

Нанофабрика в клетке

Микробное сообщество уже давно находится под прицелом человечества. Процесс познания миниатюрных и вездесущих микроорганизмов богат на открытия: антибиотики и пробиотики, биоселективные датчики, биополимеры, деструкторы. Какие же из современных ноу-хау созданы в нашей стране и реализуются отечественными учеными на практике?

НЕВИДИМЫЙ РЕСУРС

Сегодня достоверно доказано: микроскопические споры бактерий выживают в океанических водах на глубине свыше 3 тыс. метров, в Антарктике, где температура редко поднимается выше нуля. За 4 миллиарда лет существования на Земле микроорганизмы настолько адаптировались к условиям окружающей среды, что способны обитать при экстремально высоких и низких температурах и давлении, повышенных концентрациях солей, кислотности, в темноте, открытом космосе и в организме человека. Известных и описанных видов микроорганизмов насчитывается до 40 тыс. с потенциалом до 400 тыс., и свойства их чрезвычайно разнообразны, а порой и уникальны. Так, американские иммунологи обнаружили в организме человека первичную иммунную систему, которую формируют особые формы плесневых грибов. Они реагируют на состояние среды организма, которая зависит от наших эмоций. Страх, ненависть, злоба, уныние вызывают патологическое перерождение грибов, что приводит к таким болезням, как туберкулез и рак. Но микроорганизмы таят в себе и скрытые блага для человечества. Известный факт, что пенициллин – лекарство, которое спасло миллионы жизней, был выделен из плесени.

Организм человека находится в постоянном взаимодействии с окружающей средой. Но из огромного числа микробов, непрерывно попадающих в пищеварительный тракт человека, только определенные виды нашли в нем благоприятные для себя условия. В процессе длительной эволюции они закрепились в кишечнике и образовали его постоянную флору, выполняющую важные для организма физиологические функции. Микробам, населяющим желудок, легкие,

кишечник, здоровый человек, как правило, пристального внимания не уделяет. Да, микроорганизмы нельзя увидеть невооруженным глазом, но их роль в организме человека трудно переоценить. Каждый участок тела представляет особую экологическую нишу, в которой формируется характерная микрофлора. Специалистами подсчитано, что общая масса только кишечной микрофлоры составляет около трех килограммов.

В целом микробные сообщества представляют собой уникальную модель для изучения биологического взаимодействия и эволюции жизни, что может быть использовано не только для более глубокого познания нормальной и патогенной микрофлоры организма человека, но и для мониторинга и предсказания изменений окружающей среды. И, наконец, естественное разнообразие микроорганизмов – неисчерпаемый источник ценных объектов для биотехнологии, которая была названа стратегическим направлением еще в середине 1980-х годов.

БАКТЕРИИ — АЛЬТЕРНАТИВА ХИМИЗАЦИИ

Со временем биотехнология приобрела «цвета»: специалисты поделили ее на «белую», «красную», «зеленую» и «голубую» (морскую, или водную). «Красная» биотехнология ориентирована на медицину, «зеленая» – на сельское хозяйство, «белая» используется в промышленности. И все же единого определения промышленной биотехнологии пока еще нет, как и общего пути развития данного направления. История становления биотехнологической отрасли в нашей стране своими корнями уходит в 70-е годы прошлого столетия.

– Многоотонная продукция размещенных в Беларуси микробиологических заводов-гигантов, таких как Новополоцкий завод БВК, Мозырский завод кормовых дрожжей, Несвижский и Пинский биохимические заводы, была рассчитана на потребителей огромной страны – СССР, – рассказала директор Института микробиологии НАН Беларуси член-корреспондент, доктор биологических наук Эмилия Коло-



миец. – Кадровый состав предприятий был укомплектован лучшими специалистами-технологами из России, Украины, Беларуси, что способствовало успешному выполнению производственных планов. Но распад Союза внес свои коррективы в развитие промышленной биотехнологии: оборвались наработанные схемы поставок сырья и реализации продукции. Многим заводам не удалось разрешить возникшие проблемы, связанные не только с потерей рынков сбыта и сырьевой базы, но и с низкой платежеспособностью отечественного сельхозпроизводителя, а также необходимостью технического перевооружения, и они были перепрофилированы или закрыты. Такая участь постигла Несвижский биохимический завод и другие.

Инициатором возрождения в Беларуси промышленной биотехнологии, но уже не в крупномасштабном формате, а в виде малотоннажного производства, выступил Институт микробиологии НАН Беларуси. Первая государственная программа в сфере биотехнологии увидела свет примерно десятилетие назад. В процессе ее реализации были разработаны и зарегистрированы первые микробиологические препараты для защиты растений, которые создали серьезную конкуренцию импорту зарубежных аналогов.

Использование микробных препаратов в наше время выходит в мире на первый план, поскольку позволяет решить проблему экологизации сельского хозяйства. Известно, например, что плодовые деревья в Европе проходят обработку пестицидами свыше 40 раз за сезон. Около 20 обработок химическими препаратами включает и процесс выращивания овощей в теплицах. А альтернатива рядом – шире применять для борьбы с патогенами и вредителями биологические средства.

«МИКРОБНАЯ ЭКОНОМИКА»

Змилия Коломиец считает, что с вводом в действие в 2010 году в Институте микробиологии Биотехнологического центра по отработке новых технологий и опытно-промышленному производству биопрепаратов различного назначения ученые получили возможность довести разработанные технологии до создания конкурентоспособных товарных форм биопрепаратов. Удалось наработать опытные

партии новых видов биотехнологической продукции и апробировать их на практике. Впрочем, и с реализацией произведенных микробных удобрений, биопестицидов, биоконсервантов, кормовых добавок дела у исследователей, по нынешним временам, тоже идут неплохо.

Каждая лаборатория института имеет свою специализацию, но для достижения конечной цели используются общие подходы – поиск активного штамма-продуцента, разработка технологии его культивирования, создание товарной формы биопрепара-



Председатель Президиума НАН Беларуси Михаил Мясникович на открытии Биотехнологического центра Института микробиологии НАН Беларуси. Январь 2010 года



та, за которыми следуют его государственная регистрация, освоение выпуска, научное сопровождение производства и работа с потребителем. Важнейшим звеном в этой схеме является получение продукции высокого качества, которое гарантированно обеспечивает непосредственно разработчик.

В качестве примера взаимовыгодного делового альянса ученых и потребителей микробной продукции можно привести сотрудничество с УП «Минский парниково-тепличный комбинат». Знакомство ученых и производителей на одной из выставок завершилось долгосрочным договором на поставку биопестицида «Фитопротектин», предназначенного для защиты овощных культур от болезней. Вот уже в течение двух лет сотрудники лаборатории биотехнологии соединений нуклеиновой природы каждый месяц нарабатывают для комбината свыше 300 л этого препарата. В текущем году планируется увеличение объема поставок биопестицида.

Впрочем, и другие партнеры, сотрудничество с которыми начиналось с поставок

небольших объемов препарата, сегодня уже заказывают тонны. Успешный опыт применения биопрепаратов в передовых хозяйствах Беларуси служит своеобразной рекламой и способствует дальнейшему продвижению их на рынок. Характерно, что микробиологические ноу-хау вызывают интерес не только у отечественных потребителей, но и у россиян. Белорусским ученым есть что предложить: они имеют в своем арсенале широкий спектр продукции – от средств защиты растений, микробных удобрений, биоконсервантов, кормовых добавок до пробиотиков, препаратов для природоохранных технологий и др.

Однако в целом отечественный рынок биологических препаратов еще находится в процессе формирования.

– На данном этапе микробиологическое производство в нашей стране, наверное, должно быть не столько крупномасштабным, – считает Эмилия Коломиец, – сколько управляемым, где четко отслеживается весь путь от выпуска до применения препарата, тщательно соблюдаются технологические условия. Последнее особенно важно, ведь мы имеем дело с живыми культурами. Это не механический процесс применения химикатов, где главное развести состав в правильной пропорции и грамотно внести. В варианте использования микробных препаратов необходимо учитывать климатические условия, и совсем не исключено, что придется повторить обработку, чтобы достичь наилучшего результата. Например, наш препарат «Бацитурин» при правильном применении эффективно подавляет развитие вредителей овощных культур и картофеля и при этом характеризуется безвредностью в отношении полезных насекомых и выраженным последствием на популяцию колорадского жука, то есть обеспечивает снижение численности вредителя в следующем поколении. После химических же обработок мы наблюдаем совершенно противоположную картину: появляются устойчивые расы вредителей



Ферментационный зал для культивации микроорганизмов в Биотехнологическом центре Института микробиологии НАН Беларуси

и негативный эффект усиливается, что соответственно влечет за собой применение из года в год все более мощных и дорогостоящих препаратов.

Много споров вызывает и форма выпуска микробных препаратов. Возьмем, например, пробиотики, представляющие собой штаммы бифидобактерий, которые наряду с другими направлениями активно используются и в сельском хозяйстве. Известная фирма «Христиан Хансен» изготавливает большой спектр пробиотиков, в основном это сухие препараты. Не думаю, что мы сегодня можем конкурировать с такими серьезными экспортерами, поэтому, чтобы обеспечить в своей стране импортозамещение, представляется целесообразным делать ставку на жидкие препараты, которые становятся рентабельными за счет ликвидации процесса сушки: тем самым можно сэкономить до 30 % энергетических ресурсов. Вот, например, разработанный в институте биопрепарат для консервирования растительного сырья «Лаксил». Его конкурентоспособность обеспечивается высокой эффективностью и привлекательной ценой (на порядок ниже, чем у импортных аналогов). Препарат присутствует на рынке Беларуси уже четыре года, и эксперты Минсельхозпрода отмечают эффективность использования «Лаксила» в практике сельского хозяйства. В 2009 году было произведено и реализовано отечественным сельхозпроизводителям около 270 т этого пробиотика.

Кстати, в связи с растущим спросом на микробные препараты в нашей стране возникает необходимость обновления и расширения действующих микробиологических производств. В настоящее время рассматриваются возможности масштабирования разработок института на РУП «Энзим», при условии его переноса из городской черты.

ДОРОГУ БИОСЕНСОРУ

Фармацевтическая промышленность рассматривает микробное разнообразие как весьма значимый источник для создания новых лекарственных средств. Этот факт отметил заведующий лабораторией ферментов Института микробиологии НАН Беларуси академик Анатолий Лобанок.

– По прогнозам, вклад микроорганизмов в развитие фармацевтики будет только возрастать. Здравоохранение получит

новые эффективные противоопухолевые и противовирусные средства, нейротропные препараты, антибиотики и вакцины нового поколения, диагностикумы. Уже сегодня производство около 50 % лекарственных, профилактических и диагностических препаратов основано на микробиологическом синтезе. В целом микробная клетка является своего рода биофабрикой, синтезирующей огромное число макромолекул, различных соединений, обладающих биологической активностью и перспективных для использования в медицине, ветеринарии, промышленности и сельском хозяйстве. Сегодня с помощью микроорганизмов можно получать более 200 ценных продуктов, таких как антибиотики, аминокислоты, белки, витамины, гербициды, инсектициды, липиды, нуклеиновые кислоты, олиго- и полисахариды, противоопухолевые агенты, ферменты и так далее.

Ферменты – важные микробные метаболиты – незаменимы в современных технологических процессах в текстильной, химической, пищевой и других отраслях промышленности. Основные направления использования ферментов в медицине – диагностика и терапия. В лаборатории ферментов нашего института разрабатываются технологии получения и применения практически значимых для Беларуси ферментных препаратов – глюкозоизомеразы, глюкозооксидазы, бета-галактозидазы, каталазы, хитиназы.

В последнее десятилетие возникли новые контакты, на первый взгляд, между очень далекими областями: электроникой и биохимией. Их взаимное проникновение друг в друга создало новую сферу интересов науки – биоэлектронику. Первым шагом в этой области было создание новых устройств для анализа и переработки информации, получивших название биосенсоров. Это новое поколение аналитических устройств, которые используют биологические материалы для «узнавания» определенных молекул и выдают информацию об их присутствии в виде электрического сигнала. Большинство биосенсоров ориентированы на анализ биологических жидкостей, например, крови, где находятся тысячи биологических соединений. Их задача – быстро и эффективно определить концентрацию нужного соединения, той же глюкозы. Для людей, страдающих диабетом, это жизненно важ-

ный клинический анализ. На основе глюкозооксидазы, производимой в лаборатории ферментов института, в УП «Минский НИИ радиоматериалов» ежегодно выпускается более 200 тыс. штук отечественных биосенсоров «Глюкосен» для определения глюкозы в крови больных сахарным диабетом.

СОВМЕСТНЫЕ ПРОЕКТЫ

Совместная научно-исследовательская работа помогает ученым более эффективно и разнопланово применить свои знания на практике. Проект по созданию биосовместимых медицинских имплантатов объединил усилия ученых Физико-технического института и Института микробиологии НАН Беларуси. Проблему биосовместимости титановых имплантатов исследователи пытаются решить путем покрытия их биопленкой из пробиотических микроорганизмов.

В лаборатории биотехнологии соединений нуклеиновой природы Института микробиологии занимаются созданием лекарственных субстанций на основе компонентов нуклеиновых кислот, необходимых для разработки противоопухолевых препаратов. Эта работа ведется совместно с Институтом био-

органической химии. Как известно, синтез химических соединений очень трудоемкий и дорогостоящий процесс, а микробные ферменты способны осуществлять синтез более быстрым и экономичным путем. Соединение химических и ферментативных технологий позволило создать несколько медицинских препаратов, в том числе «Лейкладин» и «Флударабел», за разработку которых коллектив авторов удостоен Государственной премии Республики Беларусь.

Большие перспективы для развития актуальных направлений микробиологии и биотехнологии открывает международное сотрудничество в рамках межгосударственной целевой программы (МЦП) ЕврАзЭС «Инновационные биотехнологии». Инициатором этой программы выступил

Новополоцкий завод БВК выпускает кормовой микробиологический белок



Президент Республики Беларусь, главным разработчиком является Институт микробиологии НАН Беларуси. В нашей стране МЦП ЕврАзЭС «Инновационные биотехнологии» уже получила одобрение правительства, в других государствах-участниках согласование пока еще продолжается.

По словам директора Института микробиологии, в данный международный проект включены четыре ключевых направления, значимых для всех стран-участников. В числе приоритетов – производство топливного бутанола, создание ферментных препаратов, заквасок для пищевой промышленности, препаратов, повышающих сохранность картофеля. Очевидно, что объединение усилий в рамках международного проекта позволит совершить определенный прорыв в микробных биотехнологиях.

ОТ ФАНТАСТИКИ К РЕАЛЬНОСТИ

По некоторым оценкам, микробы составляют 60 % земной биомассы, однако идентифицировано менее 1 % микробных видов. Так что можно сказать, исследователи еще только прикоснулись к сфере необъятного микробного разнообразия. Эту точку зрения разделяет академик Анатолий Лобанок:

– Если принять во внимание бесконечное разнообразие почвенных, водных и морских сред обитания, то виден огромный потенциал продукции вторичных метаболитов микроорганизмов и возможности их использования для получения новых химических продуктов в различных отраслях экономики. Очевидной становится также важность коллекций микроорганизмов для сохранения микробного генетического ресурса, а также глобально скоординированной информации с целью предупреждения потери уникальных штаммов. Как потенциальный ресурс сохранения микробного разнообразия такие коллекции представляют большой интерес для фармацевтической и биотехнологической промышленности, развития естественных наук, исследовательской базы и являются экономической и стратегической ценностью.

Что касается видения будущего промышленной биотехнологии, то оно базируется на довольно обоснованном предположении, что практически все, начиная от лекарственных соединений и топлива и за-



В лаборатории
РУП «Гроднен-
ский завод
медпрепаратов»

канчивая тканями для одежды, может быть получено с помощью растений и микроорганизмов. Революция в этой области возможна лишь при получении новых знаний о функционировании живой клетки, которые стимулируют развитие таких направлений в биологии, как геномика, протеомика и биоинформатика. Современные методы биотехнологии позволяют направленно изменять микроорганизмы и манипулировать ими, а ведь еще несколько лет назад это было предметом научной фантастики.

Только за последние десятилетия процесс активного развития микробиологии как науки обозначил принципиально новые перспективы в развитии биотехнологии, расширились границы применения биотехнологических процессов в производстве. Инновационные биотехнологии сегодня – это эффективные пути решения энергетических, экологических и продовольственных проблем.

Антибиотики, полимеры, аминокислоты, ферменты – современный мир сложно представить без этих продуктов различных химических соединений, полученных с неизменным участием микроорганизмов. Создание рациональных лекарств и новых антимикробных препаратов, решение проблем лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов, конструирование эффективных бактериальных штаммов для биовосстановления, протеиновых биомаркеров для диагностики заболеваний, вызванных бактериями, разработка новых биопродуктов и интенсификация биосинтеза уже известных – такой многогранный комплекс исследовательских задач требует от ученых не только огромного напряжения творческой энергии и терпения. Осуществлять системный анализ клеточных процессов, рассматривать и контролировать микроорганизмы как «клеточные фабрики» возможно лишь на прочном фундаменте серьезного материального обеспечения.

Новый импульс развитию микробных технологий в нашей стране придало открытие Биотехнологического центра. Современное опытно-промышленное биотехнологическое производство обеспечит возможность реализации оригинальных технологий, культивирования микроорганизмов-продуцентов, разработки конкурентоспособных товарных форм биопрепаратов различного назначения. От-

крывая центр, председатель Президиума НАН Беларуси Михаил Мясникович озвучил конкретные направления развития микробных биотехнологий в нашей стране, сделав акцент на практическом применении научных достижений. Среди наиболее актуальных разработок ученых – биоконсерванты для силосования растительного сырья, биологические удобрения, биопестициды, пробиотики и другие препараты.

Кроме того, в рамках госпрограммы «Инновационные биотехнологии» в стране планируется создать новый завод бактериальных концентратов для молочной промышленности, предприятия по выпуску кормовых аминокислот и производству кормового трепела, селекционный центр молочного скотоводства. Будут модернизированы производства Витебской биофабрики, УП «Диалек», РУП «Белмедпрепараты», Института мясо-молочной промышленности, Института экспериментальной ветеринарии имени С.Н. Вышелесского НАН Беларуси, ООО «Биоком».

Но помимо производственных мощностей совершенствовать необходимо и сами технологии. Современные биотехнологические подходы базируются на использовании высокоактивных генно-инженерных штаммов микроорганизмов-суперпродуцентов биологически активных соединений, а также новых методик получения наноструктурированных препаратов. На их основе созданы противоопухолевые лекарственные препараты нового поколения – фармакологически важные наноструктурированные белки, нуклеиновые кислоты и их компоненты, применение которых позволяет обеспечить отсутствие побочного воздействия на окружающие ткани и клетки, в десятки раз снизить дозировку действующих веществ и, соответственно, стоимость лечения.

Вполне возможно, что новая ступень развития микробиологической науки связана с активным привлечением математики. Да, именно такую идею вынашивают ученые Института микробиологии. Новое современное оборудование Биотехнологического центра обеспечивает возможность автоматизации ферментационных процессов. В результате ранее проведенных исследований по изучению условий глубинного культивирования микроорганизмов различных таксономических групп

накоплен большой экспериментальный материал, обработка которого математическими методами позволит прогнозировать реакцию культуры на изменение того или иного фактора окружающей среды и сделать процесс полностью управляемым. В настоящее время ведутся переговоры по сотрудничеству в области математического моделирования с сотрудниками Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. Результатом этой инновационной работы могут стать математические модели биосинтеза различных микробных метаболитов, клеток и спор, представляющих большое народно-хозяйственное значение.

Еще одна важная задача на перспективу – разработка стратегии получения

высокотехнологичных товарных форм биопрепаратов на основе иммобилизации клеток. Иммобилизованные препараты лучше защищены от возможных негативных внешних факторов, продлевается срок их действия. Совместными усилиями ученых, работающих в различных областях, будут разработаны наноматериалы

для использования в качестве сорбентов для иммобилизации штаммов-микроорганизмов – объектов биотехнологий.

Сотрудники Института микробиологии НАН Беларуси сегодня солидарны в том, что лишь прикоснулись к необъятной сфере микробного разнообразия, несмотря на то, что им удалось добиться обнадеживающих результатов в получении новых реагентов и ферментов для повышения эффективности промышленных процессов, в производстве лекарственных средств нового поколения, пробиотических веществ, препаратов для обезвреживания токсических отходов и др.

Пристальное внимание к развитию биотехнологии вполне объяснимо: по прогнозам специалистов, в XXI веке биопрепараты будут составлять четверть всей мировой продукции. Пока же человечеству подвластна только малая толика возможного использования микроорганизмов, населяющих нашу планету.

Снежана МИХАЙЛОВСКАЯ ─



Сотрудник
ООО «Биоком»
за наладкой
оборудования
на заводе
по производству
кормовых добавок
для сельского
хозяйства в Гродно