



ДМИТРУК

Костянтин Васильович —
член-кореспондент НАН
України, доктор біологічних
наук, заступник директора
з наукової роботи Інституту
біології клітини НАН України

КОНСТРУЮВАННЯ ДРІЖДЖОВИХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА БІОПАЛИВА ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

**Стенограма доповіді на засіданні
Президії НАН України 8 липня 2026 року**

У доповіді наведено результати проведених в Інституті біології клітини НАН України важливих фундаментальних і прикладних досліджень з конструювання дріжджових платформ для вирішення актуальних завдань у галузі біоенергетики та медичної біотехнології. Розроблено дріжджові штами для виробництва біоетанолу з лігноцелюлозної сировини, зокрема методами адаптивної еволюції та метаболічної інженерії. Вивчено механізми надсинтезу рибофлавіну та конструювання продуцентів його похідних з антибіотичною активністю. Створено дріжджові платформи для поверхневої експресії біологічно активних білків медичного призначення, зокрема для отримання вакцинних препаратів та цитокінів із регенераційною активністю. Розроблено антимікробні системи на основі іммобілізованих ферментів і наночастинок для терапії інфікованих ран.

Шановні члени Президії!

Шановні присутні!

Дріжджі як одноклітинні еукаріотичні організми є зручним і добре вивченим модельним об'єктом молекулярної генетики, біохімії та клітинної біології. Їхня здатність синтезувати цільові білки з характерними біохімічними модифікаціями, а також доступність і дешевизна живильних середовищ роблять дріжджі оптимальним інструментом для сучасної промислової біотехнології.

Практичне використання дріжджів у харчових технологіях має багатовікову історію і бере початок ще з доісторичних часів. До перших біотехнологій із застосуванням дріжджів варто віднести отримання вина, пива, випікання дріжджового хліба. Археологічні знахідки підтверджують, що принаймні 10 тис. років тому люди вже добре опанували ці практики. Щоправда, в ті часи вони навіть і не здогадувалися про існування дріжджів

і тим більше — не розуміли ролі цих мікроорганізмів у процесах бродіння.

Сьогодні ж за допомогою дріжджів отримують кормові препарати, біопалива, компоненти біодеградабельного пластику, органічні кислоти, цукри, вітаміни, антибіотики, вакцини та багато інших корисних продуктів, без яких сучасна людина вже не уявляє свого життя.

Чому ж дріжджі є таким популярним модельним і біотехнологічним об'єктом?

Насамперед ці одноклітинні організми поєднують у собі такі переваги, як висока швидкість росту, дешевизна середовищ для культивування, нечутливість до фагової інфекції, стійкість до суворих умов культивування на промисловому виробництві, здатність рости за анаеробних умов. Крім того, дріжджі добре вивчено з точки зору генетики, біохімії та фізіології, а також розроблено методи молекулярної роботи з ними. Саме тому в сучасній молекулярній біології дріжджі є однією з найпопулярніших спрощених моделей людської клітини.

Важливою особливістю дріжджів є їхня здатність продукувати чужорідні білки, в тому числі білки людини, та здійснювати біохімічні модифікації, подібні до тих, які відбуваються в людській клітині.

Дріжджі є також хорошою платформою для отримання широкого спектру цільових продуктів. У лабораторії метаболічної інженерії Інституту біології клітини НАН України сформовано сучасну експериментальну базу і накопичено значний досвід експериментальної роботи. Ми широко застосовуємо підходи метаболічної інженерії, тобто цілеспрямовано модифікуємо метаболічні шляхи клітин, змінюючи їхню метаболічну активність так, щоб дріжджі ефективно синтезували необхідні нам сполуки.

Один із напрямів нашої роботи стосується конструювання штамів дріжджів — продуцентів біоетанолу. У світі мікроорганізмів постійно відбувається жорстка конкурентна боротьба за джерела харчування. Внаслідок цього дріжджі *Saccharomyces* еволюційно набули здатності дуже швидко зброджувати цукор до етанолу, яким отруюються інші мікроорга-

нізми, і лише потім, за відсутності конкурентів, вони можуть більш повільно окиснювати спирт до вуглекислого газу та води.

Продукція етанолу у світі постійно зростає і на сьогодні вже перевищує 120 млрд л на рік. Спирт переважно використовують як компонент бензинових сумішей. Однак виробництво таких обсягів етанолу потребує великої кількості сировини, отриманої із цукровмісних чи крохмалевмісних сільськогосподарських культур, що зумовлює конкуренцію між продовольством та біопаливом. Тому актуальним завданням є розроблення методів одержання етанолу з нехарчових субстратів, зокрема із залишків продукції сільського господарства та деревообробної промисловості — соломи, стебел, лушпиння, висівок, тирси тощо. Проте ця сировина набагато більш складна і комплексна, ніж сахароза чи крохмаль. Наприклад, при гідролізі рослинної біомаси вивільнюються гексози, які добре зброджуються дріжджами, але також і пентози, які традиційними дріжджами не метаболізуються взагалі.

Слід зазначити, що коли ми вживаємо термін «дріжджі», то зазвичай маємо на увазі спиртові хлібопекарські дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*, які ще називають традиційними. Однак є величезна кількість так званих неконвенційних дріжджів. Вони маловивчені, але характеризуються доволі цікавими особливостями.

Об'єктом наших досліджень є неконвенційні дріжджі *Ogataea polymorpha*, які природно здатні зброджувати пентози, причому, що дуже важливо, за підвищеної температури — 45—48 °С. Це дуже корисна властивість, оскільки гідроліз полімерів рослинної біомаси відбувається саме за таких температур.

Таким чином, дріжджі *O. polymorpha* можна використовувати в технології одночасного гідролізу полімерів до цукрів із подальшим зброджуванням вивільнених цукрів до етанолу. Проте *O. polymorpha* не надто ефективно зброджують пентозні цукри (продукти гідролізу лігноцелюлозної біомаси), насамперед ксилозу, принаймні значно повільніше, ніж глюкозу. Для вирішення цієї проблеми ми використали підходи метаболічної інженерії — ввели низку

генів, відповідальних за транспорт і катаболізм ксилози, ідентифікували та модифікували білок, який забезпечує поглинання субстрату клітиною, а також вимкнули кілька генів — негативних регуляторів цього процесу. В результаті нам вдалося збільшити продукцію біоетанолу з ксилози більше ніж у 30 разів.

Другий напрям наших робіт пов'язаний зі створенням дріжджів — продуцентів біологічно активних сполук медичного призначення. Світовий ринок вітамінів щороку зростає, і серед них особливе місце посідає вітамін B₂, або рибофлавін, який виробляють у досить великих обсягах. Рибофлавін широко використовують у тваринництві як кормову добавку, в харчовій промисловості — як натуральний барвник (саме він забезпечує фірмовий жовтогарячий колір популярного напою «Фанта») і, звісно, в медицині — у складі полівітамінних комплексів та дієтичних добавок.

Відомо, що так звані жовті дріжджі *Candida famata* природно здатні до надпродукції вітаміну B₂ за умови дефіциту заліза в середовищі. Із застосуванням методів генетичної та метаболічної інженерії нам вдалося значно вдосконалити цей процес. Для цього ми ввели структурні гени біосинтезу рибофлавіну, посилили експресію генів, що відповідають за його екскрецію і забезпечують синтез попередників цього вітаміну. В результаті нам вдалося не лише підвищити продукцію рибофлавіну за допомогою *C. famata* до рівня його продукції рекомбінантними бактеріями — основними конкурентами дріжджів у промисловості, а й значно розширити коло субстратів для синтезу цього вітаміну, включивши до нього, зокрема, гідролізати багаси (стебла цукрової тростини) та молочну сироватку, яка є побічним продуктом виготовлення сирів.

Продовженням цієї роботи стало конструювання дріжджів — продуцентів розеофлавіну, який є структурним похідним вітаміну B₂ з чітко вираженою антибіотичною активністю, тобто це природний антибіотик. Як же він працює? Серед функцій, які виконують вітаміни групи B у клітині, мабуть, найголовнішими є забезпечення функціональної активності біл-

ків і участь вітамінів у ферментативних реакціях у ролі кофакторів. У певному наближенні можна сказати, що білок — це автомобіль, а вітамін — двигун: без двигуна жоден автомобіль не зможе рухатися. І в контексті цієї аналогії розеофлавін відіграє роль пошкодженого двигуна: клітина не здатна відрізнити його від нормального вітаміну B₂, а тому інтегрує його в метаболічні шляхи, де розеофлавін блокує всі процеси, в яких задіяний рибофлавін, що й призводить до загибелі клітини.

У природі розеофлавін у невеликих кількостях продукують деякі ґрунтові бактерії роду стрептоміцетів, зокрема *Streptomyces davalonensis*, для пригнічення життєдіяльності своїх конкурентів у боротьбі за виживання. Було ідентифіковано гени, що відповідають за синтез розеофлавіну. Ми модифікували їх і ввели у дріжджі *Komagataella phaffii*. Виявилося, що сконструйовані в такий спосіб дріжджі продукують на порядок більше розеофлавіну, ніж найкращі рекомбінантні стрептоміцети. До того ж спосіб отримання розеофлавіну за допомогою дріжджів має кілька важливих переваг, зумовлених, зокрема, тим, що стрептоміцети ростуть у вигляді міцелію і згодом утворюють згустки клітин, що ускладнює роботу в біореакторах, а найголовніше — дріжджі потребують значно більш дешевих середовищ для культивування.

Отримані результати дали нам можливість селекціонувати штами хлібопекарських дріжджів з підвищеним вмістом вітаміну B₂. Як вихідні штами ми взяли «Львівські дріжджі» виробництва компанії «Ензим» (м. Львів), застосувавши до них підходи так званої адаптивної лабораторної еволюції, сенс якої полягає в довготривалому культивуванні мікроорганізмів з поступовим підвищенням концентрації антибіотика. У процесі такої селекції перевагу мають ті штами, які накопичили більше вітаміну B₂ для захисту від згубної дії антибіотика. В результаті тестовий хліб, виготовлений на основі цих модифікованих дріжджів, містив на 50 % більше рибофлавіну, ніж звичайний.

Ще один важливий напрям наших робіт — розроблення ефективних знезаражувальних

засобів з пролонгованою дією та високою активністю проти багатьох антибіотикорезистентних штамів. Було створено штами дріжджів — продуцентів грибного ферменту глюкозооксидази, який у присутності ендогенного субстрату — глюкози, що є в плазмі крові, постійно генерує пероксид водню і в такий спосіб знезаражує ранові поверхні. У дослідженнях ми використовували як очищені препарати глюкозооксидази, так і пермеабілізовані клітини дріжджів. Для стабілізації ферменту ми іммобілізували його на поверхні наночастинок. Показано, що такий наноконструкт, розроблений нами, проявляє виражену антимікробну активність щодо широкого спектра патогенних мікроорганізмів і позитивно впливає на загоєння ран, зокрема інфікованих синьогнійною паличкою.

Іншим перспективним напрямом є використання дріжджів для розроблення вакцин. Під час пандемії коронавірусу науковці Інституту біології клітини НАН України разом із міжнародними партнерами створили прототип пероральної вакцини проти COVID-19 на основі дріжджів *K. phaffii* з рецепторзв'язувальним доменом спайк-білка SARS-CoV-2, експонованим на поверхні дріжджової клітини. Прототип такої вакцини було протестовано на мишах і показано, що сироватка крові імунізованих тварин містила підвищені титри антитіл, які виявляли високу нейтралізуючу активність (93 %).

Подібний підхід ми використали й для створення препарату для пришвидшення загоєння ран та опіків. Річ у тім, що в процесі регенерації тканини на місці ураження в організмі людини підвищується продукція глікопротеїнового цитокіну, який називають гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором (GM-CSF). Він активує макрофаги, стимулює формування кровоносних судин, пришвидшує регенерацію шкірних покривів. На фармацевтичному ринку є препарат саргра-

мостим (Sargramostim) на основі GM-CSF, який випускають під різними торговельними назвами, однак висока вартість препарату обмежує його використання в Україні.

З метою отримання більш дешевого аналога сарграмостиму ми сконструювали штами дріжджів, які продукували секреторну форму цього цитокіну, а також форму білка, іммобілізовану на поверхні дріжджової клітини. Біологічну активність розроблених препаратів перевіряли на клітинній лінії, яка втратила здатність синтезувати цей цитокін. Отримані результати засвідчили високу біологічну активність як чистого цитокіну, так і поверхнево іммобілізованої форми hGM-CSF.

Отже, науковці Інституту біології клітини НАН України виконують дослідження, спрямовані на максимально ефективну реалізацію потенціалу дріжджів, створення на їх основі дріжджових платформ — продуцентів біоетанолу, вітаміну B₂, розеофлавіну, вакцин та білків, що мають важливе біологічне значення. Зазначені роботи проводяться у співпраці з провідними міжнародними науковими центрами в галузі дріжджової біотехнології та промисловими партнерами, зокрема з Жешувським університетом (Польща), Віденським аграрним університетом, Технічним університетом Чалмерса (Швеція), американською компанією ADM та компанією AB Mauri.

Наведені в доповіді результати останніх років оприлюднено в 39 публікаціях у високореєтингових міжнародних журналах (Q1—Q2), у 2 монографіях та 13 розділах монографій, захищено 15 патентами, зокрема 4 патентами США і 3 патентами Європейського Союзу. І сьогодні ми перебуваємо на етапі пошуку партнерів для експериментальної апробації та впровадження в практику наших розробок.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання
підготувала О.О. Мележик

Kostyantyn V. Dmytruk

Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3661-8913>

ENGINEERING YEAST PLATFORMS FOR THE PRODUCTION OF BIOFUELS AND BIOACTIVE COMPOUNDS FOR MEDICAL APPLICATIONS

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, July 8, 2026

The report presents the results of important fundamental and applied research conducted at the Institute of Cell Biology of the NAS of Ukraine on the design of yeast platforms for solving urgent problems in the fields of bioenergy and medical biotechnology. Yeast strains have been developed for the production of bioethanol from lignocellulosic raw materials, in particular by the methods of adaptive evolution and metabolic engineering. The mechanisms of riboflavin oversynthesis and the design of producers of its derivatives with antibiotic activity have been studied. Yeast platforms have been created for the surface expression of biologically active proteins for medical purposes, in particular for the production of vaccine preparations and cytokines with regenerative activity. Antimicrobial systems based on immobilized enzymes and nanoparticles for the therapy of infected wounds have been developed.

Cite this article: Dmytruk K.V. Engineering yeast platforms for the production of biofuels and bioactive compounds for medical applications (transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, July 8, 2026). *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2026. (9): 47—51. <https://doi.org/10.15407/vsn2026.09.047>