

УДК 597.585.591.471.36

## ФЕНОМЕН МОРСКОГО БИОПРОСПЕКТИНГА

© 2023 г. С. М. Русяев<sup>1</sup>, А. М. Орлов<sup>2, 3, 4, 5, 6, \*</sup>

<sup>1</sup>Магаданский филиал Всероссийского научно-исследовательского института  
рыбного хозяйства и океанографии – МагаданНИРО  
ул. Портовая, 36/10, Магадан, 685000 Россия

<sup>2</sup>Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН  
Нахимовский просп., 36, Москва, 117218 Россия

<sup>3</sup>Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН  
Ленинский просп., 33, Москва, 119071 Россия

<sup>4</sup>Прикаспийский институт биологических ресурсов ДФИЦ РАН  
ул. М. Гаджиева, 45, Махачкала, 367000 Россия

<sup>5</sup>Дагестанский государственный университет  
ул. М. Гаджиева, 43-а, Махачкала, 367000 Россия

<sup>6</sup>Томский государственный университет  
просп. Ленина, 36, Томск, 634050 Россия

\*E-mail: orlov@vniro.ru

Поступила в редакцию 01.09.2022 г.

После доработки 29.12.2022 г.

Принята к публикации 18.05.2023 г.

Биопроспектинг (биоразведка или биопоиск), оформившееся с конца 90-х годов прошлого столетия направление исследований, стремительно развивается. В последние десятилетия число научных публикаций по этой теме возросло многократно. Морской биопроспектинг, как часть общего направления, характеризуется крайне широким спектром исследований, большая часть которых все еще находится в фазе накопления информации о генетическом и биохимическом разнообразии биологического материала. С целью оценки потенциала данного направления выполнен обзор результатов проведенных в мире исследований. В его рамках осуществлена периодизация направления, показан масштаб, основные факторы, проблемы и экономический фундамент развития биопроспектинга. Осуществлен анализ и классификация методологических концепций. Выявлена роль информации и рассмотрены последствия развития биопроспектинга. Существенное отставание российской науки в морском биопроспектинге требует принятия серьезных шагов в развитии этого важного и перспективного направления: создания соответствующей инфраструктуры и новых форм организации исследований, консолидации научного сообщества, включения в процесс бизнеса и государственных структур.

DOI: 10.31857/S0044459623030065, EDN: BKLSOB

Биопроспектинг или биоразведка – исследование окружающей среды в поисках биологических источников активных химических соединений и молекул, которые могут быть использованы в медицине (Cappello, Nieri, 2021; Naque et al., 2022), пищевой промышленности (Draaisma et al., 2013), энергетике (Khan et al., 2018) и других отраслях.

С точки зрения смысловой категории биопроспектинг, очевидно, является инструментом научного поиска (пока еще не отдельным направлением науки). В некоторой степени имеется сходство между биопроспектингом и понятием “эвристика” (от др.-греч. εὐρίσκω – “отыскиваю”, “открываю”) – научной областью, изучающей специфичную созидательную деятельность.

В историческом контексте очевидна эволюционная связь биопроспектинга с поиском полезных свойств живых объектов природы. В наше время связь альтернативной медицины с принципами современного биопроспектинга весьма наглядна (Cooper, 2005). Впечатляющим примером исторической связи знаний наземного биоиска может служить история розового барвинка *Catharanthus roseus*, использовавшегося еще в древней народной медицине. Открытие алкалоидов барвинка, помогающих бороться с рядом тяжелых заболеваний, вызвали по истине волну в исследовании биологического разнообразия и поиска полезных свойств в природе (Кудрявцева, Телегина, 2020).

Однако сегодня наибольший интерес исследователей привлекает морской биопроспектинг. И хотя морские виды по самым общим оценкам составляют только 16% живущих на планете, их видовое разнообразие не подлежит сомнению: 39% эндемичных видов на земле приходится на Мировой океан (Costello, Chaudhary, 2017). Слабо изученные морские экосистемы рассматриваются как колоссальный источник лекарственных молекул с более высокой, чем на суше, степенью химического разнообразия (Blunt et al., 2015).

Показательным примером разделения биопроспектинга на наземный и морской является использующийся в зарубежной научной литературе термин “морская фармакогнозия” (Martin, Padilla, 1973). Фармакогнозия – наука, изучающая лекарственные свойства веществ из растительного сырья. В отечественной научной литературе морской поиск полезных биологических ресурсов нашел отражение в книге “Морская фармация: Теория и практика нового направления в фармацевтической науке” (Ажгихин и др., 1982).

Ценность и самодостаточность морского биопроспектинга в ранний период его развития хорошо характеризуют две крупные работы по этой теме. Одна из ранних работ, сподвигших к зарождению биопроспектинга, имела весьма точное и символическое название: “*Drugs from the sea – fact or fantasy?*” (“Лекарства из моря – факт или фантазия?”) (Grant, Mackie, 1977). Спустя десятилетие, продолжая историю морского биопроспектинга, Райт (Wright, 1987) названием своей работы усилил актуальность этого направления: “*Drugs from the sea – a sunken treasure?*” (“Лекарства из моря – затонувшие сокровища?”). Такая семантическая эволюция от фантазии до понимания ценности биологических молекул из океана как бы подчеркивает потенциал морских ресурсов для разработки полезных лекарств.

Хотя первоначальной целью биопроспектинга являлись поиски новых молекул и свойств живых организмов, последующее развитие привело к расширению спектра его целей. Например, в одной из первых обзорных работ, посвященных биопроспектингу (Mateo et al., 2001), авторы выделяют химический, генный, бионический проспектинг, которые должны быть направлены на поиск структур, процессов и механизмов функционирования биологических систем, многие свойства которых по-прежнему остаются малоизвестными.

Сегодня объектом биоразведки в Мировом океане является вся биота от микробов до морских млекопитающих. Сфера применения результатов исследований по этому направлению расширяется с каждым годом, что порождает огромное количество новых публикаций. Соот-

ветственно, растут потребности в систематизации информации, что выражается в росте числа публикуемых обзоров. По мере развития исследований направленность обзоров морского биопроспектинга меняется, что позволяет в некоторой степени проследить эволюцию данного направления. Если начальные обзоры имели описательно-ознакомительный характер (Artuso, 2002), то позднее все чаще стали появляться обзоры, построенные по объектному принципу, в которых исследование сфокусировано на определенных экологических или крупных таксономических группах морских организмов (Leal et al., 2012a; Pereira, Costa-Lotufu, 2012; Abida et al., 2013).

По мере накопления информации появляются обзоры, подготовленные по географическому принципу, представляющие результаты биоразведки в отдельных районах Мирового океана или проведенные конкретной страной (Bolton et al., 2013; Svenson, 2013). Позднее увидели свет как весьма специализированные обзоры (Amago et al., 2011), так и включающие очень большие и разносторонние сведения (Rotter et al., 2021). Таким образом, обзоры проведенных исследований позволяют оценить скорость развития и информационной эволюции биопроспектинга. При этом в опубликованных статьях, как правило, отсутствует целостная характеристика биопроспектинга как феномена современной науки, занявшего свое место и играющего важную роль в научной и социально-экономической деятельности, а также недостаточно полно осмыслен его исторический контекст.

В предлагаемом обзоре предпринята попытка обобщить предпосылки развития биопроспектинга как неотъемлемой части общего развития современной науки и технологий, оценить его современное состояние, методологической базы и основных направлений исследований. Также представлена оценка эффектов, вызванных биопроспектингом на локальном, государственном и международном уровне, которая может стать базой для прогнозирования социально-экономических явлений.

## ФАКТОРЫ И МАСШТАБ РАЗВИТИЯ МОРСКОГО БИОПРОСПЕКТИНГА

По нашему мнению, первичной причиной, вызвавшей бурное развитие морского биопроспектинга, явилось почти одновременное исчерпание ресурсной базы и технологических идей в фармацевтическом бизнесе. В частности, антибиотики, продуцентами которых являлись почвенные микроорганизмы, постепенно перестали быть эффективными ингибиторами патогенов (Орлова и др., 2015). Также можно отметить, что до 1980-х годов разработка новых препаратов велась путем проб и ошибок, где часто применялась

Таблица 1. Основные факторы и предпосылки развития биопроспектинга

| Факторы развития биопроспектинга           | Период                                |  |   |
|--|---------------------------------------|--|---|
|  | 1928–1971 гг.                         | 1972–2004 гг.                            | 2004 г. – н. в.                               |
| Научный мейнстрим                          | Успехи биосинтеза                     | Успехи геномики                          | Успехи биоинженерии                           |
| Основной фактор (фармацевтическая отрасль) | Формирование фармацевтической отрасли | Становление и развитие “Big pharma”      | Появление компаний новой волны (биоинженерия) |
| Технологический уклад                      | 4-й: эпоха нефти                      | 5-й: эпоха компьютеров, телекоммуникаций | 6-й: нано- и биотехнологии                    |

химическая модификация активных молекул, воздействующих на цель (белок). Такой подход существенно ограничивал прорывы на мировом рынке. Подтверждением этого факта является статистика, приведенная Ньюманом и соавт. (Newman et al., 2003) за 1981–2002 гг., согласно которой препараты, получаемые из морских организмов, были единичны. Однако уже в этот период начинает формироваться представление о ценности морских продуктов для фармацевтики (Ireland et al., 1993). Необходимость ускорения разработки теоретических и практических принципов эксплуатации биологических ресурсов Мирового океана как нового гигантского источника биологически активных и вспомогательных веществ для фармакологии и фармацевтики способствовала проведению 1-й Международной конференции по проблеме использования морских организмов для фармацевтики “Drugs from the Sea” уже в 1977 г.

Во второй половине 90-х годов XX века начала формироваться первая волна биотехнологических препаратов (Scannell et al., 2012). Именно в этот период в ведущих странах мира стала складываться новая инфраструктура инноваций, в которой начальные исследования и первичная разработка биологически активных соединений (в иностранной литературе часто используется изначально техногенный термин “compound”) стали проводиться в научных учреждениях с последующим приобретением удачных решений крупными фармацевтическими компаниями. Такая концепция, получившая название “открытые инновации” (open innovation), открыла ворота новым игрокам, что незамедлительно выразилось во всплеске новых идей и направлений науки, в том числе и морского биопроспектинга.

Однако, по нашему мнению, внутренние причины и проблемы развития фармацевтической индустрии не могли в полной мере обеспечить динамичный старт морского биопроспектинга. Немаловажное значение имело также развитие отдельных дисциплин биологического направления: геномики, биоинформатики. Так, успех геномики – расшифровка генома человека, завершившаяся в 2012 г., – дал начало мощному развитию методов секвенирования и биостатистики – клю-

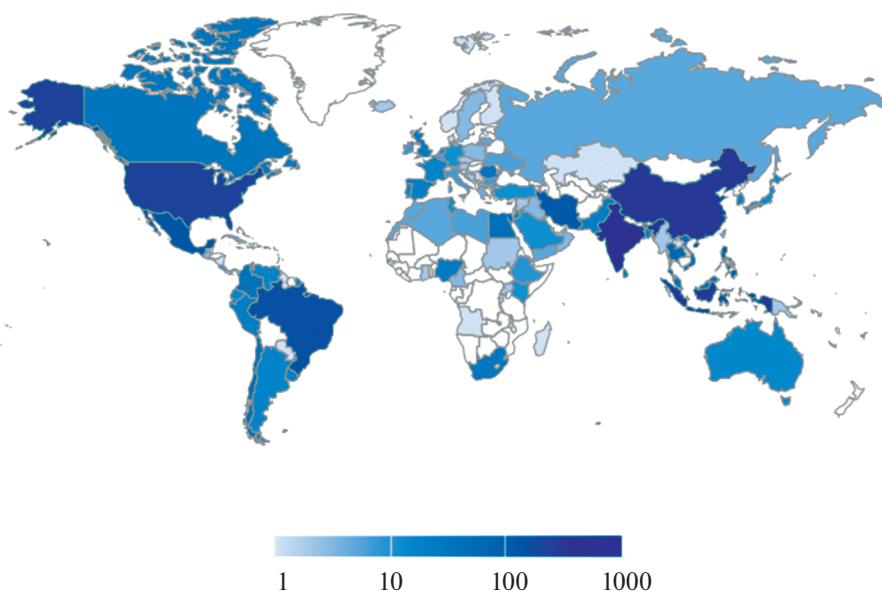
чевых методов, используемых в биопроспектинге. Выделившееся в начале 2000-х годов из геномики новое направление – метагеномика – также сыграло большую роль в развитии биопроспектинга, усилив мощь методологии поиска.

Исходя из формальных правил периодизации – поиска ключевых дат открытий и событий, наиболее оправданным ключевым событием начала первого этапа биоразведки следует считать открытие пенициллина в 1928 г. (Diggins, 1999), а расшифровку гена белка оболочки РНК-вируса-бактериофага MS2 в 1972 г. (Min Jou et al., 1972) – началом второго периода. В области молекулярной биологии развитию биопроспектинга способствовало получение в 1986 г. фермента ДНК-полимеразы из термофильного микроорганизма *Thermus aquaticus*, найденного в гидротермальных источниках (Brock, Freeze, 1969). Таq-полимераза этого организма значительно улучшила метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который используется в секвенировании ДНК – ключевом процессе лабораторной фазы биопроспектинга (Innis et al., 1988). Началом периода качественного рывка и оформления биопроспектинга как инструмента и отправной точкой третьего этапа следует считать 2003 г., когда метод секвенирования позволил прочитать геном человека (Wenter, 2003). В целом, появление и развитие биопроспектинга как части процесса биоинженерии укладывается в концепцию технологической периодизации (Садовничий и др., 2012), в которой 6-й технологический уклад начал развиваться с 2010 г. (табл. 1).

Таким образом, исследуя явление биопроспектинга, становится очевидным: этот процесс не только пронизан научной идеологией, но и имеет существенное сопряжение с развитием индустрии и глобальными социальными процессами.

Временной период начала бурного развития морского биопроспектинга характеризует и год основания (2003 г.) одного из самых известных журналов, публикующих успехи по данному направлению – “Marine Drugs”.

Анализ публикационной активности по теме биопроспектинга (использование в качестве поискового ключевого слова в аннотации к статье)



**Рис. 1.** Число скачиваний цифровой версии книги “Marine Biotechnology in the Twenty-First Century: Problems, Promise, and Products” (National Research..., 2002) по странам (по данным сайта National Academia Press, <https://nap.nationalacademies.org/catalog/10340/marine-biotechnology-in-the-twenty-first-century-problems-promise-and>; дата обращения: 02.08.2022).

показывает, что в исследования по данной теме вовлечены ученые многих стран, из которых наиболее активными являются США, Китай, Индия, Бразилия, Индонезия, Иран. Интерес ученых различных стран к биопроспектингу может характеризовать показатель числа скачиваний одной из наиболее известных книг по данной теме начала текущего столетия – “Marine Biotechnology in the Twenty-First Century: Problems, Promise, and Products” (National Research..., 2002) (рис. 1).

Сравнение публикационной активности по теме морского биопроспектинга ведущих научных издательств мира в последние два десятилетия показывает взрывной рост работ (табл. 2). При этом важно отметить значительную научную активность таких стран, как Индия и Китай.

Полученные данные о публикационной активности в период с 2000 г. указывают на значительное расширение масштабов морского биопроспектинга, поистине позволяя говорить о феномене этого процесса.

#### ПРОСТРАНСТВО И ОБЪЕКТЫ МОРСКОГО БИОПРОСПЕКТИНГА

Биопроспектинг ведется практически во всех широтных зонах, работы организуются в тех районах, где имеется возможность нахождения уникальных организмов. Наиболее перспективными районами для него можно с уверенностью назвать экваториальный и тропический пояс, моря которых характеризуются колоссальным многообра-

**Таблица 2.** Динамика публикационной активности ведущих мировых издательств в 1998–2021 гг. по теме морского биопроспектинга (для поискового запроса по ключевым словам “marine bioprospecting” на сайтах издательств; дата обращения: 27.08.2022)

| Издательская группа (страна)      | Тип издания    | Число изданий с упоминанием термина |               |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------------------|---------------|
|                                   |                | 2000–2010 гг.                       | 2011–2021 гг. |
| Springer Nature (Германия)        | Книги          | 6                                   | 80            |
| Elsevier Science (Нидерланды)     | Книги и статьи | 329                                 | 645           |
| Wiley (США)                       | Книги и статьи | 235                                 | 334           |
| Taylor & Francis (Великобритания) | Статьи         | 45                                  | 142           |
| Hindawi (Великобритания)          | Книги и статьи | 61                                  | 779           |

зием видов, в особенности рифовые и прибрежные районы. Арктика и Антарктика представляют интерес из-за уникальных стенотермных организмов, например психрофильных бактерий (Rizzo, Lo Giudice, 2020). Ферменты этих организмов характеризуются повышенной молекулярной гибкостью, высокой каталитической эффективностью и сниженной термостабильностью (Feller, Gerday, 2003). Канадскими учеными исследуются бактерии грунтов залива Фанди, известного максимальной амплитудой приливно-отливного цикла (Duncan et al., 2014). Внушительный объем неизведанных адаптаций и свойств характерен для бактерий, ассоциированных с поверхностью морских организмов (Penesyan et al., 2010) и имеющих перспективу для биопроспектинга. Глубоководная зона Мирового океана — еще один район с экстремальными условиями обитания организмов. В условиях высокого давления, низких температур и отсутствия света ряд адаптаций глубоководных организмов привлекает внимание специалистов, работающих на энергетику и химическую промышленность (Haefner, 2003; Synnes, 2007). Также в глубоководной зоне существуют организмы, обитающие в местах выхода гидротермальных вод, — еще одна группа объектов, вызывающих интерес у научного сообщества. Тенденции в создании новых продуктов морского биопроспектинга отчетливо указывают на постепенное увеличение доли публикаций, связанных с глубоководными ресурсами (Harden-Davies, 2016).

Большой интерес для биоразведки представляет бентос, включающий по некоторым оценкам свыше 1 млн видов (Lalli, Parsons, 1997). Среди бентосных форм исследователей привлекают губки и актинии, обладающие колоссальным разнообразием (Capon, 2001), и на которые приходится более 50% исследований. Важнейшим свойством этих бентосных организмов является создание внутри тела уникальных и устойчивых бактериальных сообществ (Santos-Gandelman, 2014), которые на 2–4 порядка превосходят по разнообразию таковые в окружающей среде. Губки становятся концентраторами уникальных бактерий, делая их мишенями для поиска важных свойств.

Планктон и нектонные головоногие моллюски интересны для биопроспектинга с точки зрения не только нахождения биоактивных молекул, но и особенностей и функций организмов (Abida et al., 2013; Sudarshan et al., 2021). Рыбы представляют интерес как источники полезных свойств ферментных систем и ядов (Smith, Wheeler, 2006). Перспективу изучения химических свойств защитной оболочки имеет икра моллюсков и полихет (Benkendorff et al., 2001).

Важным свойством морских водорослей является их ассоциация с бактериями и создание мик-

робиомов (Kubaneck et al., 2003; Egan et al., 2013; Singh, Reddy, 2014), способных оказывать антибактериальное влияние на патогенные микроорганизмы.

Однако наибольшие успехи биопроспектинга для фармацевтической индустрии связаны с бактериями, их ферментными системами, их первичными и даже больше вторичными метаболитами. Среди морских бактерий выделяют группу под общим названием “экстремофилы”. Первое упоминание о них приходится на середину 90-х годов прошлого столетия, примерно в это же время был учрежден научный журнал “Extremophiles”. Группа объединяет семейства бактерий, способных обитать в крайне экстремальных условиях: при высокой солености (галофилы), крайне низкой и высокой температуре (соответственно психрофилы и термофилы), в сильно кислотной или, наоборот, щелочной среде (соответственно алкалофилы и ацидофилы), при высокой концентрации тяжелых металлов (металлофилы). Уникальные свойства ферментов этой группы организмов особенно востребованы для промышленных технологий, условия прохождения процессов создания продукта в которых зачастую экстремальны. Кроме того, исключительные свойства метаболитов и ферментов таких организмов представляют интерес сразу в нескольких направлениях. Так, психрофильные бактерии рассматриваются одновременно для промышленных целей и биотехнологического применения (Kumari et al., 2021), а структурная характеристика липополисахарида (ЛПС) экстремофилов имеет важное значение для биомедицинского и терапевтического применения (Lorenzo et al., 2017).

Развитие исследований экстремофилов привело к выделению новой группы бактерий — полиэкстремофилов, обладающих двумя и более ценными свойствами. Помимо того, что эти организмы являются одними из лучших моделей для изучения адаптивных механизмов, приводящих к стрессоустойчивости, информация, полученная от них, может быть использована для биоинженерии других лабильных ферментов и промышленных циклов (Sysoev et al., 2021).

Среди микроорганизмов-продуцентов актинобактерии по количеству синтезируемых ими соединений занимают первое место (Raja, Prabakaran, 2011). Так, в актиномицетах в период 2003–2005 гг. было обнаружено более 20 молекул с биоактивными свойствами (Lam, 2006). Возможности этой группы бактерий, особенно морских (Bull et al., 2005), как продуцентов новых биологически активных веществ далеко не исчерпаны и обладают колоссальной научной ценностью (Chen et al., 2021). Подводя итог данному разделу, деятельное пространство морского био-

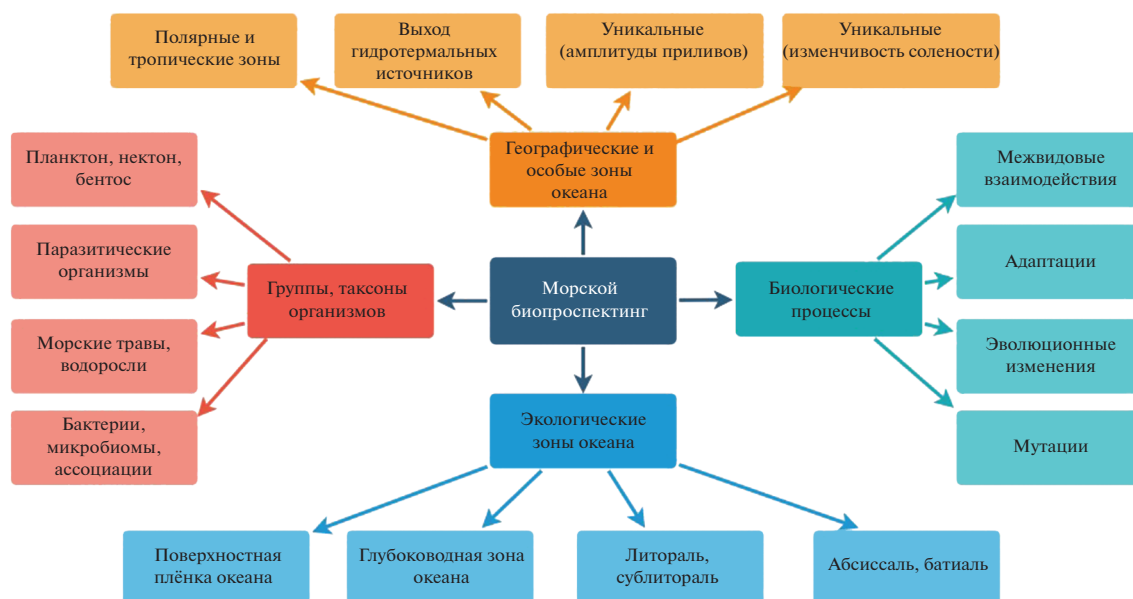


Рис. 2. Уровни и объекты морского биопроектирования.

проектирования можно изобразить следующей схемой (рис. 2).

### ОСНОВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ МОРСКОГО БИОПРОСПЕКТИНГА – ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ БИМОЛЕКУЛ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИКИ И КОСМЕТОЛОГИИ

Убедительной иллюстрацией зарождавшегося мейнстрима стал симпозиум “Морская биотехнология: основы и приложения” (“Marine Biotechnology: Basics and Applications”), прошедший в 2003 г. в Испании. На специальной сессии участником конференции были заданы два вопроса: “Какое развитие в области морской биотехнологии является наиболее желательным?” и “Каким представляется наиболее впечатляющее развитие в этой области в ваших “самых смелых мечтах?””. Наиболее важной проблемой участники признали здоровье человека (Tramper et al., 2003).

В научном мире признается, что наиболее перспективным источником новых лекарств остаются природные соединения (“natural products”) (Fenical, Jensen, 2006). Этот тезис объясняется особенностями развития фармакологии и наук, способствующих ее развитию. В частности, прогресс комбинаторной химии привел к созданию на рубеже тысячелетий обширных коллекций веществ – комбинаторных библиотек, а автоматизация и информатизация способствовали созданию платформ для тотального развернутого скрининга, когда огромное количество соединений тестируется в отношении множества биологических эффектов. Соответственно, этот процесс способствовал поиску биологически активных

веществ в таких коллекциях (Головкин и др., 2012), а при отсутствии искомым соединений – развитию конкретных задач биопроектирования в природе.

Так, в результате исследования морских губок были открыты алкалоиды, обладающие противомикробным действием, а позже также из губок получены цитотоксические макролиды и производные аминокислот. Новые исследования показывают, что цитотоксические алкалоиды имеются у представителей многих родов губок, что открывает широчайшее поле для поиска природных соединений (Elissawy et al., 2021). Алкалоиды из губок, которые в низких концентрациях индуцируют апоптоз в опухолевых клетках и останавливают клеточное деление (например, ааптамин), представляют огромный интерес как потенциальные противоопухолевые агенты (Макарьева и др., 2014; Nadar et al., 2022). Уникальный ароматический стероидный метаболит – цинантренол, обнаруженный у губки р. *Cinachyrella*, очевидно, обладает сильной эстрогенной активностью (Machida et al., 2014).

При изучении метаболитов иглокожих (голотурий) особое внимание уделяется стероидным соединениям – сапонином, имеющим у этого класса беспозвоночных весьма высокое разнообразие. Некоторые из сапонинов баренцевоморского вида *Cucumaria frondosa*, очевидно, имеют противораковые свойства, а тритерпеновые гликозиды *C. japonica* проявляют радиопротекторные свойства (Hossain et al., 2020; Kamyab et al., 2020). Анализ тритерпеновых гликозидов голотурий (Kalinin et al., 2021) указывает на необходимость дальнейших детальных исследований их структуры и функций, моделирования возможных меха-

низмов мембранотропного действия этого класса природных соединений.

Много лет интерес ученых привлекают свойства хитина – наиболее распространенного среди беспозвоночных полисахарида. Исследования кальцифицированного скелета членистоногих потенциально могут обеспечить разработку готовых остеоиндуктивных молекул, а также структурных матричных материалов для тканевой инженерии опорно-двигательного аппарата, которые в силах потенциально заменить и расширить использование некоторых рекомбинантных факторов роста и молекул внеклеточного матрикса человека (Green et al., 2013).

Отдельным направлением исследований являются антибактериальные и противовирусные свойства гемолимфы донных беспозвоночных (Naug et al., 2002; Casas et al., 2011). Актинии стали привлекать внимание ученых, занятых исследованием нейротоксинов (Urbarova et al., 2012). Изучение конусообразных моллюсков сем. Conidae показало, что их яд состоит из более чем тысячи коротких, небольших, дисульфид-содержащих пептидов и потенциально нацелен на ионные каналы или другие ключевые мембранные рецепторы с исключительной эффективностью и селективностью (Duterte, Lewis, 2010).

Больше внимания в последнее время стало уделяться головоногим моллюскам (осьминоги, кальмары, каракатицы), некоторые из которых (например, двужаберные Coleoidea) имеют малоизвестные белковые токсины, вырабатываемые слюнными железами и обладающие иммобилизующими свойствами (Gonçalves, Costa, 2021).

Метаболиты морских водорослей: цимопол, авраминол и фрагиламид – продемонстрировали сильную антиоксидантную активность (Takamatsu et al., 2003), а наличие в них терпеноидов раскрывает широкий спектр применения от фармацевтики до биотоплива (Leal et al., 2012b). Отмечается, что терпеноиды являются наиболее частыми целями биопроспектинга в Арктике и Антарктике (Núñez-Pons et al., 2020).

Открытия морского биопроспектинга активно используются в косметической промышленности. В ряде продуктов косметики используется внеклеточный экстракт из мягких кораллов *Pseudopterogorgia elisabethae* (Gorgoniidae). Ряд продуктов этой отрасли содержит гликопротеины нового штамма бактерии *Pseudoalteromonas* sp., полученного в антарктических водах. Биопоиск новых функциональных биоактивных веществ из морских водорослей выявил активное вещество – сульфатированное полисахаридное соединение, выделенное из красной микроводоросли *Porphyridium* sp. Полисахарид действует как физический барьер, создавая толстый слой вокруг клетки и защищая ее в экстремальных условиях при-

лива. Кроме того, это вещество может активно защищать кожу от фотоповреждений, старения и микроистирания (Martins et al., 2014).

Наиболее важными целями биопроспектинга для фармацевтической индустрии являются следующие химические соединения: стерины, пиридины, пептиды, терпены, алкалоиды, эстрогены. Недавний анализ литературы за 2010–2019 гг. показал, что количество найденных компонентов, выявленных биопоиском из морских ресурсов, смещается от антивирусных, антибактериальных и противогрибковых к биомолекулам с противоопухолевой активностью. В настоящее время на противовоспалительные и противоопухолевые, а также антисептические препараты приходится более 60% изысканий (Paul et al., 2021).

### МОРСКОЙ БИОПРОСПЕКТИНГ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ДРУГИХ ОТРАСЛЕЙ

Последние два десятилетия общественные интересы все чаще требуют обращать внимание на проблему загрязнения окружающей среды, что вызвало поиск новых биологических способов очистки вод, расщепления ряда загрязняющих веществ и материалов. Экстремофильные бактерии – наиболее удачные кандидаты для этих отраслей (Uma et al., 2020). В качестве агентов биоремедиации пластика рассматриваются кишечные микроорганизмы (Francis et al., 2021).

Направлением промышленного биопроспектинга может являться поиск новых биомолекул для пищевой промышленности (желирующие агенты, эмульсии, пищевые красители, стабилизаторы и пр.). Так, из кишечника рыбы *Lutjanus campechanus* был выделен штамм морских дрожжей, который секретирует инулиназу – один из важных компонентов сбраживания в пищевой промышленности (Bharathi et al., 2011). Попутный интерес вызывают бактерии, разлагающие хитин (Dhole et al., 2021). Такой спектр возможного использования бактерий обусловлен как разнообразием их функций, так и способностью их функционирования при включении в различные технологии.

Важное место морской биопроспектинг занимает в промышленной экологии, где ведутся исследования свойств микроводорослей для разложения загрязнений, консорциев бактерий – биодеградантов загрязнений почвы и вод (Bohutskyi et al., 2015). Были предприняты попытки выделить и проверить галотолерантные морские бактерии на наличие ферментов, которые могут использоваться для обесцвечивания текстильных красителей и сточных вод. Биоразведка показала, что изолированные галотолерантные бактерии являются очень хорошими продуцентами внеклеточ-

ных ферментов с комбинированной способностью к биоремедиации (Vinothini et al., 2014).

Отрасль-“бенефициаром” биопроспектинга вполне может считаться энергетика: разработка технологий создания биоэтанола возможна на основе извлечения новых генов гидролазы из морских метагеномов (Ferrer et al., 2005). Тема биотоплива прослеживается в использовании микроводорослей (Khan et al., 2018), а также при изучении ферментов некоторых архей и термофильных бактерий, свойства которых могут открыть путь к разложению лигноцеллюлозы (Adegboye et al., 2021).

Биопроспектинг открывает перспективы и для других отраслей, демонстрируя широту охвата и возможности достижения новых целей (Zhang et al., 2022b). Примечателен пример с глубоководным брюхоногим моллюском *Crysmallon squamiferum*, у которого найдены абсолютно нетипичные черты армирования экзоскелета. Комбинация материалов и микроструктур в сочетании с геометрией поверхностей и определенной последовательностью слоев характеризуется уникальной прочностью на проникновение, диссипацией энергии, блокировкой трещин, минимальным обратным прогибом и устойчивостью к изгибам и растягивающей нагрузке (Yao et al., 2010). Водоросли интересны наличием свойств, которые могут использоваться при борьбе с обрастаниями (Pereira, Costa-Lotufu, 2012). Существенный потенциал имеется для поиска свойств новых материалов, которые можно позаимствовать при изучении структуры зубов, костей, мышц, защитных элементов у гидробионтов на нано-, микро-, мезоуровне (Meuers et al., 2008). К таковым можно отнести: устойчивость к разрушению, композиционность материалов, амортизационные эффекты, эластичность, остроту и твердость режущих поверхностей, способы прикрепления и движения, ступенчатость и многослойность конструкций, оптическую и сенсорную проводимость, кристаллографию, адаптивную колористику, адгезию (Meuers et al., 2011; Chen et al., 2012; Zhang et al., 2022b).

Поиск биосурфактантов – веществ, продуцируемых микроорганизмами и снижающих поверхностное и межфазное натяжения, – еще одно направление биопроспектинга для пищевой и медицинской отраслей (Silva et al., 2021).

Недавнее открытие “изменяемой геометрии” кожи акулы-мако *Isurus oxyrinchus* за счет особенностей структуры кожи и чешуи, которые позволяют представителям данного вида достигать больших скоростей (Zhang et al., 2022a), открывает перспективы использования результатов исследований на транспорте и в оборонной промышленности.

Перспективным выглядит изучение биологических структур для таких новых направлений

инженерной мысли, как топологическая оптимизация, параметрический дизайн применимых в строительстве и производстве деталей. Продолжается изучение оптических свойств и биологической роли GFP-подобных белков (green fluorescent protein) в морских организмах, их способности к передаче энергии, что может привести к разработке новых биосенсоров (Salih et al., 2004).

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Биопроспектинг является продуктом, объединяющим ряд современных и классических биологических знаний со сложившейся методологией. Немалую роль в выявлении ряда свойств морских организмов принесли и исторические, традиционные знания (Demunshi, Chugh, 2010).

Классические знания в области ихтиологии, гидробиологии, океанологии, зоогеографии, морской экологии и функциональной физиологии заложили фундамент развития биопроспектинга и позволили разработать ключевые подходы к наиболее эффективному поиску новых организмов для биоактивных природных соединений, исследованию их экологической ниши, совершенствованию анализа генома, раскрывающего их потенциал, и др. Необходимо отметить, что для биопроспектинга, не связанного с фармацевтической индустрией, методы поиска имели даже большую широту привлекаемых знаний и, соответственно, научных дисциплин.

Краеугольной проблемой и ресурсом для биопроспектинга является видовое разнообразие: чем больше видовое разнообразие, тем выше вероятность нахождения требуемого биоматериала. Так, для биоинформатики, как важнейшего инструмента современной биологической науки, особенно большое значение имеют знания о таксономии и филогении морских организмов, для которых известны нуклеотидные последовательности (молекулярная филогенетика). Благодаря этим дисциплинам биоинформатика получает необходимый поисковый ключ (Goodfellow, Fiedler, 2010) к разработке экспериментальных подходов по оценке видового разнообразия бактерий (Stach et al., 2003). В общем виде схема распространения знаний между различными научными дисциплинами представлена на рис. 3.

Авангардом биопроспектинга являются такие современные науки, как геномика, протеомика, транскриптомика, метаболомика. Геномика, изучающая содержание и организацию геномов и способов реализации генетической информации, является ключевой фундаментальной ступенью для развития направления. Объединение таких областей биологических наук, как геномика, молекулярная биология, микробиология, молеку-

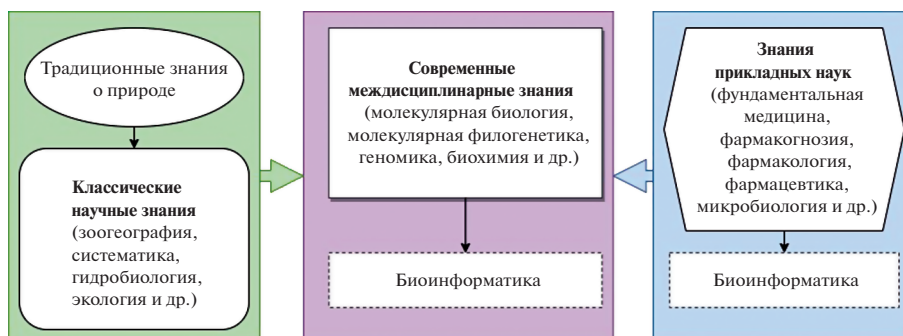


Рис. 3. Схема распространения знаний для целей биопроспектинга.

лярная генетика, создает мощный дополнительный подход к морской биопоисковой деятельности на основе знания белок-кодирующих генов и биосинтетических генных кластеров. Мощное влияние на исследования оказывает современная фундаментальная медицина, фактически модернизирующая все исследования биологов в биопоиске. Перечисленные дисциплины определяют стратегию и тактику биопроспектинга, обеспечивают последовательный поиск биологических веществ. В целом, организация биопроспектинга может быть представлена в виде четырех этапов (Bhatia, Chugh, 2015):

1. сбор образцов;
2. установление химической структуры, изоляция искоемых природных соединений, изучение характеристик и производство выделенных соединений;
3. фармакологический скрининг на предмет потенциальной активности, процедура подтверждения активности соединения;
4. разработка и коммерциализация продукта, включая патентование, испытания, продажи и маркетинг.

Основные проблемы биопроспектинга лежат в плоскости «добычи» генетических ресурсов и/или их воспроизводстве. Прогресс в обнаружении биоактивных веществ у морских организмов ограничивается рядом препятствий: сложными условиями поиска, неподходящими условиями культивирования, трудоемкими процессами очистки и дерепликации. Определенные трудности имеют при решении вопросов хранения, стабилизации и совместимости химических соединений морского геноза. Однако они преодолеваются благодаря новым техническим решениям в области «добычи» экстремофильных бактерий и глубоководных организмов. Решение проблемы доступности ресурсов видится в области аквакультуры, с помощью которой удается воспроизвести необходимый объем материала (Fajarningsih, 2012). Успехи в воспроизводстве достигнуты даже для таких сложных объектов, как коралловые во-

доросли (Leal et al., 2013). Экспериментальные работы расширяют возможности биопроспектинга. Так, при поиске оптимальных характеристик микроводорослей используются небольшие водоемы – пруды (Barten et al., 2020).

Ключевой метод биопроспектинга – это, прежде всего, лабораторный поиск на молекулярном уровне, в котором преимущественно используются способы извлечения информации из полученных образцов биоматериала – секвенирование генома организма, в свою очередь, включающее многочисленные модификации и приемы.

Выделение биомолекул происходит не только из клеток и тканей организмов, но и при запуске механизмов их саморегуляции. Новые способы секвенирования увеличили длину считывания информации генома, улучшили методы сортировки клеток, безусловно, расширили возможности для изучения некультивируемых микробов, какими являются, например, экстремофилы.

В контексте методологии биопроспектинга неразрывно с секвенированием необходимо рассматривать и биоинформатику – инструмент разработки алгоритмов анализа данных, последующего анализа свойств биомолекул (Несговорова, 2012). Важнейшим ресурсом биоинформатики являются геномные и транскриптомные библиотеки, получаемые в результате секвенирования геномов и экспериментальных исследований. На современном этапе биопроспектинга, характеризующемся увеличением данных, возникают сложности их использования и управления, что требует создания более дифференцированных, не избыточных библиотек морских микроорганизмов для высокопроизводительного скрининга активных соединений (Liu et al., 2010). Информационные базы организмов с уникальными свойствами и биотехнологическим потенциалом позволяют многократно обращаться к данным, а их постоянное пополнение только усиливает эффективность исследований. Различные базы данных, расположенные в нескольких странах, могут быть задействованы в

мета-анализе, перекрестном скрининге и в моделировании свойств препаратов.

С увеличением объемов информации о видовом разнообразии повышается потребность в компьютерном моделировании распределения видов и условий среды, способствующих возникновению очагов видообразования, для чего также требуется разработка или совершенствование программного обеспечения.

Существенная составляющая биоинформатики – программное обеспечение, позволяющее отыскивать и моделировать свойства молекул (Седых и др., 2009), в том числе и в новых направлениях, таких как метагеномика (Roumpeka et al., 2017). Метагеномика – относительно новая область науки, нацеленная на исследование генетической информации среди множества организмов: в ассоциациях и сообществах (Kodzius, Gobjogi, 2015). Исследование нового пространства функциональных последовательностей с помощью методов метагеномики, включая поиск неактивных (“молчащих”) кластеров биосинтетических генов, позволяет раскрыть их свойства. Молчащие кластеры генов являются своего рода *terra incognita* для выявления перспективных свойств организмов (Стоник, 2016). Совершенствование методов выявления экспрессии генов у морских бактерий (Johansen et al., 2010) также расширяет границы возможного в знаниях о свойствах живого.

Наиболее полно проблематика и результаты последних достижений биопроспектинга и методов, сопутствующих его успеху, публикуются в специализированных журналах. В условный топ 15 научных изданий, по нашей оценке, учитывающей уровень издателя и цитирования, входят следующие журналы: *Marine Biotechnology*, *Marine Drugs*, *Frontiers in Marine Science*, *FEMS Microbiology Ecology*, *Antonie van Leeuwenhoek*, *Journal of Natural Products*, *Marine Biology*, *Applied Microbiology and Biotechnology*, *Frontiers in Microbiology*, *Journal of Industrial Microbiology*, *Microbiome*, *PLoS One*, *The ISME Journal*, *Marine Ecology Progress Series*, *Biomolecules*.

Передовые идеи в методологии биопроспектинга можно услышать на конференциях “International Symposium on Marine Natural Products” и “European Conference on Marine Natural Products”, которые проводятся уже более 20 лет.

## КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ МОРСКОГО БИОПРОСПЕКТИНГА

Уже к 2003 г. из морских организмов было выделено более 14 000 новых химических соединений (Proksch et al., 2003) и выдано не менее 300 патентов на морские натуральные продукты (Kerr R., Kerr S., 1999). К 2012 г. были выделены и иденти-

фицированы из различных морских организмов уже более 20000 природных соединений (Hu et al., 2011). Подтверждает эту восходящую динамику и отчет “World Intellectual Property Indicators 2020” Всемирной организации интеллектуальной собственности (WIPO), согласно данным которой количество патентов депонированных микроорганизмов за первые два десятилетия XXI в. увеличилось почти в 3 раза.

За регистрацией и выходом на рынок в 2004 г. первого полученного в результате поиска активных биомолекул из морских организмов значимого препарата Ziconitide последовал целый ряд других фармацевтических средств (Newman et al., 2003; Malve, 2016). Характерно, что большая часть таких препаратов: Citarabine, Vidarabine, Squalanine, Yondelis, Aplidin, Dorisoneone A, Bryostatin 20, Ecteinascidin 743, Pseudopterosin, Halycondrin, Paltellamide, Theopalauamide – была разработана небольшими, малоизвестными компаниями.

Вместе с тем экономические показатели, связанные с рынком “морских” продуктов, в силу коммерческой тайны и динамизма этого направления ограниченно затрагиваются в обзорах и публикациях по этой теме. Согласно отчету “Marine Derived Drugs Market Research”, размещенному в 2020 г. на сайте <https://www.marketresearchengine.com>, ожидается, что к 2025 г. мировой рынок лекарств, полученных из морской среды, составит около 3.268 млрд долларов США при среднем росте в течение данного периода на 9.1%.

Хорошей иллюстрацией коммерциализации продуктов, полученных в том числе и с помощью биопроспектинга, является косметическая отрасль (Martins et al., 2014). Определенные успехи достигнуты в коммерциализации биотоплива из микроводорослей (Su et al., 2017).

Анализ развития европейских биоинженерных компаний, связанных с морскими ресурсами, показывает, что путь к патентам и последующим продуктам весьма сложен и занимает 10–12 лет (Greco, Cinquegrani, 2016). Соответственно, и стоимость разработки лекарств весьма велика, а вероятность успеха остается низкой: в среднем лишь около 10% лекарств, подвергающихся клиническим исследованиям, доходят до регистрации. Поэтому на уровне компаний постоянно происходят трансформации в управлении, а в производстве востребованы технологические инновации. В этой связи уместно упомянуть принцип “pipeline”, известный для многих фармацевтических компаний, сочетающих исследования и производство (R&D – research and development), что позволяет на основе маркетинговых и технологических знаний максимально оптимизировать биоразведку, находить нужные биомолекулы, создавать продукты и выводить их на рынок (Schuhmacher et al., 2018).

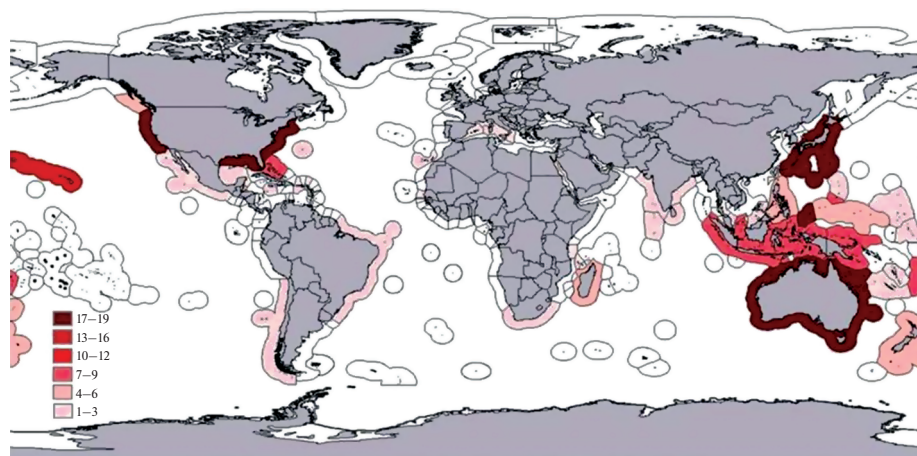


Рис. 4. Распределение и количество известных новых природных соединений в ИЭЗ прибрежных государств (по: Hunt, Vincent, 2006). Число соединений показано различными градациями красного цвета.

Однако успехи коммерциализации биопроспектинга были бы невозможны без развития методов поиска свойств биологических молекул и разработки препаратов. К уже традиционным методам комбинаторной химии и методу QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship – Количественные соотношения структура-свойство) на рубеже веков добавились новые подходы в разработке препаратов: рациональный драг-дизайн, виртуальный скрининг, компьютерное моделирование свойств молекул (Головки и др., 2008).

На современном этапе небольшие биотехнологические компании находятся в фазе конкретизации поиска, который нацелен на районы максимального видового многообразия, либо усиливают лабораторные исследования найденных свойств морских организмов. При этом все еще сохраняется тенденция разработки морских активных веществ за небольшими компаниями. Так, наиболее известные противоопухолевые препараты, полученные из морских беспозвоночных, выведены на рынок не самыми известными компаниями (Бочарова, Кравцова, 2018). Большинство же крупных биотехнологических компаний мира, таких как Abbott Laboratories (США), GlaxoSmithKline (Великобритания), Marine Polymer Technologies (США), Genzyme (США), Bayer Innovation (Германия), Takeda Oncology (Япония), продолжают придерживаться стратегии выбора и покупки зрелых биотехнологических стартапов. После открытия новых биологических образцов, как известно, неизбежен процесс их синтетического воспроизводства, на который (с минимальными издержками) способны только крупные компании.

Развитие биопроспектинга вызывает к жизни новую реальность и фактически ведет к переоценке стоимости биологических ресурсов как в исключительных экономических зонах (ИЭЗ)

прибрежных стран, так и в районах вне национальных юрисдикций. По версии Лири с соавторами (Leary et al., 2009), в 2006 г. эти ресурсы оценивались в 936 млрд долларов, включая потенциальные продукты для фармацевтики, пищевой промышленности и косметологии. Дальнейшее развитие биопроспектинга и, следовательно, коммерциализация результатов тесно увязываются с генной инженерией и синтетической биологией, что позволит получить новые штаммы с расширенными возможностями и устойчивостью к различным условиям (Kiran et al., 2018; Wang, 2021).

#### ПРАВОВЫЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ И ИНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАЗВИТИЯ БИОПРОСПЕКТИНГА

Появление биопроспектинга вызвало в мировом научном сообществе на всех уровнях, включая и государственный, серьезные дискуссии о его роли и ключевых последствиях: массовое изъятие биоресурсов, уязвимость мест обитания морских организмов и их генофонда.

Интенсивность развития биопроспектинга предопределили разные возможности отдельных государств и степень богатства прибрежных вод. Так, наиболее интенсивный биопроспектинг в начале тысячелетия велся в ИЭЗ развитых стран (США, Австралия, Япония), а также в экваториальной части, где видовое разнообразие весьма значительно (Hunt, Vincent, 2006) (рис. 4).

Правовые нормы, предусмотренные Конвенцией ООН 1982 г. по морскому праву и Конвенцией о биологическом разнообразии 1992 г., не были предназначены для обеспечения режима защиты биологических ресурсов (в том числе генетических) в районах, расположенных за пределами национальных юрисдикций. Отчасти, правовую лагуну заполнил Нагойский протокол (2010 г.) о

доступе и совместном использовании выгод, возникающих в результате использования генетических ресурсов. Тем не менее полностью закрыть пробел в международно-правовом регулировании деятельности в отношении использования морских генетических ресурсов не удалось, что создает соответствующие правовые коллизии, требующие решения. Среди таковых – ключевая трактовка и определение морских биологических и генетических ресурсов (Шувалова, Афанасьев, 2016).

В зонах национальной юрисдикции в качестве эффективного средства развития биопроспектинга предлагается контрактная система (Bhatia, Chugh, 2015), которая может быть основана на взаимно согласованных условиях между ключевыми заинтересованными сторонами (государством, обладающим генетическими ресурсами, носителями традиционных знаний и морскими биопоисковиками). Другими словами, предлагается внедрение механизма справедливого распределения выгоды (прибыли), в основу которого заложен этический принцип, призванный уберечь от биопиратства развивающиеся страны и направленный в первую очередь на защиту местных сообществ, существование которых непосредственно зависит от состояния биологических ресурсов (Efferth et al., 2016). Примером внедрения подобной политики является Индонезия, где предложена модель эксплуатации ресурсов в балансе максимальной долгосрочной и текущих целей (Dewi et al., 2008). Такая концепция совместного использования выгод от биопроспектинга (при наличии соглашений между заинтересованными сторонами) предполагает получение местным населением множества выгод от использования генетических ресурсов, включая сохранение биоразнообразия, экотуризм, научную инфраструктуру, передачу технологий, получение образования и денежных отчислений.

Для регулирования биопроспектинга, касающегося генетических ресурсов Мирового океана вне зон национальных юрисдикций, предлагается подход, который обеспечит для биоресурсов океана статус общего наследия (Lucia, 2018). Однако он имеет и весомые контраргументы (Бекашев, 2019), в основе которых национальные интересы государств, в том числе прибрежных. Интерес к биопроспектингу усиливается и конкуренцией за ресурсы между странами. Этот фактор, возможно, будет иметь в будущем приоритетное значение в Антарктике и Арктике, где сталкиваются амбиции крупнейших экономических держав мира (He et al., 2021). В той же Антарктике исследования ведутся, как правило, частными компаниями, а их результаты редко становятся доступными научным органам Консультативного совещания Договора об Антарктике (КСДА) и Комиссии по сохранению морских живых ресурсов Антаркти-

ки (АНТКОМ), что находится в противоречии с Договором об Антарктике.

Принимая во внимание всю совокупность обстоятельств и признавая необходимость улучшения правового регулирования в сфере использования генетических ресурсов Мирового океана (Боброва, Боржиа, 2022), в 2016 г. в ООН был создан специальный Подготовительный комитет для уточнения и конкретизации целей, задач и сферы применения разрабатываемого им документа на базе Конвенции ООН по морскому праву 1982 г. Положения этого в будущем юридически обязывающего документа должны определить содержание термина “морские генетические ресурсы”, процедуры передачи технологии и ряд других правовых понятий (Бекашев, 2019). В связи с разработкой нового правового документа подчеркивается важность гармонизации его положений с имеющимися правовыми документами (например, Договор об Антарктике 1959 г.) (Nickels, 2020).

Среди прочих эффектов, вызываемых биопроспектингом, необходимо отметить образовательный и экологический. Морская фармакогнозия, опирающаяся на успехи морского биопроспектинга, получает новое осмысление в университетских программах обучения фармацевтов (Cahlíková et al., 2020). Развитие биопроспектинга может способствовать усилению охраны окружающей среды (Beattie et al., 2011) при условии информирования о потенциальных перспективах сырья и необходимости сохранения видов, как носителей уникальных геномов.

Таким образом, биопроспектинг, как явление, уже начал приводить к изменениям локальных сообществ, создавая новый взгляд на Мировой океан, влияя на внешнюю политику государств, социальную сферу и бизнес.

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МОРСКОГО БИОПРОСПЕКТИНГА В РОССИИ И ОПЫТ НОРВЕГИИ

Российские исследования в области биопроспектинга находятся на начальном этапе. Характерным эпизодом является так и не принятая российскими учеными дефиниция понятия “биопроспектинг” (биоразведка или биопоиск). Так, в известном учебном пособии “Биотехнология” (Сазыкин и др., 2011) понятия “биопроспектинг” или “биоразведка” как таковые отсутствуют. Слабая информированность о биопроспектинге в научных кругах зеркально отражается и в управлении научными исследованиями. На федеральном уровне до последнего времени отсутствовал документ, устанавливающий комплексный и межотраслевой характер взаимодействия научных учреждений, а также задачи единого управления.

Государственное управление и регулирование рассматриваемого направления было обозначено лишь в комплексной программе развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 г. (утверждена Правительством РФ 24 апреля 2012 г. за № 1853п-П8). Однако документов на перспективу по развитию биотехнологий пока нет, при том что научное сообщество давно пытается определять цели и задачи развития биотехнологий (Прогноз..., 2014).

В этой связи уместно привести основные вехи “строительства” и опыта биопоиска соседней Норвегии (Svenson, 2013). Даже на европейском уровне Норвегия выделяется последовательными и масштабными исследованиями океана. Стратегия нового освоения биологических ресурсов в этой стране была разработана уже в середине 2000-х годов с учетом всех ранее проведенных проектов в области освоения биологических ресурсов. В 2007 г. создан центр инноваций в области поиска морских биопродуктивных элементов “MabSent”, в состав которого вошел банк морских данных и лабораторная высокотехнологичная платформа “Marbio”. К 2009 г. данное направление было закреплено в виде части национальной стратегии, которая включала ряд программ (в том числе и FUGE – Funksjonell genomforskning), направленных на коммерциализацию инноваций и исследований. Участниками проектов являлся ряд научных учреждений и научно-производственных и крупных национальных компаний, связанных с морской деятельностью (Гудимова и др., 2010). После 2013 г. на смену FUGE пришла программа BIOTEK 2021, посвященная развитию биотехнологий (Трофимов, 2014). На середину 2022 г. сведения о новой программе Норвегии в направлении морских биотехнологий отсутствуют, что вероятно характеризует недостаточную результативность BIOTEK 2021 и зависимость программы от государственной поддержки.

Российский опыт создания инфраструктуры и системы извлечения новых продуктов морского генеза невелик. Неким аналогом норвежской технологической платформы складывающейся российской системы биопроспектинга могут стать биоресурсные центры (БРЦ), предоставляющие услуги по хранению не только живых клеток, но также геномов и биоинформации, имеющей отношение к наследственности и функционированию биологических систем (Зиновьева и др., 2013). К 2022 г. интеграционные процессы коснулись не столько информационных, сколько функциональных сторон деятельности участников, которым мог бы быть интерес морской биопроспектинг. Примером такой интеграции, очевидно, является Межрегиональный научно-образовательный центр (МНОЦ) “МореАгроБиоТех”. Согласно релизам, в МНОЦ “МореАгроБиоТех” участвуют более 30 организаций и учреждений. Стратегиче-

ской целью центра является создание экосистемы опережающего инновационного развития, обеспечивающей разработку, производство и вывод на рынок глобально превосходящих и конкурентоспособных продуктов и технологий в морской сфере деятельности, освоение ресурсов Мирового океана и агробиотехнологий. МНОЦ имеет восемь проектов, которые синхронно определены в качестве приоритетных и в рамках Национальной технологической инициативы РФ.

Среди организаций и научных учреждений России крупнейшим центром исследования, заинтересованным в биопроспектинге, является ФИЦ “Фундаментальные основы биотехнологии” РАН, включающий Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН (ИНБИ РАН, Москва), Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского (ИНМИ РАН, Москва) и Институт биоинженерии им. К.Г. Скрыбина (ЦБ РАН, Москва).

Определенные успехи достигнуты в Национальном научном центре морской биологии им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН (ННЦМБ ДВО РАН, Владивосток), где создан Центр коллективного пользования – Ресурсная коллекция (ЦКП РК) “Морской био-банк”. Целью этого ЦКП РК является обеспечение проведения научных исследований с использованием имеющихся коллекций и оборудования в соответствии с международными протоколами сбора, каталогизации, поддержания и хранения биологических образцов морского происхождения.

Примером комплексного исследования морских организмов может служить опыт Института биологии южных морей им. О.А. Ковалевского РАН (ИнБЮМ РАН, Севастополь), где созданы и одновременно функционируют лаборатория биоразнообразия и функциональной геномики, отдел биотехнологий и фиторесурсов, отдел аквакультуры и морской фармакологии. Фактически, структура биопоисковых направлений ИнБЮМ соответствует примерам аналогичных зарубежных морских лабораторий.

В Зоологическом институте (ЗИН РАН, Санкт-Петербург) функционирует лаборатория эволюционной геномики и палеогеномики. Морской биопроспектинг является частью научной и образовательной деятельности Института живых систем Балтийского федерального университета им. И. Канта (БФУ, Калининград). Понимание задачи освоения ресурсов океана существует и в рыбохозяйственной науке (Кивва и др., 2018). Лаборатория эволюционной экологии и геномики гидробионтов создана в декабре 2018 г. по инициативе Уральского отделения РАН на базе ФГБУН ФИЦКИА “Институт комплексных исследований Арктики” (Архангельск), где также в рамках проекта “Современная исследовательская ин-

фраструктура Российской Федерации” с 2015 г. действует Российский музей центров биоразнообразия.

Однако наиболее известным за рубежом российским исследовательским центром, полностью специализирующимся на морском биопроспектинге и работающим в этой области со дня основания, является Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова (ТИБОХ, Владивосток). Этот институт, специалисты которого сотрудничают с 15 НИИ Азии, Америки и Европы, успешно демонстрирует возможности международной коллаборации (Stonik, 2018).

Таким образом, во всех крупных приморских городах России созданы и функционируют научные коллективы университетской, академической и рыбохозяйственной наук, вовлеченных в разной степени в изыскания, связанные с морским биопроспектингом.

Инфраструктура биопроспектинга обязана включать наличие мощной информационной базы. Таковой, очевидно, является единственная в России биоресурсная коллекция морских микроорганизмов (КММ ТИБОХ ДВО РАН), генофонд которой представлен более 4000 штаммами гетеротрофных бактерий и более 1000 штаммами микроскопических грибов (Исаева, 2022). В контексте инфраструктуры направления можно упомянуть и Центр коллективного пользования “ГЕНОМ”, который был создан в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН, Москва) при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ). Ежегодно сотрудники ЦКП выполняют несколько тысяч анализов ДНК и геномных структур по заказу сторонних научных коллективов институтов РАН, РАМН, МГУ, Министерства Здравоохранения РФ и других организаций, участвующих в выполнении Федеральных целевых программ РФ и научных проектов РФФИ.

Научные мероприятия по продвижению морского биопроспектинга в России пока отсутствуют, а необходимость его выделения в отдельное направление в рамках общей темы изучения уникальных природных ресурсов пока не обеспечена достаточным количеством исследователей. Так, на Первом научном Форуме “Генетические ресурсы России”, прошедшем на базе ЗИН РАН в июне 2022 г., секции, посвященной ресурсам морей России, организовано не было. Тем не менее на этой же конференции весьма точно было замечено, что “важными критериями для инфраструктуры является стабильность деятельности, высокий научный, методический и технологический уровень работ, экономическая рациональность” (Синеокий, 2022, с. 14).

Явным недостатком для складывающейся российской модели освоения морских биологиче-

ских ресурсов является отсутствие к ним интереса со стороны российских фармацевтических компаний, а также отсутствие (за некоторым исключением) биоинженерных компаний в РФ. Усилия отечественной “фармы” направлены в первую очередь на создание российских аналогов наиболее известных, а следовательно, “коммерчески беспроигрышных” продуктов мировой фармацевтической отрасли, что объективно не позволяет прогнозировать интерес российских компаний к биоразведке в ближайшие годы.

Очевидно, что в условиях геополитических ограничений партнерами российских научных учреждений и консорциумов для коммерциализации результатов исследований и биопоиска в ближайшие годы должны стать компании из стран Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока. Вместе с тем внутренние резервы для качественного рывка биопроспектинга в России видятся в создании партнерства и коллаборации между академической, прикладной, университетской наукой и бизнесом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен морского биопроспектинга — не только явление, предопределенное развитием фармацевтической промышленности, но и часть технологического ответа на развитие общества и современной индустрии. Динамика развития этого направления имеет взрывной характер: количество публикаций, коммерциализация результатов биопоиска особенно значительны в последнее десятилетие, что говорит о вступлении его в активную фазу роста. Масштабы современной биоразведки охватили все районы Мирового океана и различные уровни организации живых организмов.

Преодолевая существенные проблемы в методологии, техническом обеспечении и информационной базе, морской биопроспектинг совершенствуется в качестве научного инструмента для последующей коммерциализации во многих направлениях фармакологии, а также в других отраслях. Следствием развития биопоиска стали социальные изменения прибрежных сообществ, поиск новых правовых концепций и определений в этике научных исследований. Очевидно также изменение мировоззрения людей по отношению к Мировому океану.

Российское научное сообщество находится лишь в начальной стадии формирования целей и задач биопроспектинга. Не существует устойчивой целостной организационной структуры, которая могла бы продвигать философию этого направления в России. Вместе с тем ряд отечественных научных учреждений смогли добиться определенных результатов в морском биопро-

спектинге, что позволяет надеяться на дальнейший прогресс российской науки в развитии данного направления в нашей стране.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы признательны анонимным рецензентам за высказанные ценные замечания и предложения, позволившие улучшить качество предлагаемого обзора.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ажгихин И.С., Шпаков Ю.Н., Кипиани Р.Е., Гандель В.Г.*, 1982. Морская фармация: Теория и практика нового направления в фармацевтической науке. Кишинев: Штиинца. 260 с.
- Бекляшев К.А.*, 2019. Будут ли морские генетические ресурсы объектом международно-правовой охраны? // *Рыбное хозяйство*. № 3. С. 48–54.
- Боброва Ю.В., Боржиа Ф.*, 2022. Проблемы международно-правового регулирования сохранения и устойчивого использования морского биоразнообразия в районах за пределами действия национальной юрисдикции // *Журн. зарубежного законодательства и сравнительного правоведения*. Т. 18. № 3. С. 37–47. <https://doi.org/10.12737/jflcl.2022.034>
- Бочарова Е.А., Крайцова В.Н.*, 2018. Лекарственные противоопухолевые препараты из морских организмов (обзор) // *Уч. зап. Крымского фед. ун-та им. В.И. Вернадского. Биология. Химия*. № 4 (70). С. 19–41.
- Головко Ю.С., Ивашкевич О.А., Головко А.С.*, 2012. Современные методы поиска новых лекарственных средств // *Вестн. БГУ. Сер. 2. Химия. Биология. География*. № 1. С. 7–15.
- Головко Ю.С., Ивашкевич О.А., Матулис В.Э., Гапоник П.Н.*, 2008. Основные направления компьютерного моделирования биологической активности молекул // *Химические проблемы создания новых материалов и технологий*. Минск: БГУ. С. 144–164.
- Гудимова Е.Н., Габриельсен Х.Л., Прищепина Б.Ф.*, 2010. Биопроспектинг и биотехнологии: подходы к освоению морских биологических ресурсов Арктики // *Рыбное хозяйство*. № 5. С. 31–35.
- Зиновьева Н.А., Фисинин В.И., Багиров В.А., Костюнина О.В., Гладырь Е.А.*, 2013. Биоресурсные центры как форма сохранения генетических ресурсов животных сельскохозяйственного назначения // *Достижения науки и техники АПК*. № 11. С. 40–41.
- Исаева М.П.*, 2022. Геномный биопроспектинг в изучении биоресурсной коллекции КММ ТИБОХ ДВО РАН: первые успехи и перспективы // *Генетические ресурсы России: Сб. тез. пленарных докл. I научн. форума, Санкт-Петербург, 21–24 июня 2022 г. М.: Изд-во “Перо”*. С. 15.
- Кивва К.К., Бобылев А.Б., Артемов Р.В., Мухин В.А., Мюге Н.С. и др.*, 2018. Наше видение будущего рыбохозяйственной науки // *Современные проблемы и перспективы развития рыбохозяйственного комплекса. Мат-лы VI науч.-практ. конф. молодых учёных с междунар. участием. М.: ВНИРО*. С. 117–122.
- Кудрявцева Н.М., Телегина Г.Ф.*, 2020. Барвинок в современной фармакотерапии (обзор литературы) // *Педиатрический вестн. Южного Урала*. № 1. С. 111–115.
- Макарьева Т.Н., Сильченко А.С., Кича А.А., Ляхова Е.Г., Колесникова С.А. и др.*, 2014. Поиск и выделение новых природных соединений из морских беспозвоночных, исследования их структур и биологических активностей // *Вестн. ДВО РАН*. № 1. С. 135–141.
- Несговорова Г.П.*, 2012. Биоинформатика: пути развития и перспективы // *Информатика в науке и образовании*. Новосибирск: Ин-т систем информатики им. А.П. Ершова СО РАН. С. 71–89.
- Орлова Т.И., Булгакова В.Г., Полин А.Н.*, 2015. Вторичные метаболиты морских микроорганизмов. I. Вторичные метаболиты морских актиномицетов // *Антибиотики и химиотерапия*. Т. 60. № 7–8. С. 47–59.
- Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Биотехнологии, 2014 / Под. ред. Гохберга Л.М., Кирпичникова М.П. М.: Министерство образования и науки Российской Федерации, НИУ “Высшая школа экономики”. 48 с.
- Садовничий В.А., Акаев А.А., Коротаев А.В., Малков С.Ю.*, 2012. Моделирование и прогнозирование мировой динамики. М.: ИСПИ РАН. 359 с.
- Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И., Катлинский А.В.* (ред.), 2008. Биотехнология. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. 3-е изд., стер. М.: Академия. 256 с.
- Седых А.Е., Галкина И.В., Галкин В.И.*, 2009. Программа “Xchem” – использование фрагментов химической структуры для поиска и моделирования химических и биологических свойств // *Уч. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. Т. 151 (1). С. 80–92.
- Синеокий С.П.*, 2022. Развитие инфраструктуры в области микробных биоресурсов биотехнологического назначения // *Генетические ресурсы России: Сб. тез. пленарных докл. I научн. форума, Санкт-Петербург, 21–24 июня 2022 г. М.: Изд-во “Перо”*. С. 14.
- Стоник В.А.*, 2016. Некоторые результаты и тенденции развития исследований морских биологически активных метаболитов // *Тихоокеанский мед. журн.* № 4(66). С. 16–18.
- Трофимов Н.А.*, 2014. Исследование океана: перспективы морской биотехнологии // *Наука за рубежом*. № 28. С. 1–16.

- Шувалова Т.В., Афанасьев П.К., 2016. Международно-правовые проблемы определения режима доступа к морским генетическим ресурсам и распределения выгод от их использования // Рыбное хозяйство. № 3. С. 4–8.
- Abida H., Ruchaud S., Rios L., Humeau A., Probert I., et al., 2013. Bioprospecting marine plankton // *Mar. Drugs*. V. 11. P. 4594–4611. <https://doi.org/10.3390/md11114594>
- Adegboye M.F., Ojuederie O.B., Talia P.M., Babalola O.O., 2021. Bioprospecting of microbial strains for biofuel production: Metabolic engineering, applications, and challenges // *Biotechnol. Biofuels*. V. 14. Art. 5. <https://doi.org/10.1186/s13068-020-01853-2>
- Amaro H.M., Guedes A.C., Malcata F.X., 2011. Antimicrobial activities of microalgae: An invited review // *Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*. V. 2 / Ed. Méndez-Vilas A. Badajoz: Formatex Research Center. P. 1272–1284.
- Artuso A., 2002. Bioprospecting, benefit sharing, and biotechnological capacity building // *World Dev.* V. 30. № 8. P. 1355–1368.
- Barten R., Wijffels R.H., Barbosa M.J., 2020. Bioprospecting and characterization of temperature tolerant microalgae from Bonaire // *Algal Res.* V. 50. Art. 102008. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.102008>
- Beattie A.J., Hay M., Magnusson B. et al., 2011. Ecology and bioprospecting // *Austral Ecol.* V. 36. P. 341–356. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9993.2010.02170.x>
- Benkendorff K., Davis A.R., Bremner J.B., 2001. Chemical defense in the egg masses of benthic invertebrates: An assessment of antibacterial activity in 39 mollusks and 4 polychaetes // *J. Invertebr. Pathol.* V. 78. № 2. P. 109–118. <https://doi.org/10.1006/jipa.2001.5047>
- Bharathi S., Saravanan D., Radhakrishnan M., Balagurunathan R., 2011. Bioprospecting of marine yeast with special reference to inulinase production // *Int. J. Chem-Tech Res.* V. 3. № 3. P. 1514–1519.
- Bhatia P., Chugh A., 2015. Role of marine bioprospecting contracts in developing access and benefit sharing mechanism for marine traditional knowledge holders in the pharmaceutical industry // *Glob. Ecol. Conserv.* V. 3. P. 176–187.
- Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. et al., 2015. Marine natural products // *Nat. Prod. Rep.* V. 32. № 2. P. 116–211. <https://doi.org/10.1039/c4np00144c>
- Bohutskiy P., Liu K., Nasr L.K. et al., 2015. Bioprospecting of microalgae for integrated biomass production and phytoremediation of unsterilized wastewater and anaerobic digestion centrate // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* V. 99. P. 6139–6154.
- Bolton J.J., Davies-Coleman M.T., Coyne V.E., 2013. Innovative processes and products involving marine organisms in South Africa // *Afr. J. Mar. Sci.* V. 35. № 3. P. 449–464. <https://doi.org/10.2989/1814232X.2013.830990>
- Brock T.D., Freeze H., 1969. *Thermus aquaticus* gen. n. and sp. n., a nonsporulating extreme thermophile // *J. Bacteriol.* V. 98. № 1. P. 289–297. <https://doi.org/10.1128/jb.98.1.289-297.1969>
- Bull A.T., Stach J.E.M., Ward A.C., Goodfellow M., 2005. Marine actinobacteria: perspectives, challenges, future directions // *Antonie van Leeuwenhoek*. V. 87. P. 65–79. <https://doi.org/10.1007/s10482-004-6562-8>
- Cahlíková L., Šafratová M., Hošťálková A. et al., 2020. Pharmacognosy and its role in the system of profile disciplines in pharmacy // *Nat. Product Commun.* V. 15. № 9. <https://doi.org/10.1177/1934578X20945450>
- Capon R.J., 2001. Marine bioprospecting – Trawling for treasure and pleasure // *Eur. J. Org. Chem.* № 4. P. 633–645.
- Cappello E., Nieri P., 2021. From life in the sea to the clinic: The marine drugs approved and under clinical trial // *Life*. V. 11. Art. 1390. <https://doi.org/10.3390/life11121390>
- Casas S.M., Comesaca P., Cao A., Villalba A., 2011. Comparison of antibacterial activity in the hemolymph of marine bivalves from Galicia (NW Spain) // *J. Invertebr. Pathol.* V. 106. P. 343–345. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2010.11.007>
- Chen J., Xu L., Zhou Y., Han B., 2021. Natural products from actinomycetes associated with marine organisms // *Mar. Drugs*. V. 19. № 11. Art. 629. <https://doi.org/10.3390/md19110629>
- Chen P.-Y., McKittrick J., Meyers M.A., 2012. Biological materials: Functional adaptations and bioinspired designs // *Prog. Mater. Sci.* V. 57. P. 1492–1704.
- Cooper E.L., 2005. Bioprospecting: a CAM Frontier // *eCAM*. V. 2. № 1. P. 1–3. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh062>
- Costello M.J., Chaudhary C., 2017. Marine biodiversity, biogeography, deep-sea gradients, and conservation // *Curr. Biol.* V. 27. № 11. P. R511–R527. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.060>
- Demunshi Y., Chugh A., 2010. Role of traditional knowledge in marine bioprospecting // *Biodivers. Conserv.* V. 19. P. 3015–3033. <https://doi.org/10.1007/s10531-010-9879-9>
- Dewi A.S., Tarman K., Uria A.R., Greifswald E., 2008. Marine natural products: Prospects and impacts on the sustainable development in Indonesia // *Proc. Indonesian Students' Scientific Meeting, Delft, The Netherlands, May 2008*. P. 54–63.
- Dhole N.P., Dar M.A., Pandit R.S., 2021. Recent advances in the bioprospection and applications of chitinolytic bacteria for valorization of waste chitin // *Arch. Microbiol.* V. 203. № 5. P. 1953–1969. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02234-5>
- Diggins F.W., 1999. The true history of the discovery of penicillin, with refutation of the misinformation in the literature // *Brit. J. Biomed. Sci.* V. 56. № 2. P. 83–93.
- Draaisma R.B., Wijffels R.H., Slegers P.E. et al., 2013. Food commodities from microalgae // *Curr. Opin. Biotechnol.* V. 24. P. 169–177.
- Duncan K., Haltli B., Gill K.A., Kerr R.G., 2014. Bioprospecting from marine sediments of New Brunswick, Canada: Exploring the relationship between total bacterial diversity and actinobacteria diversity // *Mar. Drugs*. V. 12. P. 899–925. <https://doi.org/10.3390/md12020899>

- Dutertre S., Lewis R.J.*, 2010. Use of venom peptides to probe ion channel structure and function // *J. Biol. Chem.* V. 285. P. 13315–13320.
- Efferth T., Banerjee M., Paul N.W. et al.*, 2016. Biopiracy of natural products and good bioprospecting practice // *Phytomed.* V. 23. № 2. P. 166–173.  
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.006>
- Egan S., Harder T., Burke C. et al.*, 2013. The seaweed holobiont: Understanding seaweed-bacteria interactions // *FEMS Microbiol. Rev.* V. 37. № 3. P. 462–476.  
<https://doi.org/10.1111/1574-6976.12011>
- Elissawy A.M., Soleiman Dehkordi E., Mehdinezhad N. et al.*, 2021. Cytotoxic alkaloids derived from marine sponges: A comprehensive review // *Biomolecules.* V. 11. № 2. Art. 258.  
<https://doi.org/10.3390/biom11020258>
- Fajarningsih N.D.*, 2012. An emerging marine biotechnology: Marine drug discovery // *Squalen.* V. 7. № 2. P. 89–98.
- Feller G., Gerday C.*, 2003. Psychrophilic enzymes: Hot topics in cold adaptation // *Nat. Rev. Microbiol.* V. 1. P. 200–208.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro773>
- Fenical W., Jensen P.*, 2006. Developing a new resource for drug discovery: Marine actinomycete bacteria // *Nat. Chem. Biol.* V. 2. P. 666–673.  
<https://doi.org/10.1038/nchembio841>
- Ferrer M., Golyshina O.V., Chernikova T.N. et al.*, 2005. Novel hydrolase diversity retrieved from a metagenome library of bovine rumen microflora // *Environ. Microbiol.* V. 7. P. 1996–2010.  
<https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00920.x>
- Francis S.C., Rebello S., Mathachan Aneesh E. et al.*, 2021. Bioprospecting of gut microflora for plastic biodegradation // *Bioengineered.* V. 12. № 1. P. 1040–1053.  
<https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1902173>
- Goodfellow M., Fiedler H.-P.*, 2010. A guide to successful bioprospecting: Informed by actinobacterial systematics // *Antonie van Leeuwenhoek.* V. 98. P. 119–142.  
<https://doi.org/10.1007/s10482-010-9460-2>
- Gonçalves C., Costa P.M.*, 2021. Cephalotoxins: A hotspot for marine bioprospecting? // *Front. Mar. Sci.* V. 8. Art. 647344.  
<https://doi.org/10.3389/fmars.2021.647344>
- Grant P., Mackie A.*, 1977. Drugs from the sea – fact or fantasy? // *Nature.* V. 267. P. 786–788.
- Greco G.R., Cinquegrani M.*, 2016. Firms plunge into the sea. Marine biotechnology industry, a first investigation // *Front. Mar. Sci.* V. 2. Art. 124.  
<https://doi.org/10.3389/fmars.2015.00124>
- Green D.W., Padula M.P., Santos J. et al.*, 2013. A therapeutic potential for marine skeletal proteins in bone regeneration // *Mar. Drugs.* V. 11. P. 1203–1220.  
<https://doi.org/10.3390/md11041203>
- Haefner B.*, 2003. Drugs from the deep: Marine natural products as drug candidates // *DDT.* V. 8. № 12. P. 536–544.
- Haque N., Parveen S., Tang T., Wei J., Huang Z.*, 2022. Marine natural products in clinical use // *Mar. Drugs.* V. 20. Art. 528.  
<https://doi.org/10.3390/md20080528>
- Harden-Davies H.*, 2016. Deep-sea genetic resources: New frontiers for science and stewardship in areas beyond national jurisdiction // *Deep-Sea Res. II. Top. Stud. Oceanogr.* V. 137. P. 504–513.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsr2.2016.05.005>
- Haug T., Kjuul A.K., Stensvåg K. et al.*, 2002. Antibacterial activity in four marine crustacean decapods // *Fish Shellfish Immunol.* V. 12. № 5. P. 371–385.  
<https://doi.org/10.1006/fsim.2001.0378>
- He L., Chen J., Huang R., Huang Y.*, 2021. Legal challenges to the Antarctic Treaty System and the protection of China's basic rights and interests in Antarctica // *China Oceans L. Rev.* V. 39. P. 51–76.
- Hossain A., Dave D., Shahidi F.*, 2020. Northern sea cucumber (*Cucumaria frondosa*): A potential candidate for functional food, nutraceutical, and pharmaceutical sector // *Mar. Drugs.* V. 18. № 5. Art. 274.  
<https://doi.org/10.3390/md18050274>
- Hu G.P., Yuan J., Sun L. et al.*, 2011. Statistical research on marine natural products based on data obtained between 1985 and 2008 // *Mar. Drugs.* V. 9. P. 514–525.
- Hunt B., Vincent A.C.J.*, 2006. Scale and sustainability of marine bioprospecting for pharmaceuticals // *J. Human Environ.* V. 35. № 2. P. 57–64.
- Innis M.A., Myambo K.B., Gelfand D.H., Brow M.A.*, 1988. DNA sequencing with *Thermus aquaticus* DNA polymerase and direct sequencing of polymerase chain reaction-amplified DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 85. № 24. P. 9436–9440.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.85.24.9436>
- Ireland C.M., Copp B.R., Foster M.P. et al.*, 1993. Biomedical potential of marine natural products // *Pharmaceutical and Bioactive Natural Products* / Eds Attaway D.H., Zaborsky O.R. Boston: Springer. P. 1–43.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2391-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2391-2_1)
- Johansen S.D., Emblem A., Karlsen B.O., Okkenhaug S., Hansen H. et al.*, 2010. Approaching marine bioprospecting in hexacorals by RNA deep sequencing // *New Biotechnol.* V. 27. P. 267–275.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbt.2010.02.019>
- Kalinin V.I., Silchenko A.S., Avilov S.A., Stonik V.A.*, 2021. Progress in the studies of triterpene glycosides from sea cucumbers (Holothuroidea, Echinodermata) between 2017 and 2021 // *Nat. Prod. Commun.* V. 16. № 10. P. 1–24.  
<https://doi.org/10.1177/1934578X211053934>
- Kamyab E., Kellermann M.Y., Kunzmann A., Schupp P.J.*, 2020. Chemical biodiversity and bioactivities of saponins in Echinodermata with an emphasis on sea cucumbers (Holothuroidea) // *YOUMARES 9 – The Oceans: Our Research, Our Future* / Eds Jungblut S., Liebich V., Bode-Dalby M. Cham: Springer. P. 121–157.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-20389-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-20389-4_7)
- Kerr R.G., Kerr S.S.*, 1999. Marine natural products as therapeutic agents // *Expert Opin. Ther. Path.* V. 9. P. 1207–1222.
- Khan M.I., Shin J.H., Kim J.D.*, 2018. The promising future of microalgae: Current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for bio-fuels, feed, and other products // *Microb. Cell Fact.*

- V. 17. № 1. Art. 36.  
<https://doi.org/10.1186/s12934-018-0879-x>
- Kiran G.S., Ramasamy P., Sekar S. et al.*, 2018. Synthetic biology approaches: Towards sustainable exploitation of marine bioactive molecules // *Int. J. Biol. Macromol.* V. 112. P. 1278–1288.
- Kodzius R., Gojobori T.*, 2015. Marine metagenomics as a source for bioprospecting // *Mar. Genomics.* V. 24. Pt. 1. P. 21–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.margen.2015.07.001>
- Kubaneck J., Jensen P.R., Keifer P.A. et al.*, 2003. Seaweed resistance to microbial attack: A targeted chemical defense against marine fungi // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 100. № 12. P. 6916–6921.
- Kumari M., Padhi S., Sharma S. et al.*, 2021. Biotechnological potential of psychrophilic microorganisms as the source of cold-active enzymes in food processing applications // *3 Biotech.* V. 11. Art. 479.  
<https://doi.org/10.1007/s13205-021-03008-y>
- Lalli C.M., Parsons T.R.*, 1997. Benthos // *Biological Oceanography: An Introduction.* Amsterdam: Elsevier. P. 177–195.  
<https://doi.org/10.1016/b978-075063384-0/50063-3>
- Lam K.S.*, 2006. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes // *Curr. Opin. Microbiol.* V. 9. P. 245–251.  
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.03.004>
- Leal M.C., Calado R., Sheridan C. et al.*, 2013. Coral aquaculture to support drug discovery // *Trends Biotechnol.* V. 31. № 10. P. 555–561.  
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.06.004>
- Leal M.C., Madeira C., Brandão C.A. et al.*, 2012a. Bioprospecting of marine invertebrates for new natural products – a chemical and zoogeographical perspective // *Molecules.* V. 17. P. 9842–9854.  
<https://doi.org/10.3390/molecules17089842>
- Leal M.C., Puga J., Serôdio J. et al.*, 2012b. Trends in the discovery of new marine natural products from invertebrates over the last two decades – where and what are we bioprospecting? // *PLoS One.* V. 7. № 1. Art. e30580.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030580>
- Leary D., Vierros M., Hamon G. et al.*, 2009. Marine genetic resources: A review of scientific and commercial interest // *Mar. Policy.* V. 33. № 2. P. 183–194.
- Liu X., Ashforth E., Ren B. et al.*, 2010. Bioprospecting microbial natural product libraries from the marine environment for drug discovery // *J. Antibiot.* V. 63. № 8. P. 415–422.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2010.56>
- Lorenzo F.D., Palmigiano A., Paciello I. et al.*, 2017. The deep-sea polyextremophile *Halobacteroides lacunaris* TB21 rough-type LPS: Structure and inhibitory activity towards toxic LPS // *Mar. Drugs.* V. 15. № 7. Art. 201.  
<https://doi.org/10.3390/md15070201>
- Lucia V., de*, 2018. The concept of commons and marine genetic resources in areas beyond national jurisdiction // *Marit. Saf. Secur. Law J.* № 5. P. 1–21.
- Machida K., Abe T., Arai D. et al.*, 2014. Cinanthrenol A, an estrogenic steroid containing phenanthrene nucleus, from a marine sponge *Cinachyrella* sp. // *Org. Lett.* V. 16. P. 1539–1541.  
<https://doi.org/10.1021/ol5000023>
- Malve H.*, 2016. Exploring the ocean for new drug developments: Marine pharmacology // *J. Pharm. Bioall. Sci.* V. 8. P. 83–91.  
<https://doi.org/10.4103/0975-7406.171700>
- Martin D.F., Padilla G.M.*, 1973. *Marine Pharmacognosy: Action of Marine Biotoxins at the Cellular Level.* N.-Y.: Academic Press. 330 p.
- Martins A., Vieira H., Santos H.G.S.*, 2014. Marketed marine natural products in the pharmaceutical and cosmetic industries: Tips for success // *Mar. Drugs.* V. 12. P. 1066–1101.  
<https://doi.org/10.3390/md12021066>
- Mateo N., Nader W., Tamayo G.*, 2001. Bioprospecting // *Encyclopedia of Biodiversity.* V. 1. N.-Y.: Academic Press. P. 471–488.
- Meyers M.A., Chen P.-Y., Lin A.Y.-M., Seki Y.*, 2008. Biological materials: Structure and mechanical properties // *Prog. Mater. Sci.* V. 53. № 1. P. 1–206.
- Meyers M.A., Chen P.-Y., López M.I. et al.*, 2011. Biological materials: A materials science approach // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* V. 4. P. 626–657.
- Min Jou W., Haegeman G., Ysebaert M., Fiers W.*, 1972. Nucleotide sequence of the gene coding for the bacteriophage MS2 coat protein // *Nature.* V. 237. P. 82–88.  
<https://doi.org/10.1038/237082a0>
- Nadar V.M., Manivannan S., Chinnaiyan R. et al.*, 2022. Review on marine sponge alkaloid, aaptamine: A potential antibacterial and anticancer drug // *Chem. Biol. Drug Des.* V. 99. № 1. P. 103–110.  
<https://doi.org/10.1111/cbdd.13932>
- National Research Council, 2002. *Marine Biotechnology in the Twenty-First Century: Problems, Promise, and Products.* Washington: The National Academies Press. 130 p.  
<https://doi.org/10.17226/10340>
- Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M.*, 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002 // *J. Nat. Prod.* V. 66. P. 1022–1037.
- Nickels P.P.*, 2020. Revisiting bioprospecting in the Southern Ocean in the context of the BBNJ negotiations // *Ocean Dev. Int. Law.* V. 51. № 3. P. 193–216.  
<https://doi.org/10.1080/00908320.2020.1736773>
- Núñez-Pons L., Shilling A., Verde C. et al.*, 2020. Marine terpenoids from polar latitudes and their potential applications in biotechnology // *Mar. Drugs.* V. 18. Art. 401.  
<https://doi.org/10.3390/md18080401>
- Paul S.I., Majumdar B.C., Ehsan R. et al.*, 2021. Bioprospecting potential of marine microbial natural bioactive compounds // *J. Appl. Biotechnol. Rep.* V. 8. № 2. P. 96–108.  
<https://doi.org/10.30491/JABR.2020.233148.1232>
- Penesyan A., Kjelleberg S., Egan S.*, 2010. Development of novel drugs from marine surface associated microorganisms // *Mar. Drugs.* V. 8. № 3. P. 438–459.  
<https://doi.org/10.3390/md8030438>
- Pereira C.R., Costa-Lotuf L.V.*, 2012. Bioprospecting for bioactives from seaweeds: Potential, obstacles and alternatives // *Braz. J. Pharmacogn.* V. 22. № 4. P. 894–905.  
<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000077>

- Proksch P., Edrada-Ebel R.A., Ebel R., 2003. Drugs from the sea – opportunities and obstacles // *Mar. Drugs*. V. 1. P. 5–17.
- Raja A., Prabakarana P., 2011. Actinomycetes and drug – an overview // *Am. J. Drug Disc. Devel.* V. 1. № 2. P. 75–84.
- Rizzo C., Lo Giudice A., 2020. The variety and inscrutability of polar environments as a resource of biotechnologically relevant molecules // *Microorganisms*. V. 8. № 9. Art. 1422.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8091422>
- Rotter A., Barbier M., Bertoni F. et al., 2021. The essentials of marine biotechnology // *Front. Mar. Sci.* V. 8. Art. 629629.  
<https://doi.org/10.3389/fmars.2021.629629>
- Roumpeka D.D., Wallace R.J., Escalettes F. et al., 2017. A review of bioinformatics tools for bio-prospecting from metagenomic sequence data // *Front. Genet.* V. 8. Art. 23.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00023>
- Salih A., Larkum A.W., Cronin T.W. et al., 2004. Biological properties of coral GFP-type proteins provide clues for engineering novel optical probes and biosensors // *Proc. SPIE: Genetically Engineered and Optical Probes for Biomedical Applications II*. V. 5329. P. 61–72.  
<https://doi.org/10.1117/12.548926>
- Santos-Gandelman J.F., Giambiagi-deMarval M., Oelemann W.M., Laport M.S., 2014. Biotechnological potential of sponge-associated bacteria // *Curr. Pharm. Biotechnol.* V. 15. № 2. P. 143–155.  
<https://doi.org/10.2174/1389201015666140711115033>
- Scannell J.W., Blanckley A., Boldon H., Warrington B., 2012. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency // *Nat. Rev. Drug Discov.* V. 11. P. 191–200.
- Schuhmacher A., Gassmann O., McCracken N., Hinder M., 2018. Open innovation and external sources of innovation. An opportunity to fuel the R&D pipeline and enhance decision making? // *J. Translat. Med.* V. 16. № 1. Art. 14.  
<https://doi.org/10.1186/s12967-018-1499-2>
- Silva A.F., da, Banat I.M., Giachini A.J., Robl D., 2021. Fungal biosurfactants, from nature to biotechnological product: Bioprospection, production and potential applications // *Bioproc. Biosyst. Engin.* V. 44. № 10. P. 2003–2034.  
<https://doi.org/10.1007/s00449-021-02597-5>
- Singh R.P., Reddy C.R., 2014. Seaweed-microbial interactions: Key functions of seaweed-associated bacteria // *FEMS Microbiol. Ecol.* V. 88. № 2. P. 213–230.  
<https://doi.org/10.1111/1574-6941.12297>
- Smith W.L., Wheeler W.C., 2006. Venom evolution widespread in fishes: A phylogenetic road map for the bioprospecting of piscine venoms // *J. Hered.* V. 97. № 3. P. 206–217.  
<https://doi.org/10.1093/jhered/esj034>
- Stach J.E.M., Maldonado L.A., Masson D.G. et al., 2003. Statistical approaches for estimating actinobacterial diversity in marine sediments // *Appl. Environ. Microbiol.* V. 69. P. 6189–6200.
- Stonik V.A., 2018. Some results of international collaboration of G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences // *Vestnik FEB RAS*. № 6S. P. 5–16.  
<https://doi.org/10.25808/08697698.2018.202.6S.001>
- Su Y., Song K., Zhang P. et al., 2017. Progress of microalgae biofuel's commercialization // *Renew. Sustain. Energy Rev.* V. 74. P. 402–411.
- Sudarshan S., Krishnaveni K.N., Karthik R., Aanand S., 2021. Bioprospecting life saving drugs from jellyfish venom // *Biotica Res. Today*. V. 3. № 10. P. 920–924.
- Svenson J., 2013. MabCent: Arctic marine bioprospecting in Norway // *Phytochem. Rev.* V. 12. P. 567–578.  
<https://doi.org/10.1007/s11101-012-9239-3>
- Synnes M., 2007. Bioprospecting of organisms from the deep sea: scientific and environmental aspects // *Clean Techn. Environ. Policy*. V. 9. P. 53–59.  
<https://doi.org/10.1007/s10098-006-0062-7>
- Sysoev M., Grötzinger S.W., Renn D. et al., 2021. Bioprospecting of novel extremozymes from prokaryotes – The advent of culture-independent methods // *Front. Microbiol.* V. 12. Art. 630013.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630013>
- Takamatsu S., Hodges T.W., Rajbhandari I. et al., 2003. Marine natural products as novel antioxidant prototypes // *J. Nat. Prod.* V. 66. P. 605–608.
- Tramper J., Battershill C., Brandenburg W. et al., 2003. What to do in marine biotechnology? // *Biomol. Eng.* V. 20. P. 467–471.  
[https://doi.org/10.1016/s1389-0344\(03\)00077-7](https://doi.org/10.1016/s1389-0344(03)00077-7)
- Uma G., Babu M.M., Prakash V.S.G. et al., 2020. Nature and bioprospecting of haloalkaliphilics: A review // *World J. Microbiol. Biotechnol.* V. 36. № 5. Art. 66.  
<https://doi.org/10.1007/s11274-020-02841-2>
- Urbarova I., Karlsen B.O., Okkenhaug S. et al., 2012. Digital marine bioprospecting: Mining new neurotoxin drug candidates from the transcriptomes of cold-water sea anemones // *Mar. Drugs*. V. 10. P. 2265–2279.  
<https://doi.org/10.3390/md10102265>
- Vinothini S., Hussain A.J., Jayaprakashvel M., 2014. Bioprospecting of halotolerant marine bacteria from the Kelambakkam and Marakkanam Salterns, India for wastewater treatment of plant growth promotion // *Biosci. Biotechnol. Res. Asia*. V. 11. P. 313–321.  
<https://doi.org/10.13005/bbra/1425>
- Wang X., 2021. Genetic engineering-based approach to explore the bioactive potential of *Pseudoalteromonas rubra* S4059, a prodigiosin-producing marine bacterium. PhD Thesis. Lyngby: DTU Bioengineering. 163 p.
- Wenter D.A., 2003. Part of the human genome sequence // *Science*. V. 299. P. 1183–1184.  
<https://doi.org/10.1126/science.299.5610.1183>
- Wright J., 1987. Drugs from the sea – A sunken treasure? // *OCEANS'87*. Halifax, Canada: IEEE. P. 923–928.  
<https://doi.org/10.1109/OCEANS.1987.1160707>
- Yao H., Dao M., Imholt T. et al., 2010. Protection mechanisms of the iron-plated armor of a deep-sea hydrothermal vent gastropod // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 107. P. 987–992.
- Zhang C., Gao M., Liu G. et al., 2022a. Relationship between skin scales and the main flow field around the shortfin mako shark *Isurus oxyrinchus* // *Front. Bioeng. Biotechnol.* V. 10. Art. 742437.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.742437>
- Zhang H., Wu X., Quan L., Ao Q., 2022b. Characteristics of marine biomaterials and their applications in biomedicine // *Mar. Drugs*. V. 20. № 6. Art. 372.  
<https://doi.org/10.3390/md20060372>

## The phenomenon of marine bioprospecting

S. M. Rusyaev<sup>a</sup>, A. M. Orlov<sup>b, c, d, e, f, \*</sup>

<sup>a</sup>*Magadan Branch of the Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography  
st. Portovaya, 36/10, Magadan, 685000 Russia*

<sup>b</sup>*Shirshov Institute of Oceanology, RAS  
Nakhimovsky Ave., 36, Moscow, 117218 Russia*

<sup>c</sup>*Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS  
Leninsky Ave., 33, Moscow, 119071 Russia*

<sup>d</sup>*Caspian Institute of Biological Resources, Dagestan Federal Research Center, RAS  
st. M. Gadzhieva, 45, Makhachkala, 367000 Russia*

<sup>e</sup>*Dagestan State University  
st. M. Gadzhieva, 43-a, Makhachkala, 367000 Russia*

<sup>f</sup>*Tomsk State University  
Ave. Lenina, 36, Tomsk, 634050 Russia*

\**e-mail: orlov@vniro.ru*

Bioprospecting (bioexploration or biosearch), which has taken shape since the end of the 90s of the last century, is developing rapidly. In recent decades, the dynamics of scientific publications on this topic has increased many times. Marine bioprospecting, as part of the general research direction, is characterized by an extremely wide range of studies, most of which are still in the phase of accumulating information about the genetic and biochemical diversity of biological material. In order to assess the potential of bioprospecting, a review of the results of the conducted studies was carried out. Within its framework, the periodization of the biosearch was carried out, the scale, the main factors, the problems, and the economic foundation of bioprospecting development are identified. The analysis and classification of methodological concepts is carried out. The role of information is revealed and the consequences of the development of bioprospecting are considered. The significant lag of the Russian marine bioprospecting requires taking serious steps toward the development of important and promising directions such as the creation of appropriate infrastructure and new forms of research organizations, the consolidation of the scientific community, the inclusion of business and government structures in the process.