

Анатолій Бондаренко

Антибіотикотерапія як продукт сучасної біотехнології: концепція ендогенного синтезу антимікробних поліпептидів

Криворізький національний університет

Стрімке зростання антибіотикорезистентності є однією з найсерйозніших загроз сучасній медицині та глобальній системі охорони здоров'я. Незважаючи на інтенсивний розвиток фармацевтичної промисловості, більшість нових антибактерійних препаратів залишається похідними або модифікаціями вже існуючих класів антибіотиків, до яких мікроорганізми поступово формують стійкість.

У статті розглянуто концепцію використання тимчасової генної модифікації людини як потенційного напрямку створення нових антимікробних технологій. Основою запропонованого підходу є застосування мРНК-векторів і ліпідних наночастинок для внутрішньоклітинного синтезу антимікробних поліпептидів безпосередньо в організмі людини. Проаналізовано сучасний стан розвитку мРНК-технологій, ліпідних систем доставки, генної терапії, синтетичної біології та можливості використання штучного інтелекту для створення програмованих антибактерійних білкових конструкцій. Особливу увагу приділено потенційним перевагам, біоетичним аспектам, ризикам біобезпеки та проблемам нормативно-правового регулювання подібних технологій. Запропонована концепція розглядається як перспективна міждисциплінарна платформа майбутньої антимікробної терапії.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, мРНК, генна терапія, ліпідні наночастинок, антимікробні поліпептиди, синтетична біологія, штучний інтелект, бактеріофаги.

Сьогодні біотехнології та штучний інтелект (ШІ) вже безповоротно стали невід'ємною частиною сучасної цивілізації. Вони проникли у всі сфери життя та діяльності людини. Не стала винятком медична та фармацевтична галузі, провідним напрямком яких є виробництво і застосування антибіотиків. Причому їх використання стало невід'ємною складовою як медицини, так і

аграрного сектора з тваринництвом. Ці галузі вже не можуть обходитися без їх застосування та використовують їх у величезних кількостях, що обчислюються в десятках та сотнях тонн [1–3].

Але практично одночасно з успіхами застосування антибіотиків виникла і проблема антибіотикорезистентності у більшості бактерійних і грибкових збудників інфекційних хвороб, яка постійно еволюціонує та активно прогресує. Така ситуація призвела до постійної й безперервної гонки між розробкою і виробництвом нових антибіотиків та антибіотикорезистентністю мікроорганізмів. В останні 20–25 років ми бачимо те, що цю гонку, на жаль, виграють мікроорганізми, створюючи все нові та нові ефективні механізми захисту від антибіотиків. Деякі види бактерій сьогодні можуть створювати механізми захисту від антибіотиків, яких ще немає. Вони працюють на випередження, а людство, володіючи потужною науковою та виробничою біотехнологічною базою, суттєво посилено можливостями та доступністю ШІ, не може нічого протиставити у цій боротьбі з патогенними бактеріями. Ми поступово втрачаємо навіть паритет у цій боротьбі.

Арсенал антибіотиків сьогодні дуже великий. Досить швидко з'являються «нові» антибіотики, але вони однаково залишаються представниками старих давно відомих груп антибактерійних препаратів з «давно відомим» для патогенних бактерій механізмом дії. Тому розроблені «нові» антибіотики досить швидко втрачають свою ефективність, оскільки збудники бактерійних інфекцій також швидко стають до них стійкими, включаючи власні механізми антибіотикорезистентності, використовуючи можливості мутагенезу й обміну генами стійкості до антибіотиків, найчастіше у вигляді плазмід, з іншими мікроорганізмами.

Причина таких невдач досить банальна та прозаїчна. Ми боремося з бактеріями на їхній «території» та їхньою ж «зброєю». Адже насправді антибіотики ми «запозичили» з арсеналу «бойових» засобів мікроорганізмів. Ці речовини є невід'ємними природними засобами боротьби самих мікроорганізмів у їхній міжвидовій



боротьбі та існують не одну сотню мільйонів років. За цей колосальний період бактерії фактично довели до досконалості і молекулярний синтез антибіотиків, і еволюційні та молекулярні механізми захисту від них. Ми ж вступили на це поле боротьби трохи менше 100 років тому. 100 неповних років розробки та застосування «запозичених» людиною у мікробів технологій і сотні мільйонів років еволюції досконалих та ефективних молекулярних засобів боротьби самих бактерій – фактично не дають реальних шансів людині ефективно змагатися з бактеріями у вдосконаленні та використанні їх «бойових» засобів наступу та захисту.

Так, ми можемо мати тимчасовий тактичний успіх у застосуванні антибіотиків, але стратегічно, незважаючи на всі досягнення науки й технологій, ми однаково приречені на поразку у боротьбі з патогенними бактеріями при використанні антибіотиків. Потрібні інші, кардинально відмінні від антибіотиків, засоби боротьби з бактеріями. І нам вони відомі, адже ми знову їх «запозичили» з мікробного світу. Йдеться про бактеріофаги – патогенні для бактерій віруси, але з ними бактерії навчилися боротися. Як приклад, необхідно навести вже відому технологію генного редагування, що базується на технології антифагового захисту бактерій – CRISPR-Cas9 [4, 5]. Людина активно використовує бактеріофаги для боротьби з патогенними бактеріями, але, на жаль, їх застосування обмежується переважно сферою профілактики бактерійних інфекцій. У лікуванні інфекційних хворих бактеріофаги сьогодні можуть застосовуватися лише місцево чи перорально, що вкрай обмежує їх спектр використання. Парентеральне застосування бактеріофагів на сьогодні можливе лише при експериментальних дослідженнях. І вони активно здійснюються. Але все ж таки є серйозні обмеження парентерального застосування фагів, пов'язані з їх переносністю. Також немає даних про високу ефективність бактеріофаготерапії при системних бактерійних інфекціях [6–10]. Ми знову впираємося в проблему спроби використати «нові бойові» засоби боротьби з бактеріями, до яких вони вже давно сформовані та існують молекулярні еволюційні механізми захисту. Тож бактерії у своєму арсеналі мають ефективні механізми антибіотико- та фагорезистентності. І ми знову приречені на поразку.

Таким чином і антибіотико-, і фаготерапія у стратегічному аспекті боротьби людини з бактеріями малоперспективні, хоча періодично ми зможемо досягати тимчасових тактичних успіхів.

Тому, якщо найближчим часом не будуть розроблені кардинально нові антибактерійні засоби, ми невдовзі ризикуємо знову повернутися до «доантибіотичної» епохи. І якщо сьогодні в інфекційній патології людини і «промислових» тварин ще превалюють вірусні інфекції,

етіотропна терапія яких досі має вкрай мізерний арсенал противірусних засобів, без проривних технологій у сфері розробки антибактерійних препаратів ми найближчим часом знову зіткнемося із серйозною проблемою не просто активного поширення бактерійних інфекцій, але й з проблемою їх у край тяжкого перебігу з високою смертністю.

Швидкий і навіть лавиноподібний розвиток комп'ютерних технологій з широким і доступним практичним використанням ШІ в біотехнологіях дав нові можливості у розробці та виробництві антибіотиків. Але, на жаль, навіть із цим ресурсом ми досі йдемо лише шляхом удосконалення та модифікації вже існуючих груп антибіотиків. Також сьогодні ми обмежені й можливостями фармакологічної бази, які вже фактично досягли свого граничного максимуму у виробництві антибіотиків. У результаті в недалекому майбутньому на нас чекає не дуже приємна перспектива у боротьбі з бактерійними інфекціями із серйозною небезпекою реального відкату в «доантибіотичну» еру.

Щоправда можна розраховувати на можливості нашої імунної системи та розроблені засоби пасивної та активної імунoproфілактики. Ми маємо серйозні успіхи у профілактиці бактерійних інфекцій, використовуючи вакцинацію та застосування специфічних і, навіть, високоспецифічних моноклональних антитіл. Але досвід показує, що й вони (як пасивна імунотерапія) суттєво поступаються ефективним антибіотикам. Тому антитільна імунотерапія може застосовуватися лише як додатковий етіотропний засіб. Винятком є лише використання антитоксичної імунотерапії (ботулізм, правець, дифтерія та ін.), де основним патогеном є бактерійні токсини, а не власне патогенні бактерії [11].

Крім того, багато патогенних бактерій давно «навчилися» обходити наш імунний захист, використовуючи все ті ж давні механізми молекулярного захисту, антигенної мімікрії, блокування фагоцитарних механізмів, внутрішньоклітинного паразитування, перетворення на L-форми, мутагенезу та ін.

І знову ми повертаємося до того, що формування та розвиток людського захисту від бактерій відбувалося лише 200–250 тис. років (відомий час існування «людини розумної»), на протигагу сотням мільйонів і мільярдам років еволюції бактерій.

Фактично ми опиняємося у безвихідній ситуації. Але все ж таки ми існуємо на планеті 200–250 тис. років, досі не вимерли і за останні десятиліття подвоїли свою популяцію до більш ніж 8 мільярдів осіб. Так, людство зазнавало не однієї бактерійної та вірусної пандемії, що різко скорочували людську популяцію. Але якщо раніше люди виживали за рахунок еволюції їх імунної системи, то сьогодні таке виживання та зростання популяції за-

вдячують засобам активної імунопрофілактики та антибіотикам, незважаючи на всі їх обмеження та прогресивне зниження ефективності.

Та наші можливості захисту від агресивних мікроорганізмів поступово вичерпуються. Потрібні нові технології, способи й головне – засоби антимікробного та антивірусного захисту. Але наші природні біологічні механізми антимікробного захисту, незважаючи на всі еволюційні досягнення, незабаром не зможуть самотійно впоратися з агресією сучасного мікробного світу. Тому одним зі шляхів вирішення цієї проблеми, з якою вже не в силах буде впоратися природний еволюційний процес, буде логічним – використання додаткової штучної еволюції людини.

Є кілька шляхів такої еволюції, але вони зводяться до модифікації самої людини як біологічного виду:

– **генна** (тимчасова або постійна), що забезпечує зміну чутливості людини до певних видів збудників інфекційних хвороб та/або їх токсинів за рахунок зміни клітинних мембранних рецепторів і/або спрямованого синтезу антимікробних та/або антитоксичних молекулярних комплексів;

– **клітинна**, що передбачає екстракорпоральне навчання та специфічну модифікацію клітин імунної системи людини;

– **симбіонтна**, що передбачає використання антигоністичних антибактерійних можливостей власної бактерійної мікрофлори, а також бактеріофагів, у тому числі у вигляді профагів;

– **комп'ютерна** – застосування спеціалізованих сконструйованих молекулярних нанороботів, що мають спрямовану антибактерійну активність з різними механізмами дії;

– **змішана або комплексна**, що передбачає комбінацію наведених модифікацій.

Найдивовижніше те, що, незважаючи на всю фантастичність, зазначені способи модифікації людини вже застосовувалися раніше і продовжують використовуватися у клінічній практиці й не є особливо новими. Це не фантастика. Сьогодні це вже будні нашої клінічної медицини.

У це важко повірити, але ми з ними вже стикалися на практиці. Досить згадати «ковідну» епідемію і пов'язану з нею вакцинну істерію, зведену на той час практично у всьому світі в ранг державної політики із застосуванням навіть репресивних заходів до мешканців багатьох країн, незалежно від рівня їх розвитку. Всі ми зіткнулися з тим, що величезна кількість людей на планеті зазнала вакцинації від SARS-CoV-2. Ця масова вакцинація була здійснена усвідомлено, фактично у багатьох випадках примусово, з використанням вакцин із низькою ефективністю, що не запобігали зараженню вірусом і не

пройшли всіх необхідних етапів клінічних випробувань. Фактично, у «ковідну» пандемію було здійснено планетарний експеримент з тимчасової генної модифікації вакцинованих ковідними РНК-вакцинами, який, на жаль, не показав їх високої ефективності, але дав можливість переконатися у достатній безпеці такої генної модифікації людини.

Генна модифікація полягала в тому, що вірусну РНК, яка кодує поверхневий білок оболонки SARS-CoV-2, у вигляді матричної РНК (мРНК) поміщали в ліпосомну оболонку і далі вводили людині. Таким чином отримували векторну вакцину, де роль вектора відігравала ліпосома. Соматичні клітини при введенні такої вакцини активно захоплювали вакцинні ліпосоми, що руйнувалися в цитоплазмі наших клітин і вивільняли вже готову мРНК, яка у свою чергу відразу ж починала «транслявати» вірусні білки, що після синтезу вивільнялися з клітини для презентації нашої імунній системі. Далі формувалася «стандартна» активна імунна відповідь, як клітинна, так і гуморальна, на закодований в мРНК-вірусний білок. Таким чином ми отримали можливість формування специфічної імунної відповіді за рахунок генної модифікації наших соматичних клітин.

І це саме генетична модифікація, тому що ми штучно вводимо в наш організм чужорідні (у нашому випадку вірусні) для нього гени, нехай навіть у вигляді РНК. Для клітини байдуже – це «своя», чи «чужа» РНК, особливо якщо це мРНК – вона відразу ж йде в «роботу», забезпечуючи синтез специфічного білка і немає значення, що йдеться про не власний клітинний білок. Здійснюючи вакцинацію ДНК- або РНК-овими вакцинами, ми вносимо до наших клітин чужорідні гени і змушуємо клітину реалізовувати їх «програму». Тепер стає зрозумілим, що застосування таких вакцин – це не що інше, як генна модифікація людини. Враховуючи те, що РНК у клітині, незважаючи на всю «захищеність» мРНК (кепування, поліаденілові хвости та ін), руйнуються через деякий час, це обмежує в часі реалізацію введених чужорідних генів. Отже можна з упевненістю стверджувати, що застосування РНК-вакцин і є генною, хоча й тимчасовою модифікацією людини.

Іншим прикладом того, що генна модифікація людини в недалекому майбутньому стане досить рутинним способом клінічної практики може бути досить скандальне, але все ж успішне редагування геному людини китайським дослідником, який за допомогою генного редактора CRISPER-CAS9 зміг відредагувати геном ембріонів людини, забезпечивши народженій дитині несприйнятливості до вірусу імунодефіциту людини [12]. І знову маємо реальне практичне застосування генної модифікації людини, але вже довичне.

Відомі способи такої генної модифікації макроорганізмів використовуються для створення генетично модифікованих ДНК і РНК-вакцин, які ініціюють синтез клітинами макроорганізму вірусних, бактерійних, протозойних або онкологічних поверхневих протеїнів, що є структурними компонентами цих біологічних об'єктів, а тому фактично є антигенами. Для внутрішньоклітинного проникнення модифікованих ДНК і РНК, які несуть інформацію (у вигляді інтегрованих у них відповідних генів) про зазначені протеїни, використовуються різні векторні системи [13].

Зазвичай це вірусні вектори або системи на основі ліпосом. Для ДНК-вакцин обов'язковою умовою є проникнення вакцинної ДНК в ядро клітин макроорганізму, де потім поступово реплікується вектор і транскрибується з нього РНК-копія у вигляді мРНК, яка потім транспортується з ядра до цитоплазми, де здійснюється активна трансляція з мРНК.

ДНК-вакцини сьогодні є у двох різновидах. Це вірусні ДНК-вакцини, в яких ген необхідного протеїну вмонтований у вірусну ДНК-конструкцію, а саме дефектну вірусну ДНК, що не має генів основних структурних вірусних білків. Такі ДНК можуть проникати в ядро клітини, реплікуватися, транскрибуватися, а потім через копії мРНК транслювати необхідні протеїни. Однак складання вірусу неможливе через відсутність основних структурних білків капсиду. Другий тип ДНК-вакцин – це плазмідні вакцини, створені на базі бактерійних плазмід, які інтегрують необхідні гени для синтезу відповідних протеїнів. Для цього типу ДНК-вакцин потрібні досить складні ліпосомні вектори, які повинні нести на своїй поверхні відповідні структури (фактично рецептори) для злиття з ядерною мембраною клітин макроорганізму аби проникнути в ядро клітини. Надалі процес синтезу необхідних вакцинних білків відбувається так само, як і у разі застосування вірусних ДНК-вакцин. Однак є відмінності, а саме є вакцинні плазміди, які не реплікуються, інші ж можуть реплікуватися.

Таким чином, стає очевидним, що генна модифікація людини вже використовується. Чи можемо ми застосовувати їх як новий спосіб у боротьбі з мікробними збудниками інфекційних хвороб? Так, це цілком реально і далі ми розглянемо один із таких способів антибактерійного захисту з використанням методів тимчасової генної модифікації людини.

Повернімося до планетарного експерименту застосування РНК-вакцин у людини. Незважаючи на всі спірні аспекти, найціннішим результатом цього експерименту була досить об'єктивна і доведена ілюстрація фактичної безпеки векторних ліпосомних нуклеїнових вакцин, а отже і методу тимчасової генної модифікації людини. Це дуже важливий результат, оскільки він був

отриманий при масовому здійсненні на величезній кількості людей фактично клінічних випробувань методу генетичної модифікації. Цей, хоч і сумнівний з позиції етики, нормативно-правової юридичної бази та основних принципів медицини експеримент – дав нам можливість фактично безперешкодно використати тимчасову генетичну модифікацію людини як в експериментальному, так і в практичному секторі медицини. Базуючись на колосальному практичному досвіді застосування ковідних РНК-вакцин та спеціально створеної під їх використання сучасної, у тому числі й міжнародної, юридичної бази, ми можемо зробити простий та обґрунтований висновок – сьогодні тимчасова генна РНК-модифікація людини технічно та технологічно доступна й узаконена.

Також дуже важливим досягненням всепланетарної ковідної РНК-вакцинації стала доведена ефективність ліпосомних векторів у доставці мРНК у клітини людини, а також доведена ефективна реалізація інформації мРНК у вигляді їх активної трансляції із синтезом необхідних специфічних білків в організмі людини. І самі ліпосомні вектори, і мРНК не відторгалися людським організмом, не були токсичними і не викликали серйозних побічних ефектів, а ми отримали досить безпечний спосіб генетичної корекції нашого організму.

Є РНК-вакцини, створені на базі дефектних РНК-ових вірусів, у геном яких інтегрований транскрибований ген необхідного протеїну. Цей тип вакцин не вимагає вектора для проникнення в клітини макроорганізму, тому що сам є вектором. Другий тип РНК-вакцин дуже схожий на вірусні вакцини. Це РНК, що самореплікуються, в яких крім транскрибованих генів необхідних білків включені гени полімерази для реплікації РНК. Цей тип вакцин вже потребує вектора для проникнення в клітини макроорганізму, який зазвичай є ліпосомними нановезикулами. Третій тип РНК-вакцин – це модифікована звичайна мРНК, яка містить транскрибований ген необхідного вакцинного білка і вільно транслюється у цитоплазмі клітин макроорганізму. Цей тип вакцин також вимагає вектора, який також є ліпосомними нановезикулами. Саме цей тип вакцин ми розглянемо далі.

Щодо ліпосомних векторів, вони мають різну структуру та різний набір мембранних ліпідів, які відрізняються як за кількісним складом, так і за молекулярною структурою, що забезпечує різну тропність цих векторів, ступінь проникнення в клітини і стійкість до ліпосомних ферментів клітин макроорганізму.

Надалі вже незалежно від виду нуклеїнових (ДНК і РНК) вакцин внутрішньоклітинний синтез необхідних і закодованих в РНК або ДНК протеїнів вакцин викликає в макроорганізмі специфічну імунну відповідь на білок-антиген і створює захисний гуморальний і клітинний

іmunітет у вигляді синтезу макроорганізмом протимікробних імуноглобулінів класів М, G та А, а також специфічну активацію клітинної ланки іmunітету (Т-лімфоцитів) з подальшим утворенням Т- та В-клітин пам'яті. Таким чином, за рахунок нуклеїнових вакцин створюється про-тективний протимікробний специфічний іmunітет.

Однак такий підхід до тимчасової генетичної модифікації макроорганізму дозволяє лише побічно створити антимікробний захист макроорганізму – через активацію іmunної системи і лише через відповідний термін, необхідний для специфічної іmunної відповіді та має вкрай високу селективність, а тому й суттєву обмеженість. Така генна модифікація нуклеїновими вакцинами макроорганізму не забезпечує широкий спектр його захисту, навіть від споріднених видів патогенних мікроорганізмів, захист відстрочений і не реалізується через синтез речовин із прямою антимікробною активністю. Але саме ліпосомні РНК-вакцини можуть стати інструментом для нашої тимчасової генної модифікації, забезпечуючи нам активний антимікробний захист.

Отже, у нас уже є технічно підготовлений, відносно безпечний, багаторазово застосований на практиці засіб універсальної генної тимчасової модифікації людини. Потрібно зазначити, що цей спосіб за своєю суттю саме універсальний і може використовуватися (у вигляді мРНК) для тимчасової корекції різних процесів нашої життєдіяльності, починаючи від замісної генної терапії до використання людини як біологічного об'єкта для синтезу необхідних йому або іншій людині специфічних поліпептидів чи повноцінних білків. Так, яким би дивним це не здавалося, вже сьогодні є можливість застосовувати цей метод для використання людини як засобу виробництва, у тому числі промислового, окремих специфічних білків. І це не блюзнірство, тому що людину як виробника окремих біопродуктів ми офіційно використовуємо вже багато десятиліть – донорство тканин, зазвичай, крові та її компонентів поставлено на промислові рейки, донорство стовбурових клітин, донорство яйцеклітин і сперми, іmunізація з метою отримання специфічних сироваток, антитіл, «навчених клітин» і багато інших безпечних видів донорства.

Тепер, отримавши у свій арсенал такий спосіб генної модифікації, можна використовувати її з метою створення антимікробного захисту. І це також може здатися фантастикою. Як ми можемо забезпечити людину антимікробними препаратами власного «виробництва»? Ні, це все реально. Адже в нас є відносно автономна іmunна система, що, з-поміж іншого, забезпечує захист від патогенних і вірулентних мікроорганізмів. Саме на неї ми можемо штучно впливати для досягнення ефективнішого іmunного захисту у вигляді активної та пасивної іmunізації. І ми цим активно й ефективно користуємося,

застосовуючи різні види вакцин, специфічних антитіл, сироваток та «навчених» клітин.

З найдоступніших засобів антибактерійного захисту ми маємо антибіотики різних груп і механізмів дії. Чи можна змусити самого пацієнта синтезувати необхідні йому антибіотики, забезпечивши тим самим їх максимальну біодоступність, індивідуальне дозування та безпеку? Так, можна і нині це цілком реально.

Таку можливість нам дадуть мРНК-вакцини, але замість генів (у вигляді мРНК) вірусних білків ми повинні використовувати мРНК, що кодують антимікробні поліпептиди або білки. І справді, в нашому арсеналі є білкові антибіотики. Це: поліпептидні препарати – поліміксин-В та колістин; глікопептидні антибіотики – ванкомицин, а також тейкопланін, тілавандин, далбавандин, оритавадин; ліпопетидні – даптоміцин; експериментальні бактеріофагальні пептиди із групи ендолізинів.

Усі перераховані антибіотики крім бактеріофагових ендолізинів є фармакопейними офіційними препаратами і вже давно використовуються в клінічній практиці. Всі ці препарати – антибіотики системного застосування та можуть використовуватися парентерально – внутрішньовенно, інгаляційно. Тому саме вони можуть синтезуватися власне людиною у разі генного моделювання нових антимікробних здатностей людини. Фактично в цій ситуації, використовуючи тимчасову генну модифікацію, можна створити абсолютно нову додаткову захисну систему, якою ми зможемо безпосередньо керувати та змінювати під свої потреби. Так, це буде штучна система захисту, але ми вже давно втручаємося в роботу природної системи іmunного захисту людей при активній та пасивній іmunізації, трансплантації тканин та органів, моделюючи її активність та функції. Таким чином, у нас вже є досвід ефективної роботи із системами антимікробного захисту людини.

Дуже важливим і доведеним фактом є те, що ліпосомні вектори ковідних РНК-вакцин мають високу тропність і ефективно проникають у клітини моноцитарного ряду (моноцити та макрофаги), дендритні антигенпрезентуючі клітини (попередники мієлоїдного, лімфоїдного, ологенного та фолікулярного ряду, зрештою клітини Лангенганса та ін.) і міоцити. Саме в цих клітинах і відбувається трансляція генів вакцинної мРНК з подальшою презентацією її пептидного продукту (після модифікації в цитоплазмі та апараті Гольджі) на мембранах клітини та виведенням поліпептидів у міжтканинну рідину й кров. Отже, поліпептидний продукт реалізації вакцинної мРНК масово секретується в інтерстиційну тканину і кров, що дає право говорити про системний розподіл вакцинного поліпептиду. Таким чином, застосування ліпосомної векторної вакцини опосередковано

через мРНК забезпечує його системне «введення» в організм людини. І саме це дозволяє нам створити подібну РНК-вакцинну модель, що дозволяє синтезувати необхідний антимікробний поліпептид із заданими властивостями, тропністю, керованою дозою та необхідним спектром антибактерійної активності.

Можна спиртися на вже існуючі аналоги та прототипи. Тому подальше викладення матеріалу раціонально подати у вигляді формальної «заявки» на «винахід» або «корисну модель».

Аналогом пропонованого способу є спосіб створення специфічного імунного антимікробного захисту за рахунок використання плазмідних ДНК-вакцин, основою яких є модифікована плазмідна бактерійна ДНК з вбудованим у неї геном специфічного протеїну, який через транскрипцію і трансляцію в клітинах макроорганізму буде синтезувати необхідний специфічний антимікробний імунітет. Вектором для таких вакцин є ліпосомні нановезикули [13].

Основними недоліками аналога є: суттєва небезпека можливості інтегрування чужорідної вакцинної ДНК у геном клітин макроорганізму; у разі інтеграції вакцинної ДНК в геном макроорганізму буде постійний синтез вакцинного білка, який закодований в ДНК вакцини з подальшою постійною активацією імунної системи саме цим білком, що може призвести або до гіперактивації імунної системи з розвитком аутоімунних реакцій, або до утворення стану імунної толерантності до вакцинного білка; високий ризик генної модифікації клітин макроорганізму, особливо при використанні самореplikованих плазмід; відсутність можливості синтезу в макроорганізмі антимікробних, у тому числі антибактерійних (антибіотиків) речовин з прямою та безпосередньою дією на мікроорганізми; тільки опосередкований та відстрочений синтез антимікробних речовин клітинами макроорганізму; неможливість синтезу клітинами макроорганізму саме антибіотиків; синтез антимікробних речовин проводиться тільки за рахунок клітин імунної системи макроорганізму; антимікробний захист можливий тільки за рахунок активації імунної системи макроорганізму і лише у разі її здатності відповісти на закодовані в ДНК-вакцини білки; неможливість реалізації дії вакцини за імунодефіцитних станів; переважна кількість ДНК-вакцин спрямована на створення противірусного, а не антибактерійного імунітету; основним завданням аналога є створення специфічного гуморально-клітинного імунітету, а не синтез універсальних антимікробних речовин з прямою дією, у тому числі відсутність здатності для синтезу антибіотиків макроорганізмом; необхідність застосування складних векторних систем для трансдукції вакцинної ДНК у клітину, а саме ядро клітин макроорганізму; необхідність подолання двох потужних бар'єрів

клітини – зовнішньої мембрани та мембрани ядра; складність синтезу вакцинного білка у клітини, оскільки задіяні практично всі системи, а саме реплікація вакцинної ДНК, її транскрипція; сплайсинг транскрипту; трансляція копії вакцинної ДНК у вигляді мРНК у цитоплазмі клітини, проходження синтезованого протеїну після його модифікації ферментами цитоплазми через апарат Гольджі та виведення його в міжклітинний простір та/або подання цього протеїну на мембрані клітини, яка синтезувала фактично вакцинний протеїн; при використанні ліпосомних векторів необхідність створення складної структури мембрани вектора для подвійного проникнення в клітину макроорганізму, а саме через поверхневу мембрану клітин, потім через складну мембрану ядра клітини; складність ліпосомних векторів призводить до активної імунної відповіді макроорганізму вже на ліпосомний вектор і його компоненти; за рахунок використання складних ліпосомних векторів з високою спорідненістю до ліпідів макроорганізму виникає високий ризик розвитку аутоімунних реакцій з атакою клітинних мембран макроорганізму із системними запальними процесами; низька кінцева ефективність при застосуванні плазмідних ДНК-вакцин.

Прототипом запропонованого способу є створення специфічного антимікробного імунного захисту за рахунок використання РНК-вакцин, а саме мРНК, в якій закодована інформація про синтез необхідних протеїнів макроорганізмом. Вектором для таких вакцин є ліпосомні нановезикули зі специфічною структурою та складом мембран, що забезпечує відповідну селективність і тропність, стійкість до ферментативного руйнування в макроорганізмі та низьку імуногенність. Основою такої вакцини є модифікована звичайна мРНК, в яку інтегрований транскрибований ген необхідного специфічного протеїну, що і є об'єктом для імунної відповіді як специфічний антиген з формуванням надалі специфічної імунної відповіді та з подальшим синтезом антимікробних імуноглобулінів і специфічних Т-лімфоцитів [14].

Основними недоліками прототипу є: неможливість синтезу клітинами макроорганізму антибіотиків; неможливість створити антибактерійний захист з огляду на те, що вакцина використовує закодовані структурні вірусні білки; неможливість самостійно за рахунок синтезу антимікробних білків реалізувати антимікробний захист без активації імунної системи; синтезовані вакцинні протеїни, закодовані у вакцинній мРНК, не мають ніякої антимікробної активності, оскільки фактично є структурними компонентами патогенних мікроорганізмів; синтез вакцинних протеїнів з обов'язковою та спланованою відповіддю на них імунної системи макроорганізму; формування активного гуморального та клітинного імунітету на закодованих у вакцинній мРНК білків; високий рівень

активації імунної системи макроорганізму на синтезовані в макроорганізмі вакцинні білки пов'язаний з високим ризиком розвитку автоімунних реакцій; відсутність можливості синтезу в макроорганізмі антимікробних, у тому числі антибактерійних (антибіотиків) речовин з прямою та безпосередньою дією на мікроорганізми; тільки опосередкований та відстрочений синтез антимікробних речовин клітинами макроорганізму; синтез антимікробних речовин провадиться тільки за рахунок клітин імунної системи макроорганізму; антимікробний захист мікроорганізму можливий лише за рахунок активації імунної системи і лише у разі її здатності відповідати на заковдані у мРНК вакцини білки; неможливість реалізації дії вакцини за імунодефіцитних станів; переважна кількість мРНК вакцин спрямована на створення протівірусного імунітету; основне завдання прототипу – створення специфічного гуморально-клітинного імунітету, а не синтез універсальних антимікробних речовин з прямою дією, у тому числі й відсутність здатності для синтезу антибіотиків саме макроорганізмом.

Як бачимо, і аналог, і прототип створюють антимікробний імунітет, але не дають можливості для синтезу макроорганізмом молекулярних продуктів з прямим антимікробним механізмом дії. Вони реалізують антимікробний захист тільки через активацію специфічного імунітету.

В основу запропонованого способу було поставлене завдання забезпечити на доступній, сучасній, недорогій і взаємозамінній елементній базі синтез організмом ссавців антибіотиків поліпептидної групи, які мають досить широкий і прогамований спектр антибактерійної активності. Синтезовані поліпептидні антибіотики мають бути нетоксичними та безпечними для макроорганізму та не викликати імунної відповіді. Синтез самим макроорганізмом таких антибіотиків повинен бути контрольованим як за дозою, що накопичується, так і за часом синтезу.

Поставлене завдання вирішується за рахунок того, що в макроорганізм ссавців вводиться стабілізована мРНК, яка за структурою не відрізняється від мРНК макроорганізму і в якій заковдана генетична інформація про синтез і структуру необхідного поліпептидного антибіотика із заданими властивостями, а саме з відповідним спектром антибактерійної активності та відсутністю токсичності. мРНК, проникаючи в цитоплазму клітин макроорганізму, транслюється на клітинних рибосомних комплексах з подальшим синтезом поліпептидного антибіотика, який після посттрансляційної модифікації накопичується в клітинах і/або виводиться з клітин за допомогою транспортних систем для білків у міжклітинний простір, а потім і системний крово- і лімфообіг. Нагромаджуючись у відповідних дозах внутріш-

ньоклітинно та в міжклітинному просторі, а також поширюючись по тканинах й органах макроорганізму, антибіотики, синтезовані самим макроорганізмом, мають бактеріостатичні чи бактерицидні ефекти дії.

Натепер, виходячи із сучасних наукових знань у галузі біології та біотехнологій, а також можливостей сучасної практичної молекулярної біотехнології, синтез антибіотиків у макроорганізмі можливий лише з групи білкових, а саме поліпептидних антибіотиків.

Поліпептидні антибіотики, які синтезуватимуться в макроорганізмі, заздалегідь конструюють також із прогамованими властивостями, а саме певним спектром і типом антибактерійної активності, з мінімальною токсичністю та практичною відсутністю небажаних реакцій. Такі поліпептидні конструкції можна створювати за допомогою математичного та комп'ютерного моделювання, а також за допомогою моделювання із залученням різних платформ штучного інтелекту. Після конструювання такого поліпептидного антибіотика синтезують і накопичують за різними вже рутинними молекулярними методами відповідну мРНК, в якій записана генетична інформація для синтезу, а саме трансляції цієї мРНК у цитоплазмі клітин ссавців з подальшим синтезом розробленого поліпептидного антибіотика. Сконструйовану мРНК максимально наближають до структури клітинних мРНК ссавців, стабілізують та максимально захищають від дії внутрішньоклітинних РНКаз, які можуть розщеплювати мРНК.

Як вектор переносу сконструйованої мРНК клітини використовують ліпосомні нановезикули, всередині яких розміщують мРНК. Якісний і кількісний молекулярний склад мембран ліпосом підбирають таким чином, щоб ці ліпосомні не були імуногенними, не мали токсичності, але були прогамовані тропними до відповідних клітин і тканин. На сьогодні такі ліпосомні конструкції вже є у вільному комерційному доступі та продовжують удосконалюватись [13, 15].

Надалі ліпосомна нановезикула з вміщеною в неї мРНК, в якій заковдана інформація щодо синтезу необхідного поліпептидного антибіотика, вводиться парентерально та/або інгаляційно в макроорганізм. Кратність, дозу та тривалість введення наноліпосом з відповідною мРНК підбирають відповідно до необхідних умов, які забезпечать пригнічення або знищення патогенних мікроорганізмів у макроорганізмі ссавців.

Істотними відмінностями запропонованого способу та його значними перевагами щодо прототипу є: принципова зміна підходу до захисту макроорганізму від мікробної інвазії, а саме первинний синтез макроорганізмом антибіотиків із їх внутрішньоклітинною та міжклітинною локалізацією; можливість підбору та прогамування в синтезованих антибіотиках фармакокінетики

та фармакодинаміки, насамперед антимікробного спектра активності; відсутність активації імунної системи на синтезовані антибіотики; синтез антибіотиків макроорганізмом, а не опосередкована активація імунної системи для створення антимікробного захисту; можливість для синтезу не одного, а декількох антибіотиків, залежно від можливості їх вміщення в одну мРНК або вектор у вигляді декількох різних мРНК, в яких закодований синтез різних поліпептидних антибіотиків; можливість контролю за синтезом антибіотиків макроорганізмом з урахуванням властивостей первинної мРНК, якою закодована інформація про синтез необхідної дози антибіотика, термін цього синтезу та програмована тропність і безпека синтезованих поліпептидних антибіотиків; ефективний антимікробний захист імунодефіцитного макроорганізму; можливість програмованої тропності для синтезу антибіотиків; відсутність ризику довічної чи довгострокової генетичної модифікації макроорганізму; висока ефективність при інгаляційному введенні для максимального забезпечення антимікробного захисту макроорганізму саме за умови легеневої локалізації патогенних мікроорганізмів; можливість і безпека одночасного поєднаного застосування пропонованого способу з векторними вакцинами щодо патогенних мікроорганізмів; можливість комбінації в одній векторній системі і мРНК, в якій закодовано інформацію про синтез необхідного антибіотика, і мРНК, що кодує імуногенний білок патогенного мікроорганізму для комплексного антимікробного захисту макроорганізму; можливість непрямой активації специфічної імунної відповіді за рахунок бактерицидної або бактериостатичної дії синтезованих макроорганізмом антибіотиків. Незважаючи на використання векторної доставки мРНК у клітині макроорганізму, зазначений спосіб не зводиться до створення вакцини. Він є принципово новим методом синтезу та застосування антимікробних препаратів, дозволяючи розширити групу поліпептидних антибактерійних препаратів, а також перевести сектор розробки й виробництва поліпептидів на розробку та виробництво мРНК, в яких закодована інформація про білкові антибіотики із заздалегідь заданими властивостями.

Але як ми зможемо цього досягти у реальній практиці та реалізувати цей спосіб? Ліпосомний вектор із високою практичною й доведеною ефективністю у нас є. Це ліпосоми ковідних вакцин, наприклад виробників «Moderna» та «Pfizer/BioNTech». Їх технічні характеристики широко відомі [14, 16–19]. Ці ліпосоми можуть вміщувати молекули мРНК з розміром до 13–14 kb (кілобаз або тисяч рибонуклеотидів), хоча для реалізації синтезу більшості поліпептидів необхідно всього лише розміри в 3–4 kb (саме такі розміри мРНК і включені в ковідні вакцини для синтезу поверхневого S-ID). У нових

експериментальних ліпосомних векторах максимальний розмір мРНК сьогодні може досягати 15–20 kb.

Розміри цих ліпосом становлять 80–100–120 нм і, виходячи з розмірів мРНК, теоретично й експериментально встановлено, що число молекул мРНК у таких векторах у середньому може складати 80–100 молекул мРНК на 1 ліпосому.

Орієнтуючись на відомості про ковідні вакцини, можна прогнозувати таке: початок трансляції вакцинної мРНК у клітинах розпочинатиметься вже через 1–2 год після введення вакцини; пік трансляції перебуватиме у межах 6–24 год; період напіврозпаду вакцинної мРНК становитиме 8–12 год, а цілком зникне вона вже через 48–72 год після введення. Наведемо також тимчасові дані про синтез «вакцинного» білка після введення мРНК-вакцини: початок синтезу перебуватиме в межах 5–6 год; пік синтезу – 24–48 год; період напіврозпаду «вакцинного» білка – 24–36 год і зникнення поліпептиду з вакцинованого організму – через 5–10 діб після введення вакцини.

За офіційними даними, 1 доза ковідних РНК-вакцин «Pfizer/BioNTech» і «Moderna» містять відповідно 0,3 та 0,5 мл ліпосомної суспензії, а також відповідно по 30 і 100 мкг вакцинної мРНК. Шляхом нескладних розрахунків можна отримати дані про те, що 1 доза ковідної РНК-вакцини «Pfizer/BioNTech» і «Moderna» приблизно містить відповідно по $1,3 \times 10^{13}$ і $4,6 \times 10^{13}$ молекул мРНК і по 10^{11} і 5×10^{11} ліпосомних частин. Отримані дані цілком відповідають відомостям про насичення молекулами мРНК ліпосомних вакцинних частинок, наведених раніше (80–120 мРНК на 1 ліпосомний вектор).

Слід зазначити, що ліпідні вектори за структурою все ж необхідно розділити на 2 групи: власне ліпосоми та їх сучасна модифікація – ліпосомні наночастки (ЛНЧ). Саме вони використовуються як вектор РНК-вакцин «Pfizer/BioNTech» та «Moderna». Крім цих ліпоплексних векторів технологічно використовуються ще поліплексні копозитні вектори та вектори наночастинки на основі неорганічних носіїв, а саме наночастинок кремнію, золота й інших металів. Але сьогодні на практиці переважно використовуються генні вектори на базі систем із ЛНЧ [14, 16–23].

Задля синтезу антибактерійних поліпептидів у ці ліпосомні частинки слід внести відповідну мРНК розміром не більше 15 kb. Технічно проблема внесення мРНК таких розмірів у ліпосомні вектори вже вирішена і ми не заглиблюватимемося в подробиці давно відпрацьованого промислового виробництва таких векторів [14, 16–19].

Про поліпептидні антибіотики, які ми можемо використовувати для системного застосування у людини, вже мовилося раніше. Залишилося лише синтезувати

їх мРНК, помістити її в ліпосомний вектор і ввести його людині. Невирішеною проблемою є лише один етап – синтез необхідної мРНК, що кодує відомі поліпептидні антибіотики. У нашому випадку для моделі можемо взяти поліміксин В, колістин і ванкоміцин, які вже давно застосовуються у клінічній практиці.

Почнемо із розмірів їх мРНК. Саме тут і полягає головна проблема. Це хоч і поліпептидні антибіотики, що складаються з амінокислот, але вони не мають власної мРНК і синтезуються не на рибосомах, а групою ферментів-синтез з наступною постсинтетичною модифікацією [14, 19–23]. Таким чином, ці поліпептидні антибіотики не мають мРНК і синтезуються не на рибосомах. А ось ферментативні комплекси-синтези, що забезпечують синтез цих поліпептидів, мають звичайний рибосомний шлях трансляції і, отже, мають відповідні мРНК. Крім цього, до складу цих поліпептидів входять «нетипові» амінокислоти, які не можуть використовуватися в процесі рибосомного синтезу білків – вони не входять до числа звичайних для структурних білків 20 «типових» амінокислот [14, 19–23]. Але ця проблема сьогодні може бути вирішена.

Найпростіший спосіб стосується поки що експериментальних бактеріофагальних «класичних» пептидів із групи ендолізинів. Усі ці білки мають мРНК з розміром лише не більше 0,8–1,5 kb. Аби отримати систему для тимчасової генетичної антимікробної модифікації людини, ці мРНК слід включити до ліпосомного вектора.

Для поліпептидних антибіотиків також є рішення, але воно складається з кількох етапів. Найважливіший з них – конструювання за допомогою ШІ поліпептидного аналога поліпептидних антибіотиків, що складатиметься з «класичних» амінокислот, які забезпечить синтез таких аналогів на рибосомних комплексах людських клітин. Сьогодні це досить складний, але усе ж доступний процес. Крім цього, ШІ при конструюванні такого аналога може обрати оптимальну конструкцію поліпептиду з величезної кількості можливих моделей. Далі процес спрощується. Вибравши найбільш оптимальну конструкцію аналога, можна отримати високий рівень і широкий спектр антибактерійної активності одночасно з низькою токсичністю та високою біодоступністю. Найціннішим результатом такого підходу є індивідуальність – можливість підбирати необхідні властивості під конкретну людину та під конкретного збудника бактерійної інфекції.

На наступному етапі поліпептидної конструкції ми відтворюємо структуру мРНК з усіма необхідними для неї властивостями. Для цього створюється транскрипційна ДНК-матриця, яка і слугуватиме системою для синтезу первинної мРНК з подальшим «дозріванням» у вигляді посттранскрипційного 5-КЕП-ування і «пришивкою» до «кепованої» РНК поліаденового «хвоста».

Тепер отримуємо пул необхідних мРНК, що кодують потрібний білковий аналог поліпептидних антибіотиків. Слід зазначити, що нові сконструйовані разом із ШІ аналоги можуть бути ефективнішими від «оригіналів», менш токсичними, а найважливіше – «керованими» із заздалегідь заданими параметрами фармакокінетики і фармакодинаміки. Крім цього, ми можемо керувати і довжиною самої мРНК, спочатку задаючи її довжину не більше ніж 15 kb, хоча для поліпептидів вони зазвичай суттєво нижчі, не перевищуючи 4–5 kb.

На третьому етапі слід ввести готовий пул мРНК, що кодує сконструйований білковий аналог поліпептидного антибіотика, у готовий ліпосомний вектор і отримуємо ефективну «молекулярну машину» для тимчасової генної модифікації пацієнта.

Коротко запропонований спосіб можна описати так. Це спосіб синтезу біологічними організмами невластивих для них протеїнів шляхом введення в їх організм зовнішньої генетичної інформації у вигляді мРНК, в яких закодовані ці протеїни. Спосіб вирізняється тим, що в біологічний об'єкт парентерально або інгаляційно в ліпосомній оболонці у вигляді нановезикул, які містять закодовану генетичну інформацію для внутрішньоклітинної трансляції синтезу антимікробних молекул з класу протеїнів, у тому числі з групи поліпептидів, які після внутрішньоклітинного синтезу та модифікації надалі можуть накопичуватися в клітинах і тканинах модифікованого організму, забезпечуючи антибактерійні ефекти.

Таким чином, використовуючи запропонований метод, отримуємо не тільки спосіб тимчасової генної модифікації людини задля нової системи антимікробного захисту, але й універсальний інструмент для створення в організмі людини нових властивостей (метаболічних, функціональних, структурних). Найпростішим використанням такого інструменту буде замісна терапія при недостатності білок-синтезувальних функцій людини, що раніше, ще у 70-х роках минулого століття, застосовувалося за допомогою бактеріофагової векторної терапії [24], а також при використанні людини для синтезу певних білків, навіть не характерних для нашого організму, з подальшим виділенням цих білків.

По суті, цей інструмент можна порівняти із системою генного редагування CRISPR-Cas9, спрямовану не на постійну, а тимчасову генну модифікацію людини, що уможливило багаторазове набуття нових властивостей організму з наступною, у разі потреби, корекцією.

Цей інструмент генної корекції ми вже сьогодні можемо успішно використовувати не лише в медицині, але й у промисловому виробництві тварин, не використовуючи вже створені генмодифіковані організми. У цій сфері нам не доведеться використовувати величезну

кількість фармакопейних антибактерійних препаратів. Таким чином, сфера застосування зазначеного універсального інструменту генної тимчасової корекції дуже широка й доволі доступна.

Фактично у вже підготовлений та апробований ліпосомний вектор ми можемо поміщати будь-яку мРНК з розмірами до 15 тис. нуклеотидів, чого достатньо для синтезу більшості природних і новосконструйованих білків людини і тварин. У цьому випадку маємо можливість забезпечувати людину і тварин білками, які володітимуть необхідними функціями та властивостями – ферментів, гормонів, інтерлейкінів, антимікробних поліпептидів і, навіть, структурних білків.

Але не слід забувати і про те, що більшість наших білків є продуктом посттрансляційної модифікації первинних поліпептидів, закодованих в мРНК. Тому просто копіювати первинну мРНК, що забезпечує синтез первинного поліпептиду, буде помилковим. Необхідно конструювати кінцевий білок, а отже, і його мРНК таким чином, щоб отримати повноцінний поліпептид з уже заданими властивостями, який або не потребує посттрансляційної модифікації, або така модифікація може бути забезпечена природними клітинними ферментами після синтезу первинного поліпептиду. Такі процеси можна конструювати вже сьогодні за допомогою ШІ.

Як і в разі застосування вже існуючих антибіотиків та нерідко їх комбінацій, за тяжкого ступеня хвороби або необхідності подолати антибіотикорезистентність збудників, ми можемо розробити, виробити та накопичити ліпосомні вектори з включеними до них мРНК, які кодують необхідні антибактерійні препарати. У цій ситуації ми незабаром зможемо перетворити такі ліпосомні вектори на офіційні фармакопейні препарати, розробивши для цього новий тип лікарських засобів. Також стає очевидним, що зазначений спосіб тимчасової генетичної модифікації людини забезпечує новий, доступний та індивідуальний тип антибактерійних засобів нового покоління, що кардинально відрізняється від вже існуючих антибіотиків. При конструюванні таких поліпептидів можна задавати механізм дії, спектр антимікробної активності, необхідну нам фармакокінетику та фармакодинаміку, а також сумісність з іншими лікарськими засобами.

Ми дуже близькі до можливості суттєво розширити практичний перелік поліпептидних антибіотиків, перейшовши від їх виробництва на розробку мРНК, в яких закодована інформація для синтезу поліпептидних і білкових антимікробних субстанцій із заданими властивостями.

Дуже важливим моментом такого інструменту генної модифікації є те, що модифікуюча мРНК в ліпосомному векторі може вводитися як підшкірно, внутрішньом'язово,

внутрішньовенно, так і інгаляційно, що спрощує практичне застосування цієї методики.

Отже, ми стаємо очевидцями того, що в наших руках вже є універсальні механізми генної корекції людини не тільки на етапі ембріонального, але постембріонального розвитку, надаючи їй нові властивості за допомогою тимчасової генної корекції, яка згодом стане одним із широко застосовуваних методів безпечної генної терапії.

Ми вже давно перейшли межу «повернення» при використанні нових і новітніх біотехнологій. Особливо це очевидно у сфері їхнього застосування при генній модифікації біологічних організмів, у тому числі тварин, а сьогодні – й людини. Ці біотехнології дуже глибоко увійшли до більшості сфер нашого життя, і без них ми вже не можемо обходитися. Ми кардинально змінили цей світ, намагаючись перебудувати його під себе, але такий науково-технічний прогрес поставив наше існування під серйозну загрозу. Ми створили фактично нові форми життя як біологічної, так і неорганічної. Прикладами можуть бути створені американськими дослідниками «штучні» бактерії, до складу яких входять нетипові амінокислоти. Тож це вже нова форма біологічного життя, хоч і скопійована з природних бактерій. Інша створена людиною, але неорганічна форма життя – це «кремнієва» форма у вигляді комп'ютерних глобальних систем разом із ШІ. Вже сьогодні вони стають менш залежними від нас і незабаром зможуть вже розвиватися самостійно, а ми втрачаємо контроль над ними і стаємо дедалі залежнішими від них.

Вихід один – ми повинні утворити або симбіонтні комплекси з цими «новими» формами життя або піти шляхом власної прискореної еволюції, яка можлива тільки у разі швидкої, гнучкої та ефективної генної модифікації людини, а не природного відбору, що триває десятки і сотні тисяч років. Наш геном дає для цього широкі можливості, адже майже з 30 тис. генів у кожній людині більше 40 % не є власне нашими генами. Вони чужорідні, і саме їх ми можемо модифікувати, не обтяжуючи наш генетичний апарат. Так, ми змінимося і вже не будемо тим початковим біологічним видом «*Homo sapiens*», але ми збережемо всі його позитивні властивості й набудемо нових. Ми змушені йти цим шляхом, інакше саме наше існування як біологічного виду, навіть у не дуже віддаленому майбутньому, буде із сумнівною перспективою.

Наші законодавці ще у 2020 р., спираючись на необхідність гармонізації вітчизняної законодавчої бази з нормативно-правовою базою Євросоюзу, внесли зміни до Закону України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі». Так, у Розділ II «Правова охорона винаходів (корисних моделей)», Ст. 6. «Умови надання

правової охорони», ч. 3. Правова охорона, згідно з цим Законом, не поширюється на такі об'єкти [25]:

- хірургічні чи терапевтичні способи лікування людини або тварини, способи діагностики організму людини або тварини. Дія цього положення не поширюється на продукти (речовини або композиції), що застосовуються в діагностиці або лікуванні;
- процеси клонування людини;
- процеси змінювання через зародкову лінію генетичної ідентичності людей;
- використання людських ембріонів для промислових або комерційних цілей;
- процеси змінювання генетичної ідентичності тварин, які можуть спричинити їх страждання без будь-якої істотної медичної користі для людей або тварин, а також тварин, виведених внаслідок такого процесу;
- людський організм на різних стадіях його формування та розвитку, а також просте виявлення одного з його елементів, зокрема послідовності або частини послідовності гена. Дія цього положення не впливає на надання правової охорони винаходу, об'єктом якого є елементи людського організму поза організмом або одержані в інший спосіб, із застосуванням технічного процесу, включаючи послідовність чи часткову послідовність гена, якщо навіть структура цього елемента ідентична структурі природного елемента;
- продукт або процес, який стосується рослини чи тварини, використання якого обмежується певним сортом рослин чи певною породою тварин;
- продукт або процес, який стосується природного біологічного матеріалу, не відокремленого від свого при-

родного середовища, або що не є продуктом технічного процесу.

Крім цього, «Укрпатент» у 2025 р. (Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» – УКРНОІВІ) дав докладні роз'яснення до цього Закону в Методичних рекомендаціях «Щодо проведення експертизи заявок на винаходи та корисні моделі», а саме у Додаток і корисні моделі «Про виключення з правової охорони, як винаходів (корисних моделей), способів лікування та діагностики» [26].

Спираючись на ці офіційні документи, можна з упевненістю сказати, що сьогодні в Україні практично неможливо захистити свої інтелектуальні права в галузі клінічної наукової та практичної медицини.

Кілька десятиліть тому один із письменників-фантастів Курт Воннегут у романі «Колиска для кішки» (опублікований у 1963 р. в США) писав: «Над чим би вчені не працювали, у них однаково виходить зброя» [27]. Сьогодні це цілком очевидно і ми ще раз у цьому переконалися на широкому застосуванні ШІ в активних бойових діях у сучасній війні. На жаль, описаний і вже повсюдно апробований спосіб тимчасової генної модифікації людини може стати універсальним інструментом для створення біологічних озброєнь з відстроєною в часі дією [28–30]. Тому необхідно докласти всіх зусиль для використання цього інструменту суто в мирних цілях.

Тож біотехнології генної модифікації вже стали невід'ємною частиною нашого життя. Не виключено, що саме вони стануть одним із технічних засобів нашої людської біологічної еволюції.

Література

1. United Nations United Nations General Assembly. (2024). *Political declaration of the high-level meeting on antimicrobial resistance*. United Nations. UN document
2. Acosta, A., Tirkaso, W., Nicolli, F., Van Boeckel, T. P., Cinardi, G., & Song, J. (2025). The future of antibiotic use in livestock. *Nature Communications*, 16, Article 2469. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56825-7>
3. Романів, В. М., & Стравський, Я. С. (2024). Вплив антибіотиків у продукції тваринництва на організм людини та розвиток антибіотикорезистентності. *Перспективи та інновації науки*, 11(45), 2024–2031. Journal page
4. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337(6096), 816–821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
5. Gao, H., Gao, S., Kan, G., Valentovich, L. N., & An, Y. (2025). Research progress of base editing and prime editing tools based on the CRISPR/Cas system. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, 36, Article 102771. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102771>
6. Levin, B. R., & Bull, J. J. (2004). Population and evolutionary dynamics of phage therapy. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 166–173. <https://doi.org/10.1038/nrmicro822>
7. Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162–173. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>
8. Rohde, C., Resch, G., Pirnay, J. P., Blasdel, B. G., Debarbieux, L., Gelman, D., Górski, A., Hazan, R., Huys, I., Kakabadze, E., Łobocka, M., Maestri, A., Magno de Freitas Almeida, A., Makalatia, K., Malik, D. J., Mašláňová, I., Merabishvili, M., Pantucek, R., Rose, T., Štveráková, D., Van Raemdonck, H., Verbeken, G., & Chanishvili, N. (2018). Expert opinion on three phage therapy related topics: Bacterial phage resistance, phage training and prophages in bacterial production strains. *Viruses*, 10(4), 178. <https://doi.org/10.3390/v10040178>
9. Torres-Barceló, C. (2018). Phage therapy faces evolutionary challenges. *Viruses*, 10(6), 323. <https://doi.org/10.3390/v10060323>
10. Onsea, J., Wagemans, J., Pirnay, J. P., Di Luca, M., Gonzalez-Moreno, M., Lavigne, R., Trampuz, A., Moriarty, T. F., & Metsemakers,

W.-J. (2020). Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: Where do we stand? *European Cells and Materials*, 39, 193–210. <https://doi.org/10.22203/eCM.v039a13>

11. Возіанова, Ж. І. (2001–2003). *Інфекційні і паразитарні хвороби* (Тт. 1–3). Київ: «Здоров'я».

12. Regalado, A. (2019). China's CRISPR babies: Read exclusive excerpts from the unseen original research. *MIT Technology Review*. MIT Technology Review article

13. Горяев, А. А., Савкина, М. В., Обухов, Ю. И., Меркулов, В. А., & Олефир, Ю. В. (2019). ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*, 19(2), 72–80. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>

14. CureVac & GlaxoSmithKline. (2024). *RNA vaccine against SARS-CoV-2 variants* (U.S. Patent No. 11,872,280 B2). U.S. Patent and Trademark Office.

15. Бажутин, Н. Б., Золин, В. В., Колокольцов, А. А., & Таргонский, С. Н. (2007). Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике. *Новости медицины и фармации*, 2(206). Article archive

16. Biswal, M. R., Roy, S., & Singh, J. K. (2024). Comparative analysis of lipid nanoparticles in Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines: Insights from molecular dynamics simulations. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.10.04.616619>

17. Wilson, B., & Geetha, K. M. (2022). Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 103553. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103553>

18. Zhang, L., More, K. R., Ojha, A., Jackson, C. B., Quinlan, B. D., Li, H., He, W., Farzan, M., Pardi, N., & Choe, H. (2023). Effect of mRNA-LNP components of two globally marketed COVID-19 vaccines on efficacy and stability. *npj Vaccines*, 8, 156. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00751-6>

19. Albertsen, C. H., Kulkarni, J. A., Witzigmann, D., Lind, M., Petersson, K., & Simonsen, J. B. (2022). The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy. *Advanced*

Drug Delivery Reviews, 188, 114416. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114416>

20. Park, J. W., Lagniton, P. N. P., Liu, Y., & Xu, R. H. (2021). mRNA vaccines for COVID-19: What, why and how. *International Journal of Biological Sciences*, 17(6), 1446–1460. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>

21. Kis, Z., Kontoravdi, C., Dey, A. K., Shattock, R., & Shah, N. (2020). Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response. *Journal of Advanced Manufacturing and Processing*, 2(3), e10060. <https://doi.org/10.1002/amp2.10060>

22. Le, T., Sun, C., Chang, J., Zhang, G., & Yin, X. (2022). mRNA vaccine development for emerging animal and zoonotic diseases. *Viruses*, 14(2), 401. <https://doi.org/10.3390/v14020401>

23. Tenchov, R., Bird, R., Curtze, A. E., & Zhou, Q. (2021). Lipid nanoparticles—From liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement. *ACS Nano*, 15(11), 16982–17015. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>

24. Merrill, C. R., Geier, M. R., & Petricciani, J. C. (1971). Bacterial virus gene expression in human cells. *Nature*, 233, 398–400. <https://doi.org/10.1038/233398a0>

25. Верховна Рада України. (1993). Закон України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» № 3687-XII. Законодавство України

26. Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій. (2025). *Методичні рекомендації щодо проведення експертизи заявок на винаходи і корисні моделі*. Official document

27. Вонне'ут, К. (2022). *Колиска для кішки*. BookChef.

28. Chamber, J., Buchman, A., & Akbari, O. S. (2016). Cheating evolution: Engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Reviews Genetics*, 17(3), 146–159. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34>

29. Gisselsson, D. (2022). Next-generation biowarfare: Small in scale, sensational in nature? *Health Security*, 20(2), 182–186. <https://doi.org/10.1089/hs.2021.0147>

30. Dominik, J. (2023). Future bioterror and biowarfare threats for NATO's armed forces until 2030. *Journal of Advanced Military Studies*, 14(1), 118–143. <https://doi.org/10.21140/mcu.20231401007>

Antibiotic therapy as a product of modern biotechnology: the concept of endogenous synthesis of antimicrobial polypeptides

Anatoliy Bondarenko

Kyiv Rih National University

SUMMARY. The rapid spread of antimicrobial resistance represents one of the greatest challenges to modern medicine and global healthcare systems. Despite the intensive development of pharmaceutical technologies, most newly developed antibacterial agents remain derivatives or modifications of existing antibiotic classes, to which microorganisms gradually acquire resistance. This article considers the concept of temporary human genetic modification as a potential strategy for the

development of novel antimicrobial technologies. The proposed approach is based on the use of mRNA vectors and lipid nanoparticles for intracellular synthesis of antimicrobial polypeptides directly within the human body. Current advances in mRNA technologies, lipid delivery systems, gene therapy, synthetic biology, and artificial intelligence-assisted design of programmable antibacterial proteins are analyzed. Particular attention is paid to the potential advantages, bioethical issues, biosafety risks, and regulatory challenges associated with such technologies. The proposed concept is considered a promising interdisciplinary platform for future antimicrobial therapy.

Keywords: antimicrobial resistance; mRNA; gene therapy; lipid nanoparticles; antimicrobial polypeptides; synthetic biology; artificial intelligence; bacteriophages.

Відомості про автора:

Анатолій Бондаренко – д. мед. наук, завідувач кафедри екології «Криворізького національного університету»; консультант лікар-інфекціоніст «Криворізької міської клінічної лікарні № 2»; e-mail: kryobon@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-6819>

Information about the author:

Anatoliy Bondarenko – DSc (Medicine), Head of the Department of Ecology of Kryvy Rih National University, Ukraine; consulting infectious disease specialist of Kryvy Rih City Clinical Hospital No. 2; e-mail: kryobon@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-6819>

Конфлікт інтересів / Conflict of interest. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів. *The author has no conflict of interest to declare.*

Інформація про фінансування / Funding statement.

Дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування. *The review received no external funding.*

Внесок автора / Author's contribution. Концепція та дизайн роботи, пошук і аналіз літератури, написання тексту, редагування, остаточне затвердження публікації. *Concept and design, literature search and analysis, writing, editing, final approval.*

Заява щодо використання ШІ / AI usage statement.

У підготовці рукопису ШІ не використовувався; зміст і наукові судження є винятково авторськими. *No AI was used in the preparation of the manuscript; all content and scientific judgments are solely the author's.*

Надійшла до редакції / Received for editorial office on 26.04.2026.

Прийнята після рецензування / Accepted after review on 28.06.2026.

Подана до друку / Submitted for printing on 11.09.2026.