

## МИКРОБИОЛОГИЯ

УДК 579

### МИКРОБНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ: СТАНОВЛЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ<sup>1</sup>

Н.С. Егоров

(Международный учебно-научный биотехнологический центр  
МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва; e-mail: nsegorov21@mail.ru)

Биотехнология — это промышленный способ получения ценных продуктов с помощью биологических систем, живых организмов и живых клеток. В качестве таких “средств производства” могут быть использованы микроорганизмы, растения, животные или их ферментные системы, а также культуры клеток.

Биотехнология, основанная на деятельности микроорганизмов, и есть **микробная биотехнология**. Это самая древняя, наиболее широко распространенная и относительно более глубоко изученная сфера биологической технологии.

Термин “биотехнология” впервые был предложен венгерским инженером Карлом Эрики еще в 1917 г. в связи с изучением им процесса крупномасштабного выращивания свиней. По его определению, биотехнология — это “все виды работ, при которых из сырьевых материалов с помощью живых организмов производятся те или иные продукты”<sup>1</sup>. Однако этот термин в то время не был поддержан.

Считается, что официально термин “биотехнология” вошел в науку и практику лишь в конце 1961 г., когда шведский микробиолог Карл Герн Хаден предложил изменить название научного журнала “Journal of Microbiological and Biochemical Engineering and Technology” на “Biotechnology and Bioengineering”. Это предложение было принято научным сообществом и активно стало использоваться в научной литературе и на практике. До этого наука о важнейших микробиологических процессах, связанных с получением промышленным способом ценных продуктов, называлась технической или промышленной микробиологией.

Как ни парадоксально это покажется, но основными стимулами быстрого развития промышленной микробиологии были две мировые войны первой половины XX в. Во время Первой мировой войны в Германии были разработаны микробиологические способы получения в больших количествах таких нужных для военного времени веществ, как глицерин, ацетон, бутанол, пропанол, этанол, ряд органических кислот. Увеличение производства взрывчатых веществ в те годы требовало получения аце-

тона также и в Англии, и в Соединенных Штатах Америки. Все это способствовало быстрому развитию промышленной микробиологии. В нашей стране под руководством В.Н. Шапошникова лишь в начале 20-х гг. приступили к получению микробиологическим способом лимонной, молочной и масляной кислот, а в 30-х гг. — ацетона и бутанола.

Вторая мировая война поставила задачу поиска новых противовоспалительных лекарственных средств для лечения огромного количества людей, раненных на фронтах войны и в тылу воюющих стран.

Это стимулировало группу английских ученых во главе с микробиологом Флори и биохимиком Чейном получить в 1940 г. очищенный пенициллин, обнаруженный А. Флемингом еще в 1929 г. 1940 г. стал началом эры антибиотиков, которые сыграли колоссальную роль в спасении жизни миллионов людей как в период Второй мировой войны, так и в послевоенные годы.

Для выделения пенициллина и его промышленного производства английские ученые, не имея у себя на родине возможностей, отправились в США, где совместно с американскими учеными и технологами, затратив огромные средства, в 1942 г. разработали полный технологический цикл получения антибиотика при глубинном культивировании гриба-продуцента. В этот период шла кровопролитная Отечественная война советского народа с фашистскими войсками. Мы очень нуждались в этом препарате. Советское правительство обратилось с просьбой к американцам и англичанам продать лицензию на промышленное производство пенициллина и быстрее начать его получение в необходимых количествах. Но наши союзники по войне отказали в этой просьбе. Нам пришлось мобилизовать значительные научные силы и огромные финансовые средства и самим разработать аналогичный способ получения антибиотика. Задача была решена лишь в 1944 г.

Получив прекрасные результаты лечения больных пенициллином, в мире начались весьма активные исследования по поиску новых антибиотических веществ, образуемых различными микроорганизмами. В Советском Союзе в 1942 г. З.В. Ермольевой был

<sup>1</sup> Пленарный доклад, прочитанный на Всероссийском симпозиуме с международным участием “Биологически активные вещества микроорганизмов: прошлое, настоящее, будущее”. Москва, 2011 г.

<sup>1</sup> Цит. по: Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. М.: Мир, 2002.

выделен новый продуцент пенициллина *Penicillium crustosum*. В том же году Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражникова получили отечественный антибиотик грамицидин С.

Следует отметить, что интерес к поиску новых антибиотиков не снижается до сих пор. По оценкам ряда ученых, каждый год обнаруживается от 100 до 200 новых соединений. К сожалению, российские ученые за последние примерно 20 лет в этом процессе практически не участвуют.

Выделение микроорганизмов-продуцентов новых высокоактивных антибиотических веществ и их крупномасштабное промышленное производство способствовали созданию специальной отрасли промышленности — производства антибиотиков.

В настоящее время при промышленном получении антибиотиков, продуцируемых микроорганизмами, используются новейшие достижения инженерной, технологической и биологической мысли.

Промышленное производство биологически активных продуктов, образуемых микроорганизмами, поставило перед учеными задачу получить из низкоактивных природных штаммов микроорганизмов высокопродуктивные штаммы продуцентов.

Для решения этой задачи были разработаны и успешно использованы на практике методы индуцированного мутагенеза и ступенчатого отбора, которые дали возможность на 2—3 порядка увеличить выход нужного соединения.

Технологии и методы, отработанные при промышленном получении антибиотиков, были успешно использованы для производства других ценных продуктов, образуемых микроорганизмами, или получаемых с их участием. К числу таких соединений можно отнести: различные ферменты, витамины, аминокислоты, полисахариды, ингибиторы важнейших биохимических процессов и другие полезные соединения. Эти технологии стали активно применяться при трансформации стероидов, уже выделенных и используемых в медицине антибиотиков и других веществ, а также при получении кормового белка, интерферонов, гормонов роста человека, вакцин и других ценных препаратов.

Советское государство прекрасно понимало необходимость производства в стране ряда препаратов биологического происхождения, быстрого развития антибиотической промышленности. В 50—60-х гг., несмотря на огромные послевоенные экономические и финансовые трудности, в Советском Союзе были построены и пущены в эксплуатацию в разных регионах страны пять крупных комбинатов по производству многих важнейших антибиотиков, таких как пенициллины, стрептомицин, тетрациклины, эритромицин, грамицидин С и других необходимых для здравоохранения антибиотиков. В тот же период были созданы промышленные предприятия по производству ферментов, витаминов, аминокислот, в частности L-лизина, биологических средств защиты растений. Организован в крупных масштабах выпуск белково-витаминного концентрата.

В целях обеспечения этой отрасли промышленности научными разработками и ее дальнейшего развития правительство организовало ряд специализированных научных институтов, выделив необходимые ассигнования. К их числу можно отнести ВНИИ антибиотиков, Институт по изысканию новых антибиотиков Академии медицинских наук СССР в г. Москве, Всесоюзный институт антибиотиков и ферментов медицинского назначения в г. Ленинграде, Институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов в г. Москве, ВНИИ прикладной микробиологии, ВНИИ “синтезбелок”. Одновременно с указанными научными учреждениями были созданы проектные и конструкторские организации: Биомаш, Гипробιοпром, ВНИИ биологического приборостроения, которые обеспечивали микробиологическую промышленность и научные учреждения необходимым оборудованием и приборами. Иными словами, была создана комплексная отрасль микробиологической промышленности. К решению задач этой отрасли привлекались и высшие учебные заведения для подготовки кадров и решения научных проблем. Так, например, на биолого-почвенном факультете МГУ имени М.В. Ломоносова в 1947 г. на кафедре микробиологии был введен для студентов курс “Антибиотики”, а в 1953 г. была организована межкафедральная лаборатория антибиотиков.

В тот период советская промышленность по производству антибиотических веществ и других биологически активных соединений превратилась в современную, технически хорошо оснащенную отрасль народного хозяйства, которая обеспечивала необходимыми ценными препаратами, продуцируемыми микроорганизмами или получаемыми с их участием, потребности не только Советского Союза, но и стран Восточной Европы и Азии.

В стране быстрыми темпами развивалось производство кормового белка (белково-витаминного концентрата) при использовании углеводов (парафинов нефти) и гидролизатов древесных отходов, получение кормового лизина, средств защиты растений, других необходимых сельскому хозяйству микробиологических препаратов.

Для руководства и координации деятельности созданной промышленности и ее дальнейшего развития в 1961 г. было учреждено Главное управление микробиологической промышленности при Совете Министров СССР.

Все вышесказанное указывает на то, что успешное развитие промышленной микробиологии, прежде всего производство антибиотиков, кормового белка и других ценных продуктов, послужило базисом становления современной биотехнологии. Этому в значительной степени способствовало также и то, что во второй половине XX в. были достигнуты фундаментальные успехи в таких важнейших направлениях биологической науки, как биохимия, молекулярная биология, микробиология, биоорганическая химия, генетика. Это послужило мощным

стимулом развития современной биотехнологии. Начали успешно разрабатываться и внедряться в производство штаммы микроорганизмов, полученные методами генетической и клеточной инженерии.

Применение методов генной и клеточной инженерии сделало возможным создание высокопродуктивных рекомбинантных штаммов микроорганизмов, способных осуществлять биосинтез новых соединений с иной химической структурой и, следовательно, с другими свойствами, которыми не обладают природные продукты жизнедеятельности.

В конце 70-х — начале 80-х гг. прошлого столетия были разработаны методы слияния протопластов стрептомицетов — основных продуцентов наиболее значимых антибиотиков. Эти методы клеточной инженерии также способствовали биосинтезу антибиотических веществ с измененными свойствами и повышенным выходом конечного продукта.

Из сказанного понятно, что в Советском Союзе была проведена большая работа по становлению и развитию биотехнологии. По уровню научных исследований и по решению практических задач отечественная биотехнология занимала достойное место в мире.

В поле деятельности биотехнологии вошел широкий круг научных направлений и практических разработок. В настоящее время определились основные разделы этого направления науки и практики: микробная, молекулярная, клеточная, медицинская, сельскохозяйственная биотехнологии.

Ведущее место здесь занимает, безусловно, **микробная биотехнология**, где в качестве продуцентов важнейших веществ, синтезированных в процессе жизнедеятельности или полученных в процессе биологической модификации, используются природные или чаще мутантные штаммы микроорганизмов. Наряду с указанными штаммами микроорганизмов применяются рекомбинантные организмы, полученные генно-инженерными методами в результате переноса соответствующих генов из одного организма в другой. Этими процедурами занимается **молекулярная биотехнология**.

В сферу деятельности **клеточной биотехнологии** входит клеточная инженерия, дающая возможность в результате использования метода слияния протопластов, культуры клеток или иным путем получать новые высокопродуктивные штаммы микроорганизмов. Эти три направления биотехнологии (микробная, молекулярная и клеточная) тесно взаимосвязаны.

Самостоятельными направлениями современной биотехнологии следует назвать **медицинскую и сельскохозяйственную биотехнологии**, которые применяют и как общие биотехнологические методы, и как свои особые методы исследований и специфические подходы к решению практических задач. В медицинской биотехнологии большое место в настоящее время занимает выпуск иммунобиологических препаратов: вакцин, иммуноглобулинов, бактериофагов, интерферонов и др. В последние годы в сельскохозяйственной биотехнологии активно развивается

агrobiотехнология. Осуществляется микробиологическое производство средств защиты растений, в том числе и с использованием *Bacillus thuringiensis*.

Значительное место в биотехнологии занимает **инженерная энзимология**, где в качестве методов синтеза ряда ценных соединений применяют иммобилизованные ферменты.

Развитие биотехнологии невозможно без соответствующих кадров. В некоторых вузах страны (МГУ имени М.В. Ломоносова, РХТУ имени Д.И. Менделеева, сельскохозяйственная и ветеринарная академии и некоторые другие) организованы соответствующие кафедры и факультеты. Так, например, на биологическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова в 2009 г. была создана новая кафедра биотехнологии, возглавляемая академиком К.Г. Скрыбным. В целях повышения квалификации кадров, работающих в этой области, на базе биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова по инициативе ряда ведущих ученых университета (В.П. Скулачев, С.В. Шестаков, И.В. Березин и др.) при активной поддержке ректората МГУ имени М.В. Ломоносова (В.А. Садовничий) и Минвуза СССР в 1987 г. был организован Биотехнологический центр МГУ, который играет заметную роль в подготовке и повышении квалификации кадров, работающих в области биотехнологии, в развитии отдельных направлений этой науки.

С развалом Советского Союза в 1991 г. произошло разрушение многих отраслей отечественной промышленности, в том числе и микробиологической. Новым руководством России в начале 90-х гг. была выдвинута порочная идея о том, что все то, что можно купить за рубежом (а за рубежом можно приобрести все), не следует производить в нашей стране. Реализуя эту антинародную, экономически ошибочную идею, прекратили свою деятельность комбинаты по производству антибиотиков, кормового белка, другие предприятия микробиологической промышленности, созданные в 50—70-е гг. Ненужными стали и мощные научно-исследовательские учреждения, подпитывающие и развивающие биотехнологию — их просто перестали должным образом финансировать. Было ликвидировано Главное управление микробиологической промышленности, созданное в 1961 г. Одним словом, микробиологическая промышленность России была полностью или почти полностью уничтожена. Мы оказались по этому направлению отброшенными на 60—70 лет назад.

Результатом всех этих негативных действий стало то, что отечественная фармацевтическая промышленность в настоящее время, по заявлению Президента России Дмитрия Анатольевича Медведева, выпускает лишь около 20% необходимых лекарственных препаратов, приготовленных преимущественно из импортных составляющих. Среди этих оптимистических 20% препаратов небольшую часть занимают вещества, полученные в нашей стране биотехнологическим способом. Выпускаются иммунобиологи-

ческие препараты, диагностические средства ДНК-диагностики (биологические микрочипы), средства защиты растений. Такие очень нужные вещества, как, например, интерферон, инсулин, L-лизин, некоторые витамины и другие соединения выпускаются у нас в очень малом объеме, по существу, на лабораторных установках в ферментерах, объемом не более одного кубометра. Прекращен выпуск всех антибиотиков, кормового белка и других важнейших продуктов микробной биотехнологии. И это в то время, когда в мире наблюдается бум по производству ценных продуктов, получаемых биотехнологическим способом с использованием микроорганизмов. Например, в мире ежегодно производится более 100 тыс. т различных антибиотиков на общую сумму свыше 5 млрд американских долларов. Мы же должны их приобретать за рубежом, затрачивая огромные валютные средства и, естественно, продавать потребителям за очень высокую цену.

Некоторые сохранившиеся научные центры проводят интересные научные разработки и получают практически ценные результаты. Однако в большинстве случаев эти результаты не могут быть реализованы у нас в стране. Они или продаются за рубеж, или хранятся на полках. В России, как уже отмечалось, практически полностью отсутствует промышленная база как для производства ценных продуктов, так и для реализации ценных научных разработок.

Между тем следует отметить, что современная биотехнологическая индустрия — это важная и экономически весьма рентабельная сфера деятельности, приносящая большие доходы. Это дает основание верить, что она будет в нашей стране восстановлена. Но для этого необходимо, чтобы соответствующие заинтересованные правительственные органы совместно с учеными и специалистами в области биотехнологии разработали особую программу “Биотехнологическая промышленность”, в которой надо предусмотреть создание современной отечественной биотехнологической индустрии с ее крупнотоннажными заводами, развитыми и хорошо оснащенными научными учреждениями, проектными и конструкторскими организациями.

Программу следует внести в Правительство Российской Федерации и после ее утверждения предложить бизнес-сообществу. Полагаю, что найдутся среди миллиардеров, по росту числа которых Россия занимает 1-е место в мире, предприниматели, которые инвестируют свои средства в реализацию этой программы.

Программы по возрождению биотехнологической промышленности сделают возможными в Российской Федерации самостоятельный выпуск в нужном объеме ценных препаратов и реализацию научных разработок. Все это позволит отечественной биотехнологии занять достойное место в мире.

Поступила в редакцию  
30.03.11

#### Сведения об авторе

*Егоров Николай Сергеевич* — докт. биол. наук, проф. Международного учебно-научного центра МГУ имени М.В. Ломоносова. Тел.: 8-495-939-72-27; e-mail: nsegorov21@mail.ru