – н.с. лаборатории суперкомпьютерных технологий Iscalare МФТИ.

Сергей Мусиенко, руководитель Геномного проекта МФТИ. Выпускник МФТИ и МГИМО. Окончил Singularity University в Кремниевой долине. В 2008-2011 гг. – зам. директора Центра высоких технологий МФТИ. С 2011 г. – зам. директора лаборатории регенеративной медицины МФТИ.

При составлении сборника использовались материалы Фонда «Наука за продление жизни», Лаборатории регенеративной медицины МФТИ, Лаборатории суперкомпьютерных технологий Iscalare МФТИ, отчеты по исследовательским программам NASA, ESA и DARPA, а также другая информация в свободном доступе из открытых источников.

*Все, что можно представить, -
можно осуществить.*

www.living-aerospace.ru

E-mail:

defensenetwork@gmail.com