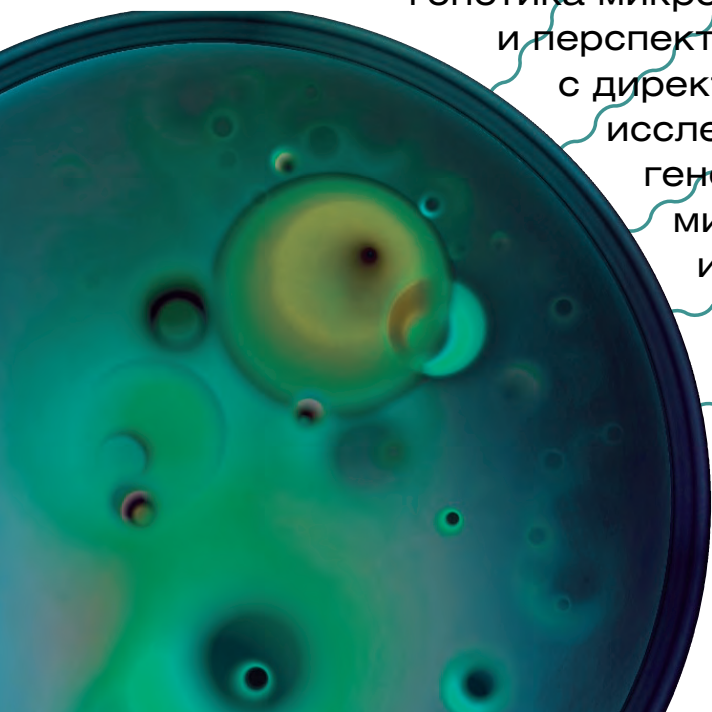
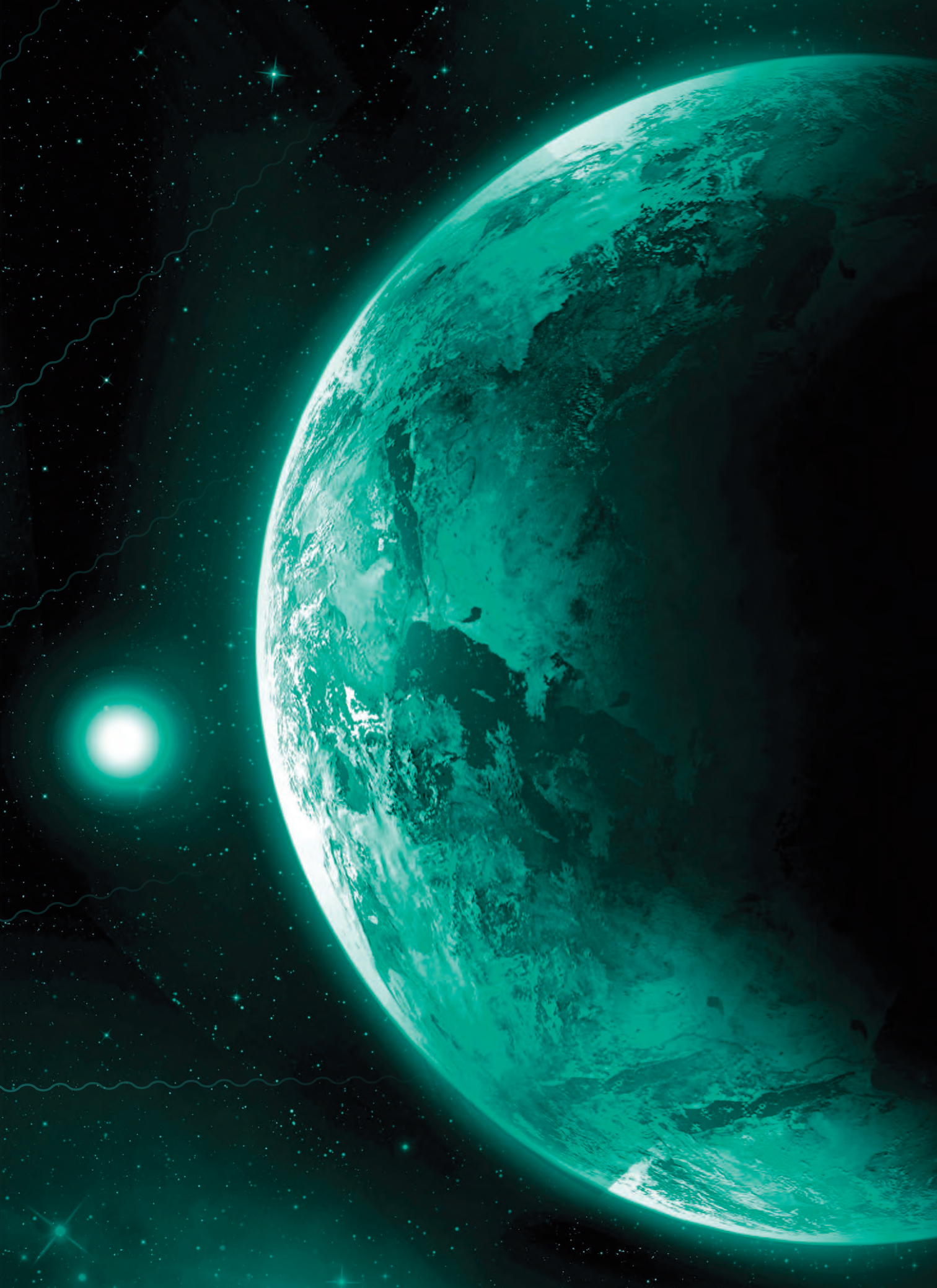


ГЕНЕТИКА МИКРООРГАНИЗМОВ

От генетики МИКРОРОВА к устройству мира

Микроорганизмы — это первые живые обитатели нашей планеты. Они на миллионы лет древнее человека и в миллиарды раз многочисленнее. Полный же подсчет их количества и видового разнообразия до сих пор не завершен. Они умеют приспосабливаться к таким экстремальным условиям, которые для человека губительны. Они могут быть и нашими злейшими врагами, и помощниками. Как «подружиться» с микроорганизмами, использовать их свойства себе во благо — этим вопросом занята наука генетика микроорганизмов. О ее успехах и перспективах — наш разговор с директором Государственного научно-исследовательского института генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика) доктором биологических наук, профессором **Александром Степановичем Яненко**.





— Вашему институту ГосНИИгенетика исполняется 50 лет. Немалый срок.

— Да, в этом году мы отмечаем 50 лет с того момента, как постановлением Совета Министров СССР был образован наш институт. Это довольно интересная история, так как в постановлении было написано: создать «в порядке исключения» такой институт в Москве, учитывая высокую значимость микробного синтеза. То есть уже полвека тому назад наше правительство понимало значение изучения микроорганизмов для использования в разных областях: фармакологии, медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности. Поэтому такая структура была создана на базе отдела Института атомной энергии им. И.В. Курчатова (ИАЭ).

— А почему в порядке исключения?

— Дело в том, что в конце 1940-х гг. были серьезные гонения на генетику, которая в те годы была признана...

— «Продажной девкой империализма»?

— Говорили про нее и такое. Ее считали лженаукой. Это привело к тому, что во многих советских институтах были закрыты генетические исследования. Однако руководители Института атомной энергии (как тогда назывался Курчатковский институт) И.В. Курчатова и его соратник и последователь А.П. Александров хорошо понимали значение генетических исследований. В ИАЭ исследования по воздействию радиации на живые организмы шли еще с конца 1940-х гг. Поэтому в те годы, когда само слово «генетика» находилось под запретом, И.В. Курчатова и А.П. Александрова создали в институте радиобиологический отдел и группу по генетике и селекции микроорганизмов и поручили ее развивать С.И. Алиханяну — выдающемуся генетику. Он также пострадал в то время — был уволен из Московского университета. В стенах Курчатовского института ему удалось собрать вокруг себя группу энтузиастов. Эти люди впоследствии стали очень известными генетиками — в том числе В.В. Суходолец, Н.И. Жданова, В.Н. Крылов, Р.Р. Азизбекян и др. Из нашего института вышли также выдающиеся современные генетики, работающие во многих научных центрах страны и возглавляющие их. Примерно через десять лет, в 1968 г., С.И. Алиханян и «подращенные» им к тому времени специалисты составили костяк нового института, который продолжил генетические исследования, развивал молекулярную биологию микроорганизмов

— Иначе говоря, созданный в порядке исключения институт оказался нужным надолго и всерьез.



Доктор биологических наук А.С. Яненко

— Да. Здесь было подготовлено около 680 кандидатов наук, почти 30 докторов наук. Все они работают в различных институтах страны. Главной задачей изначально был определен микробный синтез аминокислот. Это задача двойного назначения. С одной стороны, аминокислоты необходимы как кормовые, пищевые добавки, а с другой — это компоненты кровезаменителей. Конечно, военные были очень заинтересованы в этой тематике. Поэтому задача решалась энергичными темпами: с одной стороны, разрабатывались аминокислоты для парентерального питания больных, с другой — как биодобавки для кормов. Это определило на многие годы основное направление деятельности института. Фактически С.И. Алиханян и его ученики создали основы производства аминокислот в стране. И уже в 1970-х гг. появилась мощная отечественная индустрия — микробиологическая промышленность, которая выпускала не только незаменимые аминокислоты, но и витамины, ферменты, антибиотики.

— Насколько я знаю, в годы перестройки все это погубило.

— Да. Потом, к сожалению, этой индустрии не стало. Практически вся микробиологическая промышленность канула в Лету, и мы столкнулись с необходимостью завозить эти продукты из-за границы. Лишь несколько лет назад началось возрождение со строительства в Белгородской области комплекса по глубокой переработке зерна и производству аминокислот, в первую очередь лизина.

— Как же удалось вашему институту выжить в самые трудные годы, когда все разваливалось и закрывалось?

— В значительной степени благодаря правильно выбранным приоритетам развития института.

С.И. Алиханян, наш первый директор, сформировал коллектив и дал толчок развитию отрасли. А после него директором стал В.Г. Дебабов. Он сейчас научный руководитель института. На годы его руководства пришлась самая плодотворная, но и самая непростая пора. Благодаря деятельности Владимира Георгиевича институт оказался одним из мировых лидеров в разработке новых генетических технологий. В 1970-е гг. начала активно развиваться генная инженерия, и буквально на следующий год в институте появились работы по этому научному направлению. А еще через два года в институте под руководством В.Г. Дебабова с помощью генной инженерии был создан первый в мире продуцент треонина — незаменимой аминокислоты. Это было событие мирового масштаба, открывшее эру генной инженерии в производстве аминокислот. Кроме того, были инициированы новые работы. В частности, мы активно двинулись в сторону химии и создали уникальные биокатализаторы. Оказалось, что в некоторых случаях вместо традиционных катализаторов (соединений металлов) можно использовать клетки микроорганизмов, которые способны осуществить те же самые реакции, что и катализаторы, только иногда более эффективно и специфично.

— **Да и дешевле.**

— Да, и дешевле. Такого рода проект был реализован впервые в мире в России. Была создана биотехнология получения акрилового мономера — акриламида, которая оказалась настолько эффективной, что в России был построен первый такой серийный завод, а затем по нашей лицензии был возведен большой завод в Германии. Кроме того, именно в эти непростые годы был также создан завод, который, без преувеличения, оказался лучшим в мире по производству акриловых полимеров для очистки питьевой воды.

— **А как он назывался?**

— Вначале он назывался МСП («Москва — Штокхаузен — Пермь»). Дело в том, что он был построен в Перми. Инвесторами были московские власти, а технологию полимеризации давала немецкая компания *Stockhausen*. А катализатор, биокатализатор и технология получения акриламида были наши.

— **Сейчас этот завод уже не существует?**

— Почему? Он не просто продолжает работать, мы еще и распространили эти технологии в Южную Корею и Италию. На сегодня с помощью этого катализатора в мире производится около 100 тыс. т акриламида.

— **Когда-то ваш институт входил в состав Главного управления микробиологической промышленности при Совете Министров СССР.**

— Да, в 1968 г. институт появился в составе Главмикробиопрома. Там было создано около десяти институтов по разным направлениям биотехнологии. Кто-то занимался белком одноклеточных, кто-то антибиотиками, витаминами... Но в постсоветские времена эти институты переживали трудные времена, часть из них были реформатированы.

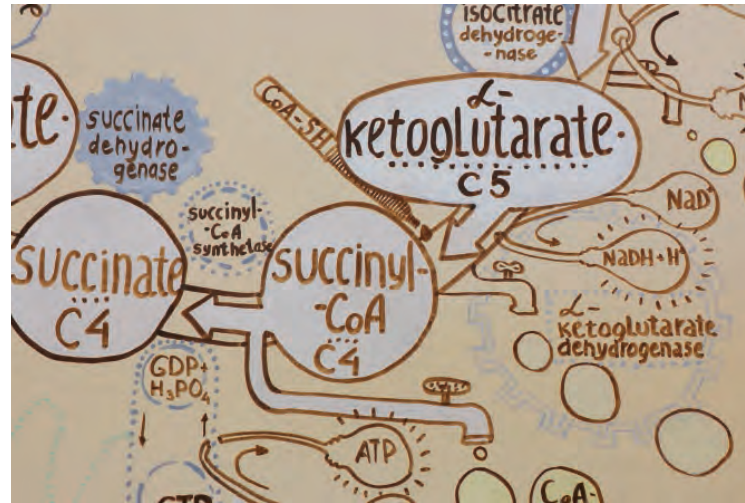
— **А институт ГосНИИгенетика продолжил развитие?**

— Да, потому что наша технология создания штаммов оказалась востребованной в мире. С нами сотрудничали крупнейшие биотехнологические компании мира: японская *Ajinomoto*, немецкая *Degussa Evonik*, американская *ADM*. В 2000-е гг. когда вектор развития науки в стране, к счастью, изменился, наше правительство вновь обратило внимание на биотехнологию, потому что в мире в этой области начался настоящий бум. Постепенно возобновились работы по созданию штаммов и новых технологий для российских предприятий.

Сейчас Россия превратилась в крупнейшего экспортера зерна, продав почти 40 млн т за границу. Но, увы, мы вывозим свое зерно, а покупаем продукты из него, однако уже значительно дороже

— **Какие направления стали для вас приоритетными?**

— Прежде всего, биотехнологии для сельского хозяйства. Это связано с начавшимся в стране возрождением этой отрасли. Сложилась уникальная ситуация, когда в стране возник избыток зерна. Долгие годы мы его импортировали, а сейчас Россия превратилась в крупнейшего экспортера, продав почти 40 млн т за границу. Но, увы, мы вывозим свое зерно, а покупаем продукты из него, однако уже значительно дороже. Это, например, кормовые добавки, в первую очередь аминокислоты, которые обеспечивают высокую эффективность животноводства. То есть мы вывозим сырье, которое могли бы перерабатывать сами, получая широкий круг продуктов, востребованный и в медицине, и в сельском хозяйстве. Конечно, для этого нужны новые технологии и штаммы-продуценты, для создания которых необходимо использовать самые современные методы конструирования.



В таком реакторе штаммы-продуценты превращают глюкозу в ценный продукт — незаменимую аминокислоту лизин (слева); чувство юмора помогает создавать штаммы-продуценты (вверху)

— А что такое штамм-продуцент?

— Они лежат в основе любой промышленной биотехнологии. Штаммы — это потомки одной клетки с измененной генетической программой. В отличие от природной микробной клетки, основная цель которой — обеспечить быстрый рост и размножение, клетки продуцента должны производить нужный нам продукт в большом количестве. Как правило, клеточные метаболиты в природной клетке присутствуют в небольшом количестве, например лизин — 0,5–1 г/л. А штамм-продуцент, полученный в нашем институте, способен продуцировать 200 г лизина в 1 л.

— Что представляет собой создание штамма?

— Создание штамма — это сложнейшая генетическая задача, для решения которой используются все достижения генетики. Прогресс в области конструирования штаммов колоссальный. Продуктивность штаммов определяет в конечном счете эффективность производства. Здесь нам приходится конкурировать с крупнейшими компаниями мира. Выиграть конкуренцию можно только в том случае, если мы будем создавать лучшие штаммы с использованием самых современных методов конструирования. Наше возвращение в состав Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» совпало с новым этапом в развитии методов конструирования — геномного редактирования, или направленной модификации. Ранее используемые методы позволяли либо вводить ненаправленные изменения (так называемый мутагенез), либо приводили

к получению штаммов, содержащих плазмиды, гены устойчивости к антибиотикам — то есть к штаммам со статусом ГМО. Существуют опасения, что такие штаммы опасны для человека. Однако в последние годы появились новые методы конструирования — методы направленной модификации, которые позволяют избежать появления у штаммов статуса ГМО. Эти методы конструирования базируются на естественных процессах, протекающих в клетке, и опираются на генетический потенциал клетки без привлечения генетического материала из других организмов. Вхождение института в состав НИЦ «Курчатовский институт» — первой национальной лаборатории

Вхождение института в состав Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» открывает для нас новые возможности для создания экологически безопасных и эффективных природоподобных биотехнологий на основе возобновляемого сырья

Российской Федерации, обладающей уникальной междисциплинарной экспериментальной базой мирового уровня, комплексом новейшего оборудования, в том числе для генетических исследований, — открывает для нас новые возможности создания экологически безопасных и эффективных природоподобных биотехнологий на основе возобновляемого сырья.

— Какие конкретно микроорганизмы вы используете в работе?

— Речь идет о микроорганизмах, широко используемых в промышленности, — это, например, коринебактерии, всем известные кишечные палочки. При этом мы используем абсолютно не опасную для человека форму. Но самое главное — новая технология редактирования с использованием полногеномного секвенирования, впервые в нашей стране осуществленного в Курчатовском институте в 2008 г., позволяет очень аккуратно, без привлечения чужеродных генов изменить клетку таким образом, чтобы она производила то, что нам нужно.

— При этом не появляется генетически модифицированных организмов?

— Нет. Технологии, о которой мы говорим, не будут приводить к появлению ГМО-статуса.

— А ведь многие биотехнологи говорят, что ГМО — это хорошо.

— Они говорят, что не нужно бояться ГМО. Это правильно. Однако речь идет и о том, чтобы в ближайшие 10–15 лет реализовать новую программу генетических исследований, которая сейчас по инициативе президента страны разработана и, надеемся, скоро будет принята. Эта программа нацелена на широкое использование технологий генетического редактирования и создание сортов растений, пород животных и штаммов микроорганизмов, которые должны обеспечить сельское хозяйство и общество полноценными продуктами питания.

— А что с редактированием человеческого генома при определенных заболеваниях?

— В этой области нужно быть очень внимательным и осторожным. Нынешним летом появилась большая публикация, в которой было показано, что в местах, где осуществлялись исправления — как мы говорим, рекомбинационные события, — как правило, происходят неожиданные перестройки генома.

— Природа не разрешает запросто вмешиваться в святая святых — структуру ДНК?

— Да. Там появляются неожиданные перестройки, вставки или делеции — удаление фрагментов. Или, например, вдруг откуда-то из другой области генома возникает неожиданный фрагмент. Все это может приводить к нарушениям функционирования генома. Поэтому необходимы полногеномное секвенирование и многочисленные проверки.

Но, думаю, будет прогресс и в этой области. В ближайшее время до исправления генома человека дело вряд ли дойдет, но лет через 15–20 ситуация изменится. А вот в случае микроорганизмов это очень эффективные технологии, вполне применимые уже сегодня. Мы здесь добиваемся нового качества. Подчеркну, что сегодня мы получили доступ к мощнейшей экспериментальной базе НИЦ «Курчатовский институт» — полногеномному секвенированию и исследованию структуры белков и ферментов. Наши исследования поднимаются на новый уровень, становятся междисциплинарными, конвергентными. Таким образом, наше путешествие длиной в полвека от Института атомной энергии до НИЦ «Курчатовский институт» успешно завершилось. За это время мы создали институт мирового уровня, получили большой опыт взаимодействия с международными компаниями и с российским бизнесом. Сегодня ГосНИИ-генетика — один из ведущих биотехнологических центров, он обладает крупнейшей коллекцией промышленных микроорганизмов, что крайне важно для восстановления и развития у нас собственной фармацевтической, пищевой, медицинской промышленности, а глобально — обретения технологической независимости и национальной безопасности страны.

Вхождение в состав НИЦ «Курчатовский институт» открыло для нас новые возможности в создании экологически безопасных и эффективных природоподобных биотехнологий. Успехи института за 50 лет и высокая востребованность научных разработок позволяют нам с оптимизмом смотреть в будущее.



Микробный «газон» в чашках Петри: буйство красок



Доктор биологических наук, академик В.Г. Дебабов

Владимир Георгиевич Дебабов, научный руководитель НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика, академик:

— Со времени своего основания НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика занимался фундаментальными исследованиями и созданием на этой основе промышленных биотехнологий. Сейчас наш институт связывает свои перспективы развития именно с возрождением отечественной легкой и пищевой промышленности, сельского хозяйства, фармакологии. Для нормального функционирования всех этих сфер необходимо развивать микробиологическую промышленность: организовать выпуск аминокислот, ферментов, витаминов, в основном для животноводства, растениеводства, птицеводства.

— Как конкретно вы можете помочь развитию этих отраслей?

— Например, российский птицепром, который сейчас бурно развивается, не может существовать без лизина. Это незаменимая аминокислота, которую организм животного не способен синтезировать, а получает лишь вместе с пищей. В природе его синтезируют только растения и микроорганизмы. Сейчас птицефабрики закупают лизин за границей. Но есть возможность получать лизин в нашей стране, поскольку это продукт переработки пшеницы, рекордные урожаи которой страна собирает в последние годы. Вообще, переработка пшеницы — важное направление промышленности. Например, крахмал, который получают из зерна, — это главное сырье для микробиологической промышленности.

С вхождением ГосНИИгенетика в НИЦ «Курчатовский институт» мы рассчитываем сделать рывок в развитии. В нашем институте хранится самая

большая в России коллекция промышленных микроорганизмов. Это лиофильно высушенные культуры эталонных штаммов. Они необходимы для патентных процедур, востребованы в промышленности, если утерян или потерял свои свойства необходимый штамм, и, конечно, нужны для научных работ.

— Каких именно?

— Например, в НИЦ «Курчатовский институт» находится мощный секвенатор, с помощью которого по инициативе М.В. Ковальчука мы планируем в ближайшие годы «прочитать» геномы всех штаммов нашей коллекции. Другими словами — оцифровать их, создать базу данных. В этом деле незаменим мощный Курчатовский суперкомпьютер. Имея в своем распоряжении базу данных штаммов, можно намного быстрее и эффективнее создавать новые микроорганизмы.

Современные технологии достигли высокого уровня: например, не так давно появилось оборудование, позволяющее работать с единичной бактерией, а не с популяцией, как это делают пока в большинстве генетических лабораторий мира. Методики позволяют делать полное секвенирование ДНК из одной бактерии, смотреть регуляцию на этом уровне. Оснащение необходимым оборудованием наших лабораторий позволит и нам работать с единичной бактерией, а значит, быстрее создавать уникальные штаммы мирового уровня.

— Знаю, ваш институт имеет не только научные, но и учебные планы.

— Да, мы планируем развивать и расширять аспирантуру. Здесь существенным подспорьем станет общежитие для аспирантов, которое есть в НИЦ «Курчатовский институт».

Кроме того, мы намерены не только работать для нужд сельского хозяйства, но и разрабатывать белки для медицинского применения на основе культур клеток животных и микроорганизмов. У нас накоплен большой опыт в этом направлении. Например, один из наших продуктов — интерферон, белок с противовирусным действием. Причем мы делаем разные виды интерферона — для человека и для животных, поскольку это видоспецифичный белок.

Сейчас в правительстве обсуждается программа, связанная с поддержкой и развитием генетических технологий в России. Мы надеемся, что НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика будет играть одну из главных ролей в этой программе, поскольку имеет огромный, уникальный опыт в конструировании штаммов и создании на их основе биопроцессов мирового уровня, которые используются крупнейшими биотехнологическими компаниями мира и заводами России. ■

Беседовала **Наталья Лескова**