**Биофабрики на потоке**

***Как принципы микроэлектроники помогут***

***биотехнологиям превратиться из «ручного»***

***производства в промышленное***

Революция в электронной технике началась в 1957 г. после разработки планарной технологии, основанной на последовательном наслаивании на кремниевую пластинку полупроводниковых и других материалов с использованием фотомасок. Такой подход позволяет создавать точные интегральные цепи и легко их модифицировать, просто заменяя фотомаски. Затем были созданы библиотеки простых микроцепей, и любой желающий смог собрать необходимое ему сложное устройство.

Пока генная инженерия остается, по сути, «ручным» производством. Однако стандартизация методов, применяемых при конструировании биологических «деталей», позволит создать библиотеки совместимых «заготовок» и тем самым заложить основы производства биологических систем, сходного с микроэлектронным. Благодаря такому концептуальному подходу к биопроизводству специалисты в области биоинженерии смогут направить всю мощь современных технологий и компьютерного моделирования на преодоление сложностей, которые неизбежно возникают при работе с биологическими объектами. Инженерные принципы и методы уже используются рядом биотехнологических компаний для получения коммерческих продуктов.

**Последовательные цепи ДНК**

Биологическим аналогом основного компонента электронных цепей транзистора считаются гены — длинные сегменты ДНК с определенной последовательностью нуклеотидов. Для создания генетических цепей нужно быстро, безошибочно и с минимальными затратами синтезировать длинные фрагменты ДНК. Двадцать лет назад Марвин Карузерс из Колорадского университета создал метод синтеза одноцепочечной ДНК, используя ее химические свойства. Процесс начинается с фиксации первого нуклеотида на твердом носителе (обычно это пористый стеклянный шарик). После определенной обработки этот нуклеотид приобретает способность присоединять следующий, добавленный в реакционную смесь. Далее вновь проводят обработку кислотой, присоединяют следующий нуклеотид и т.д. Многократно повторяя такой цикл, можно синтезировать любую нуклеотидную последовательность, причем вероятность ошибки составит примерно 10'. Однако многие генетические конструкции, которые хотят создавать биотехнологи, гораздо масштабнее, чем те, что удается получить данным методом. Совсем простая цепочка генов может состоять из нескольких тысяч звеньев, а геном даже такого простого организма, как бактерия, иногда содержит несколько миллионов нуклеотидов.

Живые организмы для синтеза используют свои ферменты — различные ДНК-полимеразы. Они присоединяют до 500 нуклеотидов в секунду, причем по ходу дела исправляют ошибки, вероятность которых равна пример-но 1/100. По всем показателям клеточная биосинтетическая машина превосходит самый лучший ДНК-синтезатор в триллион раз (на присоединение каждого звена ему нужно 5 мин.). Более того, в репликации длинного генома (например, бактериального) одновременно участвуют несколько полимераз, суммарная «производительность» которых составляет 5 млн. нуклеотидов за 20 мин.

Дж. Черч попытался реализовать та-кой параллелизм in vitro. На 1 кв. см подложки содержится миллион яче-ек — точек роста ДНК. Каждая из них в его устройстве имеет диаметр око-ло 30 мкм, и из нее «растут» до 10 млн. олигонуклеотидов. Следует отметить, что при синтезе нуклеотидных после-довательностей возникают ошибки, и каждый «неправильный» нуклеотид должен быть выявлен и удален. Для этого разработаны две разные кор-ректирующие системы. В результате первого этапа коррекции и отбраков-ки получается набор олигонуклеоти-дов, содержащий всего одну ошибку на 1300 звеньев. Вторая корректирую-щая система представляет собой точ-ную копию той, что функционирует в живых организмах.

Дж. Джекобсон и Питер Карр из Массачусетского технологического института таким образом уменьшили вероятность ошибки синтеза ДНК до 10 -4, что вполне приемлемо при сборке цепочек генов. Параллелизм в синтезе ДНК и использование систем коррекции позволяют практически безошибочно собирать протяженные генетические элементы гораздо быстрее и при меньших затратах, чем раньше. Это создает необходимую базу для производства биодеталей, которая будет, как и в случае с микроэлектроникой, быстро совершенствоваться.

**В сотрудничестве с природой**

Одной из первых задач биоинженеров был поиск новых подходов к лечению заболеваний с использованием технологии *Ьiо-fаЬ*. Это попытка разработать способы борьбы с наиболее опасными для человечества инфекционными заболеваниями — малярией и СПИДом. Предполагалось использовать полученные искусственным путем длинные сегменты ДНК с заданной нуклеотидной последовательностью. Что касается малярии, то один препарат, позволяющий уничтожать возбудителя в организме инфицированного, уже найден. Его основой стало вещество, синтезируемое растением *Artemisia annua*— артемизинин. Однако получаемого продукта слишком мало, чтобы удовлетворить спрос на него. Целью работы биоинженеров стало увеличение выхода продукта путем встраивания новой генетической конструкции, обеспечивающей синтез артемизинина в растении, в дрожжевые клетки. В результате уровень его синтеза увеличился в 100 тыс. раз по сравнению с немодифицированной конструкцией, встроенной в бактериальную клетку. Вся цепочка состоит из девяти генов длиной около 1500 пар нуклеотидов каждый, в сумме примерно 13 тыс. пар. Такую общую длину будет иметь и каждая новая исследовательская версия конструкции. Такие масштабы не по силам традиционным способам синтеза ДНК, но вполне достижимы методом синтеза на микрочипах. Технология, аналогичная той, что позволяет наладить масштабное производство генетических конструкций, может применяться и для создания новых белков: синтетических ферментов, катализирующих определенные стадии биосинтеза или процессы, обеспечивающие нейтрализацию различных загрязнений, либо высокоспецифичных ферментов для генной терапии или уничтожения патогенов. Полным ходом разрабатываются компьютерные программы для конструирования новых белковых структур, в том числе имитирующих основные свойства поверхностных белков ВИЧ. Конечно, компьютерное моделирование не гарантирует, что каждый новый белок будет обладать нужными свойствами, однако можно сделать десятки и даже сотни вариантов и затем испробовать их.

**Разделение труда**

Большую пользу биоинженерам может принести заимствование принципов организации труда, применяемых в микроэлектронике. Благодаря стандартизации технологических приемов разработчики микрочипов смогли сосредоточиться на конструировании и создании микроцепей, другие специалисты собирали электронные компоненты, третьи — устройства и т.д. Такой же иерархический подход можно применить в биоинженерии при создании сложных конструкций. В результате Ьiо-fаЬ конструктор, работающий на уровне целых систем, должен думать только о том, какие устройства ему использовать и как их соединить, чтобы достичь поставленной цели, не занимаясь созданием самих деталей. Он должен иметь представление лишь о функциях составляющих элементов и заботиться об их совместимости, а создатель элементов — понимать, как устроен каждый из них, но в его задачу не входит изготовление «начинки»— синтез ДНК.

**Безопасность—превыше всего**

Практическое применение всего потенциала биоинженерии в медицине, производстве новых материалов, создании чувствительных датчиков, охране окружающей среды, выработке энергии только начинается. Биологические системы способны к самовоспроизведению и эволюции. Поэтому возникает резонный вопрос: могут ли они выйти из-под контроля и стать опасными?

По сути, ничего принципиально нового в биоинженерии не происходит. Исследователи могут руководствоваться в своей работе теми правилами и этическими нормами, которые были выработаны ранее. Убедиться в добросовестной работе ученого не составляет труда, но нельзя исключать, что однажды кто-нибудь не захочет использовать знания во зло и не создаст, например, некий смертельно опасный микроорганизм. Дж. Черч из Гарвардской медицинской школы предложил создать службу, в обязанности которой входила бы регистрация всех исследователей, работающих в области синтетической биологии, отслеживание всех случаев приобретения кем-либо соответствующего оборудования и биологических деталей и т.д. Такие меры должны превратить биоинженерию в гораздо менее опасную отрасль, чем многие другие производства.

**Bio-fab: начало положено. Некоторые компании уже применяют инженерные методы и инструменты для коммерческого производства биологических систем.**

|  |  |
| --- | --- |
| (Из открытых источников)**Компания** | **Род деятельности** |
| Blue Heron Biotechnology -Бoтхелл, Вашингтон | Синтез ДНК |
| Amyris Biotechnologies — Эмервилль, Калифорния | Конструирование метаболических путей синтеза лекарственных веществ микроорганизмами |
| Codon Devices — Кембридж, Массачусетс | Изготовление биологических устройств |
| Foundation for Applied Molecular Evolution— Гейнсвилль, Флорида | Получение новых белков и материалов |
| BioBricks Foudation — Кембридж, Массачусетс | Продвижение разрешенных к применению инструментов и деталей для биоинженерии |
| Synthetic Genomics — Роквилль, Мэриленд | Создание микроорганизмов для синтеза лекарственных вещест |