



УДК 604, 606

Обзор

# Промышленная микробиологическая биотехнология сегодня: обзор основных продуктов

Самойленко В.А.<sup>1</sup>, Сазонова О.И.<sup>1</sup>, Иванова А.А.<sup>1</sup> и Ветрова А.А.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им Г.К. Скрыбина Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

\* Ответственный за переписку: phdvetrova@gmail.com

## Цитирование:

Самойленко В.А.,  
Сазонова О.И., Иванова  
А.А., Ветрова А.А.  
Промышленная  
микробиологическая  
биотехнология сегодня:  
обзор основных  
продуктов. *Biologia et  
Biotechnologia* 2025, 2, 1.  
[https://doi.org/10.61847/pbc  
ras.bbt.2025.2.1](https://doi.org/10.61847/pbc<br/>ras.bbt.2025.2.1)

**Реферат:** Промышленная микробиологическая биотехнология представляет собой одно из ключевых направлений современной экономики, которое активно развивается в России и мире. Она ориентирована на применение биологических процессов и различных организмов, в том числе бактерий, грибов, микроводорослей и их метаболитов, для решения значимых экономических и экологических задач. Данная отрасль охватывает производство разнообразных продуктов, которые находят широкое применение в медицинской, сельскохозяйственной и пищевой промышленности, а также в сфере производства биотоплива и биоматериалов. Настоящий обзор посвящён анализу основных продуктов промышленной микробной биотехнологии. Особое внимание уделяется современным достижениям в области производства биополимеров, ферментов, липидов, антибиотиков, аминокислот и других продуктов, получаемых с использованием микроорганизмов.

Получено: 12.02.2025

Принято: 25.03.2025

Опубликовано: 30.03.2025

**Авторские права:** © 2025

год от авторов.

Представлено для  
публикации в открытом  
доступе на условиях  
открытой лицензии.

**Ключевые слова:** промышленная биотехнология; микробиология; липид;  
биополимер; фермент; аминокислота; органическая кислота; антибиотик;  
витамин; гормон

## Оглавление

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Введение                                                                | 3  |
| 1. Биополимеры и области их применения                                  | 5  |
| 1.1 Биополимеры, продуцируемые бактериями                               | 6  |
| 1.2 Биополимеры, продуцируемые грибами и дрожжами                       | 6  |
| 1.3 Биополимеры, продуцируемые водорослями                              | 7  |
| 2. Классификация ферментов и их применение в промышленной биотехнологии | 7  |
| 2.1. Ферменты, продуцируемые бактериями                                 | 7  |
| 2.2. Ферменты, продуцируемые грибами                                    | 8  |
| 2.3. Ферменты, продуцируемые микроводорослями                           | 8  |
| 2.4. Протеазы                                                           | 9  |
| 2.5. Липазы                                                             | 10 |
| 2.6. Амилазы                                                            | 10 |
| 2.7. Пуллулаказы                                                        | 11 |
| 2.8. Пектиназы                                                          | 11 |
| 2.9. Ксиланаза                                                          | 11 |
| 2.10. Лакказы                                                           | 12 |
| 2.11. Трансглутаминазы                                                  | 12 |
| 2.12. Фитазы                                                            | 12 |
| 2.13. Ксилоизомераза                                                    | 13 |
| 3. Аминокислоты и их получение методами промышленной биотехнологии      | 13 |
| 3.1. Получение аминокислот                                              | 14 |
| 3.2. Аминокислоты, продуцируемые бактериями                             | 14 |
| 4. Органические кислоты и области их применения                         | 14 |
| 4.1. Бактерии — продуценты органических кислот                          | 15 |
| 4.2. Грибы — продуценты органических кислот                             | 15 |
| 4.3. Дрожжи — продуценты органических кислот                            | 16 |
| 4.4. Микроводоросли — продуценты органических кислот                    | 16 |
| 5. Получение липидов                                                    | 17 |
| 5.1. Бактериальные и дрожжевые липиды                                   | 17 |
| 5.2. Грибные липиды                                                     | 18 |
| 5.3. Липиды микроводорослей                                             | 18 |
| 5.4. Экстракция липидов                                                 | 18 |
| 6. Антибиотики как продукт промышленной биотехнологии                   | 19 |
| 6.1. Классификация антибиотиков                                         | 19 |
| 6.1.1. $\beta$ -лактамы антибиотиков                                    | 20 |
| 6.1.2. Макролиды                                                        | 20 |
| 6.1.3. Тетрациклины                                                     | 20 |
| 6.1.4. Аминогликозиды                                                   | 21 |
| 6.1.5. Пептидные антибиотики                                            | 21 |
| 6.2. Основные этапы биотехнологического производства антибиотиков       | 21 |
| 7. Витамины, получаемые посредством микробного синтеза                  | 22 |
| 7.1. Бактерии как источники витаминов                                   | 22 |
| 7.2. Роль грибов в производстве витаминов                               | 22 |
| 7.3. Продукция витаминов микроводорослями                               | 23 |
| 8. Гормоны, получаемые посредством микробного синтеза                   | 23 |
| 8.1. Синтез гормонов и стероидов с использованием бактерий              | 23 |
| 8.2. Биотехнологический синтез гормонов грибами                         | 24 |
| 8.3. Водоросли как источник гормонов и стероидов                        | 24 |
| Заключение                                                              | 25 |
| Конфликт интересов                                                      | 25 |
| Список литературы                                                       | 25 |

## Введение

Промышленная биотехнология является одним из ключевых направлений современной науки и экономики, развивающихся на стыке биологии, химии и инженерных технологий. Она основана на использовании биологических процессов и организмов, таких как бактерии, грибы, микроводоросли, а также их метаболитов для решения актуальных экономических и экологических задач.

Глобальный рынок промышленной биотехнологии в 2020 году оценивался в более чем 400 миллиардов долларов США и в дальнейшем ожидается его рост в среднем на 7-10% в ближайшие годы [1]. Основные сегменты мирового рынка промышленных биотехнологий включают такие направления как биофармацевтика (производство лекарственных средств с использованием микроорганизмов и клеток), биополимеры (использование природных источников для создания экологически чистых упаковочных материалов), биотопливо (производство биоэтанола и биодизеля для замены ископаемых видов топлива) и промышленные ферменты, применяющиеся в пищевой, фармацевтической и косметической отраслях [2]. Биотехнологический рынок в России значительно отстает от мировых показателей, однако он продемонстрировал положительную динамику за последние годы. Российский рынок биотехнологий составляет около 35-40 миллиардов рублей, и его рост ожидается на уровне 19-22% в ближайшие пять лет [3]. Несмотря на рост, российская биотехнологическая отрасль сталкивается с рядом проблем, а именно: нехватка инвестиций, высокие барьеры для выхода на рынок и недостаточная кооперация между научными учреждениями и промышленностью [4]. Основным вызовом остаётся необходимость создания эффективной нормативной базы, также необходим поиск стратегий для привлечения инвестиций.

Процессы промышленной биотехнологии можно разделить на две основные группы: производство биомассы и получение продуктов метаболизма, однако эта классификация не учитывает их ключевые технологические особенности. Важно анализировать стадии биотехнологического производства с учётом поставленной цели. На Рисунке 1 представлена схема биотехнологического производства.

Первый этап процесса биотехнологического производства состоит в выборе эффективного продуцента посредством скрининга штаммов из окружающей среды. Возможно также использование современных технологий, таких как CRISPR/Cas9 и геновая инженерия, позволяющих модифицировать метаболизм микроорганизмов для повышения их способности к синтезу специфических соединений, таких как антибиотики или биополимеры [5]. Следующий этап — это ферментация, которая включает использование микроорганизмов для превращения углеродных источников в различные продукты, такие как ферменты, кислоты, спирты и полимеры. В качестве примера можно привести использование *Saccharomyces cerevisiae* для производства этанола из сахаров. При этом необходимо обеспечить оптимальные условия для культивирования бактерии-продуцента (температура, pH и соотношение субстратов), которые критически важны для получения желаемого выхода целевого продукта [6]. Одним из важных экономических составляющих промышленного ферментационного процесса является использование недорогих и возобновляемых источников углерода, например, сельскохозяйственные отходы или промышленные побочные продукты. Так в работе Khan, M. I. с соавторами, продемонстрировано, что бактерии родов *Rhodococcus* и *Pseudomonas*, могут использовать растительные отходы для производства биопластиков и биотоплива, что снижает стоимость продукции и улучшает экологическое состояние окружающей среды [7]. Кроме того, современные биореакторы всегда оснащены датчиками контроля различных параметров культивирования, что также способствует максимизации выхода целевых продуктов и обеспечивает высокую эффективность процессов. López N.I. с соавторами в процессе непрерывного культивирования за счет оптимизации параметров роста культуры смогли увеличить выход продукции полигидроксиполлактонов [8]. На заключительном этапе промышленного производства необходимо провести эффективное извлечение и очистку целевых продуктов с использованием различных методов, таких как центрифугирование, осаждение и хроматография [9].

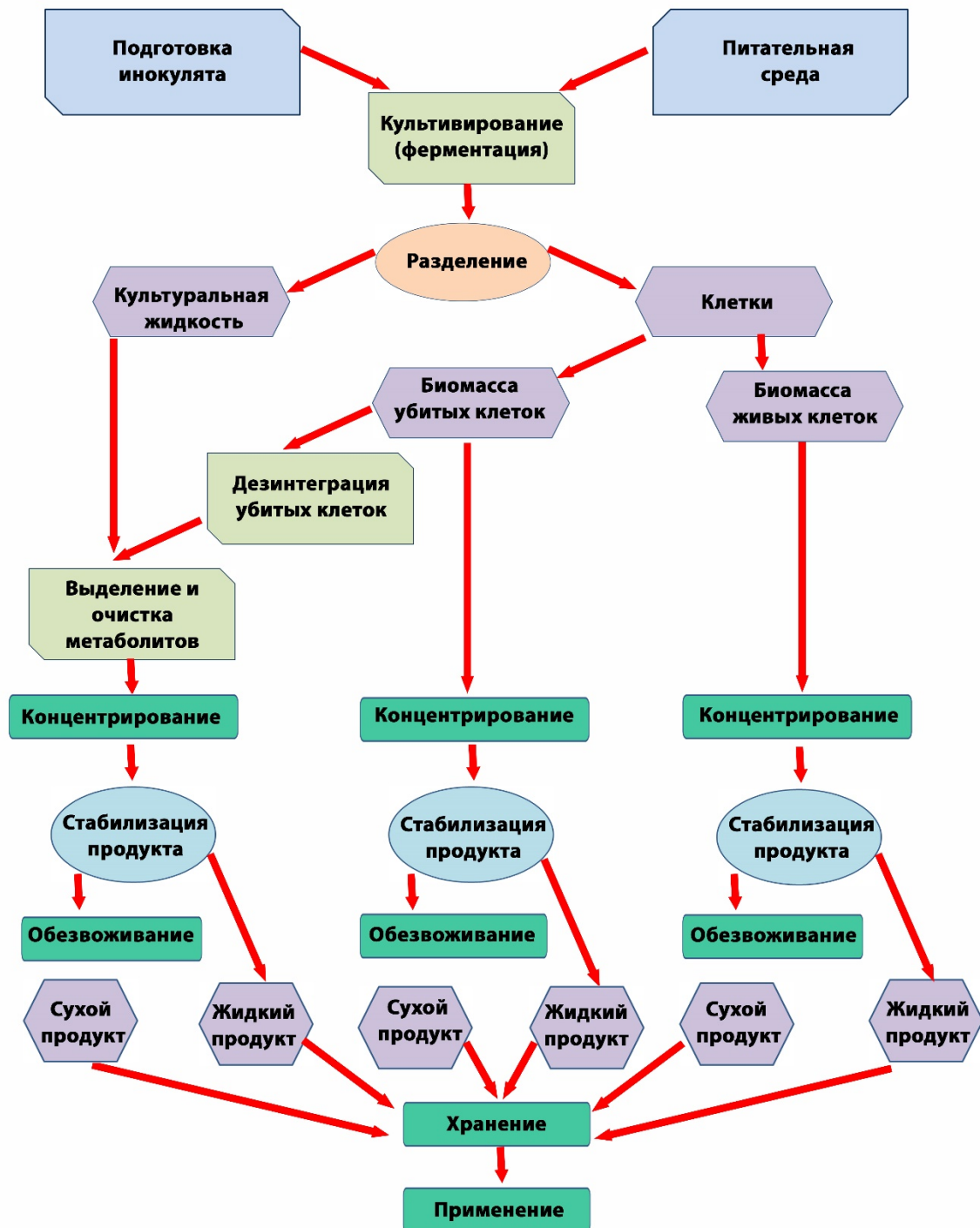


Рисунок 1. Схема биотехнологического производства.

Промышленная биотехнология имеет огромный потенциал для решения глобальных проблем, таких как обеспечение продовольственной безопасности, развитие экологически чистых источников энергии и создание новых материалов с улучшенными свойствами. Однако для полного раскрытия этого потенциала необходимо проведение дальнейших исследований и разработок, а также создание благоприятных условий для внедрения биотехнологических решений в практику. Современные достижения в области молекулярной биологии, генетической инженерии и микробиологии открывают новые горизонты для создания инновационных продуктов, которые находят применение в медицине, сельском хозяйстве, экологии, пищевой промышленности и энергетике. В данном обзоре рассматриваются основные типы продуктов промышленной биотехнологии, которые находят применение в различных сферах деятельности человека. Особое внимание уделяется биополимерам, ферментам, биологически активным веществам и другим продуктам, производимым с помощью биотехнологических методов.

Продукты промышленной биотехнологии можно классифицировать разными способами, например, в зависимости от типа выпускаемых продуктов, источника получения, либо отрасли применения. В данном разделе будут представлены следующие разновидности продуктов промышленной биотехнологии: биополимеры, ферменты, аминокислоты, органические кислоты, липиды, антибиотики, витамины и гормоны.

## 1. Биополимеры и области их применения

Биополимеры, синтезируемые микроорганизмами, представляют собой важный класс материалов, которые находят широкое применение в различных отраслях промышленности, включая медицину, пищевую промышленность, сельское хозяйство и биотехнологии. Полигидроксиалканоаты, экзополисахариды, хитозан, альгинаты и другие полимеры обладают уникальными свойствами, включая биосовместимость, биоразлагаемость и возможность производства из возобновляемых ресурсов.

### 1.1. Биополимеры, продуцируемые бактериями

Бактерии являются одним из наиболее изученных источников биополимеров благодаря их способности к высокому уровню биосинтеза в строго контролируемых условиях.

Полигидроксиалканоаты насчитывают более 150 разновидностей и являются одним из наиболее изученных классов биополимеров, синтезируемых бактериями *Cupriavidus necator*, *Scheelella thermodepolymerans*, *Pseudomonas* spp., *Ralstonia eutropha* и *Bacillus* spp. Полигидроксиалканоаты накапливаются в клетках микроорганизмов в качестве запасющих материалов в условиях дефицита питательных веществ, таких как азот или фосфор, в присутствии избытка углерода [10]. Эти полимеры могут использоваться для производства упаковочных материалов, медицинских имплантатов, биоразлагаемых пленок и в сельском хозяйстве [11, 12]. Промышленное производство полигидроксиалканоатов осуществляется на предприятиях в Бразилии, Австрии и Китае с использованием различных органических субстратов, включая отходы сельского хозяйства.

Экзополисахариды, такие как ксантан и гиалуроновая кислота, продуцируются бактериями родов *Xanthomonas*, *Leuconostoc* и *Streptococcus*. Ксантан, получаемый аэробной ферментацией сахаров, широко используется в пищевой промышленности в качестве загустителя и стабилизатора, а гиалуроновая кислота находит применение в косметике и медицине благодаря своим увлажняющим и регенерирующим свойствам [13]. Декстран и леван, синтезируемые бактериями родов *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Aerobacter* и *Weissella* [14], применяются в фармацевтической индустрии, включая производство плазмозаменителей и систем замедленного высвобождения лекарств [15]. Экзополисахарид курдлан получают путем глубоинной ферментации бактерий родов *Rhizobium*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Cellulomonas*, и *Bacillus* [16]. Его способность к желированию обуславливает его применение в пищевой индустрии и биомедицинских исследованиях.

## 1.2. Биополимеры, продуцируемые грибами и дрожжами

Дрожжи широко используются в производстве таких полисахаридов, как  $\beta$ -глюканы и маннаны.

Хитозан, производное хитина, синтезируется такими грибами, как *Aspergillus niger* и *Mucor rouxii*. Этот биополимер обладает антимикробными, антиоксидантными и биосовместимыми свойствами, что делает его перспективным для использования в медицине, например, для создания раневых покрытий и доставки лекарств [17].

$\beta$ -глюканы, продуцируемые дрожжами *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* и *Kluyveromyces lactis* и грибами *Pleurotus ostreatus*, обладают иммуномодулирующими свойствами и используются в пищевых добавках и фармацевтике для укрепления иммунной системы [18].

Маннан-олигосахариды, синтезируемые дрожжами *S. cerevisiae*, используются в качестве пребиотиков в кормах для животных для улучшения кишечного здоровья и иммунного ответа [19].

Фуцин синтезируется некоторыми видами грибов, включая представителей родов *Fusarium* и *Aspergillus*. Это соединение образуется в процессе метаболизма грибов и выделяется в окружающую среду в виде экзополисахарида. Производство фуцина зависит от условий культивирования, таких как состав питательной среды, pH, температура и аэрация [20]. Оптимизация этих параметров позволяет увеличить выход биополимера и сделать его производство экономически выгодным для промышленности [21]. Фуцин представляет собой экологически безопасный и биоразлагаемый материал, что делает его привлекательным для использования в различных областях, включая медицину (например, создание биоразлагаемых пленок и систем доставки лекарств) и сельское хозяйство (например, производство биоразлагаемых упаковочных материалов) [22].

Пуллулан в основном получают как водорастворимый полисахарид из дрожжеподобного гриба *Aureobasidium pullulans*. Другими известными грибами, производящими пуллулан, являются *Tremella mesenterica*, *Cryphonectria parasitica*, *Teloschistes flavicans*, *Rhodotorula bacarum*, *Cytaria hariatii* и *C. Darwinii* [23]. Пуллулан нашел обширное применение в различных отраслях, включая фармацевтику, косметологию, биомедицину и пищевую индустрию. Высоко востребован он и для производства бумаги, что обусловлено его клеящими свойствами.

## 1.3. Биополимеры, продуцируемые водорослями

Альгинаты, синтезируемые бурыми водорослями (например, *Laminaria* spp.), широко используются в пищевой промышленности в качестве загустителей и стабилизаторов, а также в фармацевтике для создания гидрогелей и раневых покрытий [24].

Каррагинаны, получаемые из красных водорослей (например, *Chondrus crispus*), применяются в пищевой промышленности для улучшения текстуры продуктов, а также в фармацевтике для создания лекарственных форм и микрокапсул [25]. Промышленное производство альгинатов и каррагинанов активно развивается в странах с богатой аквакультурой, таких как Индонезия и Норвегия.

Благодаря своим уникальным свойствам и возможности производства из возобновляемых ресурсов, биополимеры способствуют снижению зависимости от ископаемых ресурсов и уменьшению негативного влияния на экологию. В целом, промышленное производство биополимеров требует оптимизации условий культивирования микроорганизмов, включая выбор штаммов, состав питательной среды, pH, температуру и аэрацию. Современные биотехнологические подходы, такие как метаболическая инженерия и CRISPR/Cas9, позволяют повысить продуктивность микроорганизмов и снизить стоимость производства [26]. Кроме того, дальнейшие исследования в области метаболической инженерии и оптимизации процессов производства позволят расширить области применения биополимеров и сделать их более доступными для промышленного использования.



## 2. Классификация ферментов и их применение в промышленной биотехнологии

Требования экологической безопасности к большинству промышленных процессов постоянно растут. Под давлением этих требований происходит замена некоторых химических катализаторов, используемых в промышленности, на ферменты, преимущественно микробиологического происхождения. Это связано с экономическими аспектами ферментационного процесса. Микробные ферменты часто имеют ряд преимуществ по сравнению с ферментами растительного и животного происхождения, например большое разнообразие микробных продуцентов, простота производства ферментных продуктов в ферментерах, возможность непрерывного получения целевого продукта, а также легкость управления процессом и т.д.

Несмотря на давнюю историю применения ферментных технологий, широкомасштабное производство ферментов в виде очищенных и хорошо охарактеризованных препаратов стало возможным только с развитием технологии рекомбинантных ДНК. Они стали широко использоваться в химической, моющей, текстильной, пищевой, кормовой, кожевенной и целлюлозно-бумажной промышленности.

Развитие таких методов, как белковая инженерия и сайт-ориентированный мутагенез, дает возможность создавать ферменты с новыми свойствами [27].

Технологии промышленного производства ферментов микроорганизмами на различаются в зависимости от типа используемого продуцента.

### 2.1. Ферменты, продуцируемые бактериями

Бактерии *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* и *Escherichia coli* часто используются для получения таких ферментов, как амилазы, протеазы и липазы [28]. Производство чаще всего проводится методом субмерсной ферментации, где клеточная масса культивируется в жидкой питательной среде при высоком уровне аэрации. Этот метод обеспечивает быстрый рост бактерий и высокий выход фермента [29]. Для выделения фермента зачастую используется центрифугирование и осаждение белков.

### 2.2. Ферменты, продуцируемые грибами

Половина из коммерчески производимых ферментов имеют грибное происхождение. Это обусловлено простотой культивирования грибов в биореакторах и высоким выходом продукции [30]. Грибы *Aspergillus niger*, *Trichoderma reesei* и *Penicillium* spp., являются основными продуцентами ферментов целлюлазы, пектиназы и амилопектиназы [31]. Производятся ферменты чаще всего методом поверхностной ферментации на твердых питательных средах, таких как пшеничные отруби или рисовые оболочки. Этот метод эффективен для получения экзоферментов, которые выделяются во внешнюю среду [32]. Также распространен метод субмерсной ферментации для грибов, культивируемых в жидких средах с высоким содержанием углеводов [33].

### 2.3. Ферменты, продуцируемые микроводорослями

Микроводоросли, такие как *Chlorella vulgaris* и *Spirulina platensis*, используются для получения липаз и фосфатаз [34]. Ферменты получают в открытых или закрытых фотобиореакторах, где продуценты растут в жидких средах, где поддерживаются оптимальные условия. Поскольку некоторые водоросли являются автотрофами, их способность продуцировать ферменты зависит от интенсивности света и доступности CO<sub>2</sub>, что требует использования специфических биореакторов [35].

Появление новых областей применения ферментов приводит к увеличению спроса на промышленные ферменты, и промышленность отвечает на это постоянным появлением

инновационных продуктов. Среди промышленных ферментов, используемых в настоящее время, наиболее распространены гидролазы, такие как протеазы и липазы, которые широко используются в различных отраслях, например в производстве моющих средств, молочной и химической промышленности. Важной группой ферментов также являются карбогидразы, в частности амилазы и целлюлазы [36–37].

Ферменты можно классифицировать в соответствии с основным направлением применения: технические ферменты (применяемые в производстве синтетических моющих средств; в текстильной, кожевенной, целлюлознобумажной промышленности; в производстве биотоплива); ферменты для пищевой промышленности и производства напитков; кормовые ферменты [38]. В таблице 1 приведены ферменты, наиболее часто используемые в различных областях промышленности.

#### 2.4. Протеазы

Протеазы (протеиназы, протеолитические ферменты) представляют собой группу ферментов, способных гидролизовать пептидные связи в белках. Они делятся на экзопептидазы (расщепляющие концевые пептидные связи) и эндопептидазы (действующие внутри белков). Протеазы классифицируются по субстратной специфичности, каталитическому механизму, pH-оптимуму и другим свойствам.

Субтилизины — сериновые протеазы, активно используются в производстве моющих средств, благодаря стабильности и низкой субстратной специфичности [40]. Производимые бактериями рода *Bacillus*, они обладают активностью в диапазоне pH 6–11, с оптимумом 9–11. В 1985 году был создан первый генетически модифицированный субтилизин, менее чувствительный к окислению перекисью водорода [41]. Последующие исследования позволили улучшить свойства субтилизинов: термостабильность, активность в органических растворителях и экстремальных pH [42]. Протеазы нашли применение в пищевой промышленности для гидролиза белков и получения питательных белковых гидролизатов [43]. Кислые протеазы, используемые в молочной промышленности, заменяют сычужный фермент при производстве сыра [44]. Щелочные протеазы применяются для переработки отходов, таких как кератиновые материалы, и получения кормов [45]. В кожевенной промышленности они заменяют химические вещества для замачивания шкур и удаления волос, что снижает загрязнение и энергозатраты [46]. Исследования протеаз в основном направлены на создание новых ферментов с улучшенными характеристиками и новыми областями применения. Эти работы играют важную роль для совершенствования промышленных процессов [47–48].

#### 2.5. Липазы

Липазы катализируют гидролиз триглицеридов до глицерина и жирных кислот и широко распространены в природе. Они обладают каталитической триадой (серин, гистидин, аспартат) и межфазной активацией, что позволяет им быть высокоэффективными на гидрофобных поверхностях [49]. Липазы также участвуют в процессах этерификации и трансэтерификации, что делает их востребованными в пищевой промышленности, производстве биотоплива, моющих средств и органической химии [50–51].

В пищевой промышленности липазы трансэтерифицируют пальмовое масло для создания заменителей какао-масла, синтезируют вкусо-ароматические соединения, удаляют фосфолипиды и создают низкокалорийные продукты. Имобилизованные липазы снижают затраты на производство за счет многократного использования [52]. При производстве моющих средств их применяют для удаления жировых пятен, обычно используя ферменты, устойчивые к щелочной среде, например, липазы *Thermomyces lanuginosus* и *Pseudomonas mendocina* [53]. В кожевенной промышленности липазы используются в процессе обезжиривания кож с пониженным ущербом для окружающей среды [54].



**Таблица 1.** Ферментные препараты и области их использования [39].

| Фермент, класс (ЕС)                               | Источник получения                                                                                                                        | Сфера применения                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Глюкозооксидаза (ЕС 1.1.3.4)                      | <i>Aspergillus</i> spp.                                                                                                                   | Производство моющих средств, хлебопекарное производство                                                                                                                                                       |
| Лакказы (ЕС 1.10.3.2)                             | <i>Myceliophthora</i> spp., <i>Trametes</i> spp., <i>Thielavia</i> spp.                                                                   | Производство моющих средств, текстильная промышленность                                                                                                                                                       |
| Каталаза (ЕС 1.11.1.6)                            | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Scytalidium</i> spp., <i>Thermoascus</i> spp.                                                                 | Текстильная промышленность                                                                                                                                                                                    |
| Липаза (ЕС 3.1.1.3)                               | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Humicola</i> spp., <i>Rhizomucor</i> spp., <i>Thermomyces</i> spp. | Производство моющих средств, кожевенная промышленность, целлюлознобумажная промышленность, биокатализ, хлебопекарная промышленность, молочная и масложировая промышленности.                                  |
| Пектиназа (ЕС 3.1.1.11; ЕС 3.2.1.15; ЕС 4.2.2.10) | <i>Aspergillus</i> spp.                                                                                                                   | Производство соков и вин                                                                                                                                                                                      |
| Фосфолипаза (ЕС 3.1.1.32; ЕС 3.1.4.1)             | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Thermomyces</i> spp.                                                                    | Модификация жиров                                                                                                                                                                                             |
| Гемицеллюлаза (ЕС 3.1.1.73)                       | <i>Aspergillus</i> spp.                                                                                                                   | Производство соков и вин                                                                                                                                                                                      |
| Фитаза (ЕС 3.1.3.8; ЕС 3.1.3.26)                  | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Peniophora</i> spp.                                                                                           | Производство кормов                                                                                                                                                                                           |
| $\alpha$ -амилаза (ЕС 3.2.1.1)                    | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Thermoactinomyces</i> spp.                                                                                    | Целлюлозно-бумажная промышленность, хлебопекарная промышленность, пивоваренная промышленность, производство соков и вин                                                                                       |
| Амилоглюкозидаза, глюкоамилаза (ЕС 3.2.1.3)       | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Talaromyces</i> spp., <i>Trichoderma</i> spp.                                                                 | Производство моющих средств, производство биотоплива, производство подсластителей, производство соков и вин                                                                                                   |
| Целлюлаза (ЕС 3.2.1.4; ЕС 3.2.1.91)               | <i>Humicola</i> spp., <i>Myceliophthora</i> spp., <i>Thielavia</i> spp.                                                                   | Производство моющих средств, текстильная промышленность, производство биотоплива, целлюлозно-бумажная промышленность                                                                                          |
| $\beta$ -глюканаза (ЕС 3.2.1.6)                   | <i>Thermoascus</i> spp., <i>Trichoderma</i> spp.                                                                                          | Производство кормов, производство биотоплива, пивоваренная промышленность                                                                                                                                     |
| Ксиланаза (ЕС 3.2.1.8)                            | <i>Actinomadura</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Thermomyces</i> spp., <i>Trichoderma</i> spp.                                       | Целлюлозно-бумажная промышленность, хлебопекарная промышленность, пивоваренная промышленность, производство кормов                                                                                            |
| Лактаза                                           | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Kluyveromyces</i> spp.                                                                                        | Молочная промышленность                                                                                                                                                                                       |
| Пуллуланаза                                       | <i>Hormoconis</i> spp.                                                                                                                    | Производство биотоплива, производство спирта                                                                                                                                                                  |
| Протеаза                                          | <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryphonectria</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Rhizomucor</i> spp., <i>Trichoderma</i> spp.                 | Мясная и молочная промышленность, кожевенная промышленность, производство моющих средств, средства для стирки посуды, пищевая промышленность, животные-кормовые добавки, обработка кож, производство лекарств |

При производстве биодизеля липазы выступают экологичной альтернативой химическим катализаторам, обеспечивая чистоту продукта и эффективное отделение глицерина. Их высокая стоимость частично компенсируется использованием иммобилизованных ферментов, рекомбинантной ДНК и белковой инженерии [54–55]. Липазы также востребованы в фармацевтике и агрохимии для синтеза хиральных соединений.

## 2.6. Амилазы

Амилазы (гликозидгидролазы) гидролизуют  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в крахмале, разлагая его до сахаров. Микробные амилазы делятся на экзо- (глюкоамилазы и  $\beta$ -амилазы) и эндоамилазы ( $\alpha$ -амилазы). Глюкоамилазы гидролизуют  $\alpha$ -1,4 и  $\alpha$ -1,6 связи, высвобождая глюкозу, а  $\beta$ -амилазы — мальтозу [56]. Эндоамилазы разрушают внутренние связи в крахмале, образуя олигосахариды. Альфа-амилазы, термостабильные ферменты, получаемые из грибов и бактерий, применяются в пищевой, текстильной, бумажной и ферментационной промышленности [57–58]. Амилазы востребованы благодаря своей стабильности, активности при экстремальных условиях. Например, штаммы *Bacillus sp.* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*) производят ферменты, активные в диапазоне pH 1,0–11,5 и температур 25–90 °C, что подходит для промышленных процессов.

Амилазы применяются для ферментативного разжижения и осахаривания крахмала, заменяя менее эффективный кислотный гидролиз. Амилазы используются и в производстве этанола:  $\alpha$ -амилазы разлагают крахмал до сахаров, которые затем ферментируются в этанол грибами *S. cerevisiae*. В моющих средствах  $\alpha$ -амилазы помогают удалять крахмал даже при низких температурах [58].

В бумажной промышленности  $\alpha$ -амилазы, такие как Амизим® и Термамил®, снижают вязкость крахмала для проклеивания бумаги, что улучшает ее жесткость и качество. В хлебопечении ферменты разлагают крахмал на декстрины, что увеличивает объем, улучшает текстуру, вкус, цвет и продлевает срок хранения хлеба [59].

## 2.7. Пуллулаказы

Полисахариды, такие как крахмалы, представляют собой полимеры D-глюкопиранозы с  $\alpha$ -1,4 связями и разветвлениями  $\alpha$ -1,6. Для полного гидролиза крахмала требуются ферменты, способные расщеплять оба типа связей. Пуллулаказы, широко распространенные в природе, гидролизуют  $\alpha$ -1,6 связи, разрушая разветвления в крахмале, амилопектине и гликогене. Пуллулаказы I типа (ферменты для удаления разветвлений) действуют только на  $\alpha$ -1,6 связи, а пуллулаказы II типа (амилопуллулаказы) способны гидролизовать как  $\alpha$ -1,6, так и  $\alpha$ -1,4 связи [60]. Например, в пищевой промышленности пуллулаказы используются для образования мальтотриозного сиропа, обладающего мягкой сладостью, низкой температурой замерзания и свойствами удержания влаги. Такой сироп применяется в производстве десертов, выпечки, пива и фармацевтических продуктов, включая растворы для внутривенного введения.

## 2.8. Пектиназы

Пектиназы (пектинолитические ферменты) гидролизуют пектиновые вещества — полисахариды растений с каркасом из  $\alpha$ -D-галактуронатных звеньев, связанных с  $\alpha$ -1,4. Они делятся на три группы: протопектиназы (превращают нерастворимый протопектин в растворимый пектин), эстеразы (удаляют метоксиэфиры) и деполимеразы (разрушают  $\alpha$ -1,4-связи в пектине) [61]. Наиболее распространенное применение пектиназ — экстракция и осветление фруктовых соков, где они разлагают пектины, облегчая прессование, получение чистого сока и удаление мути. Для повышения эффективности этого процесса используются также целлюлазы и ксиланазы [62].

Пектиназы активно применяются в текстильной промышленности, где совместно с другими ферментами (амилазы, липазы) они удаляют проклеивающие вещества перед окрашиванием тканей, снижая необходимость использования агрессивной химии [63]. Кроме того, ферменты используются для обработки хлопка, заменяя щелочную обработку на более экологичное биоопекарирование, что улучшает водопоглощение и сохраняет волокна. В лубяных волокнах пектиназы в комбинации с ксиланазами эффективно удаляют камедь, уменьшая экологический ущерб.

Пектиназы также применяются для ферментативной обработки сточных вод растительной пищевой промышленности, способствуя их разложению [64]. В кормовых добавках ферменты увеличивают усвояемость питательных веществ у животных и сокращают отходы. Для оптимизации применения пектиназ необходимы дальнейшие исследования их устойчивости, специфичности и свойств.

## 2.9. Ксиланаза

Растительная биомасса содержит около 23% лигнина, 40% целлюлозы и 33% гемицеллюлозы, включая ксилан. Ксилан представляет собой гетерополимер с D-ксилозой в основе, разветвленной L-арабинозой и глюкуроновой кислотой. Для его гидролиза требуется комплекс ферментов, таких как эндоксилазы,  $\beta$ -ксилозидазы, эстеразы и др. Эндоксилазы расщепляют основную цепь ксилана, а  $\beta$ -ксилозидазы превращают ксилоолигосахариды в ксилозу. Ксиланазы активно производятся грибами родов *Aspergillus* и *Trichoderma* [65].

Основное применение ксиланаз — в целлюлозно-бумажной промышленности для удаления лигнина из крафт-целлюлозы, что снижает использование хлорных отбеливателей и повышает качество целлюлозы. Ферменты также используются для улучшения свойств теста в хлебопечении, увеличения объема хлеба и продления его свежести [66]. При производстве кормов для животных ксиланазы гидролизуют арабиноксиланы в злаках, уменьшая их вязкость в кишечнике и улучшая набор веса животных [67].

В сельском хозяйстве и пищевой промышленности ксиланазы перерабатывают отходы, превращая ксилан в ксилозу, которая может быть использована в сточных водах или для получения олигосахаридов. Эти ферменты также способствуют синтезу фитостеролов, фитоалексинов и алкилгликозидов, применяемых в качестве поверхностно-активных веществ [68].

## 2.10. Лакказы

Лакказы, также известные как ферменты бензендиол-оксидоредуктазы кислорода, обладают способностью окислять множество органических субстратов, включая орто- и пара-дифенолы, аминоксенолы, полифенолы, полиамины, лигнины и арилдиамины, а также некоторые неорганические ионы. Молекула лакказы представляет собой гликопротеин, обычно димерный или тетрамерный, с четырьмя атомами меди на каждом мономере, распределенными в трех центрах окислительно-восстановительных реакций. Лакказы широко применяются в биообесцвечивании, делигнификации целлюлозы, удалении красителей и загрязнителей, создании биосенсоров, биотопливных ячеек, а также в пищевой и текстильной промышленности [69].

В целлюлозно-бумажной промышленности они обеспечивают экологически безопасную делигнификацию и осветление без применения хлора. В текстильной индустрии лакказы используются для разложения синтетических красителей и отбеливания тканей. В биоремедиации они разлагают ксенобиотики, включая полициклические углеводороды [69].

В пищевой промышленности лакказы применяются для удаления фенолов из напитков (соки, пиво, вино), улучшая их прозрачность. Они также влияют на свойства теста, повышая его стойкость за счет сшивания биополимеров [69].

### 2.11. Трансглютаминазы

Трансглютаминазы это семейство ферментов, участвующих в каталитическом образовании ковалентной связи между свободной аминогруппой лизина (ацильный акцептор) и гамма-карбоксамидной группой глутамина (ацильный донор) в белках и пептидах. Это приводит к модификации белков путем их сшивания внутри- или межмолекулярно, что в свою очередь улучшает конечное использование белка [70]. Кроме сшивания, трансглютаминазы также способны к катализу дезаминирования глутаминовых остатков, которые являются акцепторами аминогрупп. В отсутствие субстратов с аминогруппами, молекулы воды могут выступать в качестве акцепторов для дезаминирования остатков глутамина. Трансглютаминазы встречаются в животных, растениях, микроорганизмах и различаются по размеру и зависимости от кальция: ферменты млекопитающих требуют кальция, а микробные нет [70].

В пищевой промышленности трансглютаминазы улучшают свойства белков (молочных, соевых, мясных, рыбных), повышая их пищевую ценность, эластичность и влагосодержание. Эти ферменты также используются для создания термостойких пленок и увеличения срока хранения продуктов за счет защиты лизиновых остатков [71]. Кроме того, трансглютаминазы находят применение в текстильной промышленности для улучшения качества шерсти [72].

### 2.12. Фитазы

Фитазы (фосфатазы) играют важную роль в гидролизе фитата и обеспечивают доступность фосфата для различных организмов [73]. Фитазы могут быть разделены на несколько групп в зависимости от содержания углерода в кольце миоинозитола фитата [73]. Некоторые из них также могут называться фитазами гистидиновой кислоты,  $\alpha$ -пропеллерными фитазами, цистеиновыми фитазами или фитазами пурпурной кислоты на основе их каталитического механизма [73]. Фитазы широко применяются в кормах для животных (свиней, птицы, рыбы), увеличивая усвоение фитат-фосфора на 20–45% и снижая потребность в неорганическом фосфоре [73]. Это уменьшает фосфатное загрязнение окружающей среды и снижает затраты производителей кормов [74–75].

Фитазы могут применяться в хлебопечении, производстве растительных белков, кукурузном помоле и пищевых добавках. Они также перспективны для создания функциональных продуктов питания.

### 2.13. Ксилозоизомераза

Ксилозоизомераза — фермент, который катализирует обратимую изомеризацию D-глюкозы в D-фруктозу, а также D-ксилозы в D-ксилозу. Этот фермент относится к классу изомераз и обнаружен почти у 100 видов бактерий. Производство глюкозных сиропов началось в России в 1811 году, когда немецкий химик Константин Кирхгоф из Императорской Академии наук в Санкт-Петербурге получил глюкозный сироп путем нагревания крахмала с серной кислотой [76]. Уже в середине XX века ключевую роль сыграло открытие фермента ксилозоизомеразы, превращающего глюкозу во фруктозу. Такасаки из Японского института ферментации выявил термостабильную ксилозоизомеразу из *Streptomyces*, что стало основой для коммерческого производства сиропов с высоким содержанием фруктозы [77]. В 1967 году компания Clinton Corn Processing (США) внедрила японскую технологию для производства глюкозо-фруктозных сиропов (ГФС), а затем усовершенствовала процесс, используя иммобилизацию фермента, что позволило получить сироп с 42% фруктозы [77]. Для дальнейшего увеличения концентрации фруктозы использовали хроматографическое разделение. ГФС с высоким содержанием фруктозы нашли применение как сахарозаменители в продуктах [78–79]. Развитие технологий продолжается в направлении снижения производственных затрат [80].

В настоящее время ферменты, работающие в мягких условиях, активно используются в промышленности и других процессах благодаря своим эффективным каталитическим свойствам.

Однако, в свете новых достижений в области белковой инженерии и направленной эволюции можно ожидать появления новых ферментов с улучшенными характеристиками, которые будут применяться как в уже существующих технических сферах, так и в полностью новых областях, где использование ферментов ранее было невозможно.

### 3. Аминокислоты и их получение методами промышленной биотехнологии

С начала XX века спрос на аминокислоты продолжает расти, благодаря их роли в синтезе белков и участии в метаболизме. Эти соединения широко используются в пищевой, фармацевтической, косметической индустрии и сельском хозяйстве, улучшая ферментативную активность, иммунитет и мышечный метаболизм [81-83]. Дефицит аминокислот, может вызывать серьезные заболевания [84-85].

Новейшие достижения в области генной инженерии позволили получать высококачественные продукты с необходимыми свойствами [86]. Открытия в этой области привели к разработке новаторских методик выделения аминокислот, включая ферментации с использованием микробных культур, экстракцию из гидролизатов белков и химический синтез. Такие методы позволяют создавать экологичные продукты для питания и сельского хозяйства [86]. Рост интереса к аминокислотам стимулирует развитие инновационных и безопасных для природы технологий.

Кикунаэ Икеда, исследовавший глутамат натрия в 1907 году, открыл путь к коммерческому производству усилителей вкуса и положил начало исследованиям в этой сфере. Сегодня аминокислоты применяются в разнообразных областях, включая пищевые и кормовые добавки, косметику, полимеры и химические вещества. Основной задачей остается оптимизация методов их промышленного синтеза для повышения эффективности и устойчивости [87].

#### 3.1. Получение аминокислот

Существует три основных подхода к получению аминокислот: экстракция из белковых гидролизатов, химический синтез и микробиологические технологии.

Экстракция из белковых гидролизатов основана на уникальных характеристиках аминокислот, таких как уровень pH, и используется для выделения, например, L-цистеина из кератинсодержащих материалов (волосы, перья). Этот метод эффективен и экономичен, так как использует отходы промышленности [88]. Экстракция с применением щелочи ведёт к ущербу для окружающей среды из-за образования сточных вод с токсичными соединениями [89]. Разработка методов с использованием сверхкритической воды позволила улучшить результаты, минимизируя негативное воздействие на окружающую среду [90-91]. Однако ресурсная ограниченность белковых материалов остается проблемой.

Химический синтез включает реакции, такие как метод Штрекера, однако катализаторы дороги, используемые соединения токсичны (например, цианид), а энантиоселективность отсутствует [92-93]. Известный метод Бухерера-Бергса используется для синтеза рацемических аминокислот, но требует разделения изомеров и является энергозатратным [94].

Микробиологический синтез включает ферментацию с помощью микроорганизмов, таких как *E. coli* или *S. cerevisiae*. Этот способ позволяет получать оптически чистые аминокислоты с высокой эффективностью и низким количеством побочных продуктов [86]. Имобилизация ферментов, как показано в ряде исследований, увеличивает стабильность процесса и выход продукта [95]. Ферментация считается наиболее экономичным и экологичным методом, несмотря на высокие затраты на аэрацию, стерилизацию и оборудование [96]. Этот подход преобладает в производстве L-аминокислот для пищевой промышленности и фармацевтики, так как обеспечивает высокую чистоту продуктов.



### 3.2. Аминокислоты, продуцируемые бактериями

Наиболее часто используемыми микроорганизмами для ферментации аминокислот являются представители *Corynebacterium glutamicum* и *E. coli* [86]. Генетически модифицированный *Corynebacterium glutamicum* эффективно производит аминокислоты, такие как L-лизин и глутаминовая кислота, с выходом, достигающим 50% [97-98]. Этот штамм, предпочитающий глюкозу, используется для производства L-глутамата, L-лизина, L-фенилаланина, L-триптофана и других аминокислот [99-100]. Однако его рост замедляется при высоких концентрациях субстрата или продукта, например, глюкозы выше 50 г/л или L-глутаминовой кислоты выше 12 г/л [101].

*E. coli* используется для синтеза таких аминокислот, как L-метионин, L-лизин и L-треонин [86]. Сайт-специфичный мутагенез и модификация метаболических путей позволяют создавать штаммы для продуцирования аминокислот с разветвленной цепью, таких как L-валин, L-лейцин и L-изолейцин, что делает их перспективными для получения кормов, косметики и фармацевтики [102].

Благодаря генной инженерии стало возможным использовать отходы в качестве сырья для ферментации, что позволило сделать процесс экономичным и экологичным. Инновационные технологии, такие как нанофильтрационные мембраны для интеграции очистки и производства, а также моделирование реакторов, способствуют повышению эффективности и снижению затрат. В перспективе использование бактерий и микроводорослей для преобразования отходов в белки, богатые аминокислотами, открывает новые возможности для создания белковых добавок и устойчивого производства [86].

## 4. Органические кислоты и области их применения

Органические кислоты представляют собой низкомолекулярные органические соединения, содержащие одну или несколько кислотных функциональных групп, таких как карбоксильные, сульфоновые, гидроксильные или тиольные группы. Благодаря этим функциональным группам органические кислоты служат важными строительными блоками для производства химических соединений, которые имеют широкий спектр применений на мировых рынках. Раньше такие кислоты часто получали из нефти, однако учитывая неустойчивость этого ресурса и связанные с ним значительные выбросы парниковых газов, переход на биотехнологические методы производства становится необходимым [103].

### 4.1. Бактерии — продуценты органических кислот

Бактерии являются важными продуцентами различных органических кислот. Среди наиболее изученных соединений можно выделить молочную, янтарную и уксусную кислоты.

Молочную кислоту производят различные штаммы *Lactobacillus casei*, а также *Rhizopus oryzae* и *Endomycopsis fibuligera* [104]. Она широко применяется в производстве биоразлагаемых пластиков (например, полилактида), а также в пищевой промышленности в качестве консерванта и регулятора кислотности.

Уксусная кислота синтезируется бактериями *Acetobacterium woodi* и *Clostridium aceticum* путем микробиологической конверсии водорода и углекислого газа [105].

Янтарная кислота (бутандиовая кислота) является важным химическим соединением, которое широко используется в различных отраслях промышленности [106]. Основными бактериями, осуществляющими синтез янтарной кислоты, являются: *E. coli*, *Basfia succiniciproducens*, *C. glutamicum*. Эта кислота приобрела коммерческое значение как добавка к топливу и сырье для химической промышленности [107].



#### 4.2. Грибы — продуценты органических кислот

Грибы также играют значительную роль в биосинтезе органических кислот. Особенно интересны штаммы родов *Aspergillus* и *Penicillium*, которые используются для получения лимонной и щавелевой кислот.

Лимонная кислота (2-гидрокси-пропан-1,2,3-трикарбоновая кислота) является широко востребованным соединением в пищевой и фармацевтической промышленности благодаря своей безопасности, высокой водорастворимости, а также выраженным хелатирующим и буферным свойствам. Помимо этого, лимонная кислота находит широкое применение в производстве моющих средств, косметической продукции и ряде других промышленных областей [108]. Современное промышленное производство лимонной кислоты основано на использовании *A. niger* и различных видов *Rhizopus* в процессе глубоинной ферментации на средах с крахмалом или сахарозой [109]. Для повышения конкурентоспособности данного производства исследователи пытаются снизить затраты путем перехода на более дешевые субстраты, такие как агропромышленные отходы [110]. Однако такие субстраты требуют предварительной обработки для обеспечения усвояемости питательных веществ, что может увеличить сложность и удорожить процесс, особенно если требуется высокая чистота продукта.

Другим примером является глюконовая кислота, синтезируемая *Aspergillus* spp., которая находит применение в текстильной и бумажной промышленности, а также используется в качестве средства для очистки от ржавчины [111]. Процесс производства осуществляется путем микробиологической ферментации с использованием различных источников углерода, содержащих гидролизаты глюкозы.

Итаконовая кислота представляет собой  $\alpha,\beta$ -ненасыщенную двухосновную карбоновую кислоту, которая производится грибами *Aspergillus itaconicus* и *Aspergillus terreus* [112]. Данное соединение находит широкое применение в химической промышленности, преимущественно в производстве различных полимеров, включая карбоксилатные каучуки, стирен-бутадиеновые полимеры и нитрильные латексы [113]. Кроме того, итаконовая кислота служит исходным сырьем для синтеза пирролидонов, бутиролактона, метилбутандиола, а также используется в производстве детергентов, гербицидов и растворителей [114].

Фумаровая кислота является транс-изомером бутендиовой кислоты, которая производится различными представителями мукоровых грибов, включая рода *Mucor*, *Rhizopus* и *Cunninghamella* [115]. Этот биотехнологический процесс основан на способности данных микроорганизмов осуществлять конверсию углеводов в фумаровую кислоту через метаболические пути трикарбоновых кислот. Получаемая фумаровая кислота находит широкое применение в различных отраслях: пищевой промышленности (пищевые добавки, ароматизаторы), фармацевтике (промежуточные продукты синтеза), косметике (регуляторы кислотности) и химической промышленности (производство полимеров). Фумаровая кислота используется для получения малеиновой кислоты, которая применяется в производстве смол, красок и лаков [115].

#### 4.3. Дрожжи — продуценты органических кислот

Существуют различные виды дрожжей, способные к продуцированию органических кислот. Одним из наиболее изученных является *Yarrowia lipolytica*, а также ряд других неферментирующих дрожжей, таких как *Candida* sp., *Pichia* sp. и *Kluyveromyces* sp. Эти микроорганизмы имеют высокую ферментативную активность и способны эффективно конвертировать простые и сложные субстраты в целевые продукты — органические кислоты. Механизм биосинтеза органических кислот у дрожжей обусловлен переработкой углеродных источников, таких как глюкоза, ксилоза или углеводороды, в метаболиты цикла Кребса и других анаболических путей. Особенность дрожжей *Y. lipolytica* заключается в их способности перерабатывать гидрофобные субстраты (например, жирные кислоты и масла), что делает их крайне перспективными для переработки отходов растительного и животного

происхождения [116]. Например, эти дрожжи могут продуцировать лимонную и дикарбоновые кислоты путем разложения алканов.

Помимо лимонной кислоты, дрожжи проявляют высокую эффективность в продуцировании янтарной кислоты. Этот метаболит рассматривается как «платформенная химия», применяемая во многих областях — от биоматериалов до фармацевтики. Штаммы дрожжей *Candida utilis* и частично модифицированные *S. cerevisiae* были задействованы для масштабного производства янтарной кислоты, а использование генетических методов для улучшения штаммов позволило повысить выход этой кислоты в промышленных процессах [117].

Ещё одним важным направлением является биосинтез молочной кислоты. Дрожжи *Kluyveromyces lactis*, продуцируют молочную кислоту при благоприятных условиях анаэробной ферментации [118]. Этот процесс применяется для производства биоразлагаемых пластиков.

#### 4.4. Микроводоросли — продуценты органических кислот

Микроводоросли представляют собой перспективные организмы для синтеза органических кислот в промышленных масштабах благодаря своей способности к быстрой ферментации и высокой эффективности усвоения углекислого газа [119]. Они могут производить разнообразные органические кислоты, такие как миристиновая, пальмитиновая и ланолевая, а также другие метаболиты, включая липиды и углеводы [120]. Основные преимущества их использования заключаются в способности к высокоэффективному поглощению CO<sub>2</sub>, что способствует снижению уровня парниковых газов [121], а также в скорости роста, позволяющей получать большие объемы продукции за короткий период [122]. Микроводоросли способны выживать как в пресной, так и в соленой воде [123]. На данный момент существуют сложности наработки биопродуктов с помощью микроводорослей в промышленных масштабах, которые связаны с оптимизацией условий культивирования и извлечения метаболитов [124].

Несмотря на очевидные достижения, производство органических кислот сталкивается с рядом ограничений. Например, использование дорогостоящих чистых субстратов, низкий выход продукта в некоторых случаях и сложность масштабирования процессов требуют разработки более эффективных методов синтеза. Продолжающиеся исследования в этой области направлены на снижение себестоимости производства, повышение продуктивности и расширение области применения органических кислот.

### 5. Получение липидов

Липиды являются важными компонентами клеточных мембран, обеспечивая структурную целостность клеток и транспорт веществ [125]. В промышленности они широко применяются для производства биодизеля, пищевых добавок, а также в кремах, лосьонах и фармацевтике [126]. В последние годы микробные липиды стали перспективной альтернативой традиционным, благодаря быстрому производству, экологичности и возможности выращивания на различных субстратах, включая отходы сельского хозяйства.

Особое внимание уделяется применению микробных липидов в пищевой индустрии, например, в производстве омега-3 и других жирных кислот [127]. Полиненасыщенные жирные кислоты, такие как n-3 ( $\omega$ -3) и n-6 ( $\omega$ -6), полезны для здоровья и интенсивно используются в обогащенных продуктах [128]. Также с помощью микроорганизмов получают высокоценное какао-масло, стоимость которого увеличивается из-за растущего спроса [129].

Современные технологии, включая редактирование генов методом CRISPR/Cas9, позволили значительно повысить эффективность производства микробных липидов и усовершенствовать ферментационные процессы [130].

### 5.1. Бактериальные и дрожжевые липиды

Производство бактериальной биомассы для производства липидов становится перспективным направлением благодаря возможности её использования в качестве биотоплива. Многие представители бактерий, такие как *Rhodococcus opacus*, *Acinetobacter calcoaceticus* и *Acinetobacter* spp., накапливают до 87% своей массы в виде триацилглицеридов, которые конвертируются в биодизель [131-132]. По сравнению с масличными растительными культурами, бактерии растут быстрее, дают более высокий выход липидов и эффективно используют различные углеродные субстраты, включая промышленные отходы [133].

Накопление триацилглицеридов связано с клеточным стрессом и состоит из двух стадий: активного роста в богатой углеродом среде и "масляной" фазы, которая запускается при недостатке азота [134]. Выбор субстрата (глюкозы, сахарозы или дешевых отходов) влияет на эффективность процесса. Например, бактерия вида *R. opacus* аккумулировала до 64,47% липидов, используя гидролизат жома сахарного тростника как дешевый субстрат [135].

Современные методы, такие как дополнительное добавление необходимых питательных веществ, улучшили выход липидов, продлевая фазу роста продуцентов [136]. Так, добавление глицерина в культуральную среду усилило накопление липидов у представителя вида *R. opacus* [137]. Таким образом, методы оптимизации субстратов и условий культивирования являются ключом к повышению рентабельности микробного производства липидов.

Основные рода дрожжей, используемые для производства липидов, включают *Yarrowia*, *Candida*, *Rhodotorula*, *Rhodospiridium*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* и *Lipomyces*, но только около 30 видов способны накапливать более 20% своей биомассы в виде липидов [138-139]. Наиболее изученными являются представители видов *Yarrowia lipolytica*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodospiridium toruloides*, *Cryptococcus curvatus* и *Lipomyces starkeyi*, интересен также *Trichosporon fermentans* [140]. Липидопродукция стимулируется избытком углерода из глюкозы, глицерина или жирных кислот при ограничении азота, что приводит к синтезу триацилглицеридов (ТАГ) — главных липидных запасов, составляющих до 90% общего содержания липидов [141-142].

Высокое соотношение углерода к азоту (C/N) и активность ферментов, таких как глицерол-3-фосфатацилтрансфераза, усиливают липогенез [143-144]. Насыщенность кислородом стимулирует синтез ненасыщенных жирных кислот, а кислород также важен для цикла Кребса [145]. Факторы среды, такие как температура, pH, а также фосфор для мембранных фосфолипидов, существенно влияют на процесс [146-147].

### 5.2. Грибные липиды

Липиды, накопленные грибами, включают триглицериды, жирные кислоты и полярные липиды, служащие энергетическим запасом и компонентами клеточных мембран. Грибы *A. niger* могут производить биомассу с содержанием белка до 52% и липидов от 1% до 10% [148-149], а *Mucor circinelloides* и *A. terreus*, обладают высокой липидопродуктивностью, накапливая до 38% сухой биомассы в виде липидов. Например, *A. terreus* богат олеиновой и стеариновой кислотами, что делает его перспективным для использования в качестве сырья при производстве биодизеля [150-151].

Накопление липидов происходит в две стадии: активный рост биомассы и переход к липогенезу, когда источники азота истощаются, но углерод остается в избытке [152-153]. Основой процесса становится метаболизм углеводов и синтез ацетил-КоА, конвертируемого в липиды [154].

Ферментация грибов может осуществляться двумя методами: глубинное и твердотельное культивирование. Глубинная ферментация позволяет лучше контролировать параметры окружающей среды и снижает риск загрязнений, что делает её предпочтительной для промышленного производства [155-156]. Она широко используется для получения грибных липидов и биомассы, особенно благодаря своей эффективности и степени освоения технологии.

### 5.3. Липиды микроводорослей

Состав биомассы микроводорослей сильно варьируется в зависимости от видов и условий роста. Содержание белка колеблется от 18 до 56%, липидов — от 7 до 48%, углеводов — от 15 до 46% [157]. Например, *Spirulina maxima* может содержать до 71% белка, а микроводоросли содержат незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, каротиноиды и хлорофилл [158-159]. *C. vulgaris* и *Scenedesmus* spp. отличаются высоким содержанием белка (56,1% и 49%) и липидов (12,5% и 12,1%) [160]. Они демонстрируют разнообразные профили жирных кислот: *C. vulgaris* богата полиненасыщенными жирными кислотами, а *S. platensis* — насыщенными, включая пальмитиновую кислоту.

Грибы и дрожжи превосходят микроводоросли и бактерии по производству липидов благодаря способности метаболизировать широкий спектр субстратов, что способствует выходу жирных кислот, таких как пальмитиновая (C16:0), олеиновая (C18:1), линолевая (C18:2) и  $\alpha$ -линолевая кислоты (C18:3) [161-162]. Эти соединения востребованы в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности благодаря их свойствам и питательной ценности. Линолевая и  $\gamma$ -линолевая кислоты используются в питании и при лечении воспалений, а насыщенные жирные кислоты, такие как миристиновая (C14:0), находят применение в средствах личной гигиены [163]. Производство липидов грибами и дрожжами демонстрирует коммерческий потенциал благодаря высокому выходу липидов и широким возможностям их применения, включая биотопливо.

### 5.4. Экстракция липидов

Липиды, продуцируемые микроорганизмами, включают жирные кислоты с длиной цепи от 6 до 36 атомов углерода и классифицируются как насыщенные, мононенасыщенные или полиненасыщенные [164-165]. Эти жирные кислоты широко используются в биотопливе, а мононенасыщенные или полиненасыщенные, производимые микроводорослями и траустохитридами, находят применение в нутрицевтиках [164].

Извлечение липидов остаётся ключевой задачей для промышленного производства из-за их разнообразной полярности и расположения (внутриклеточно и внеклеточно). Внеклеточные липиды извлекаются проще, используя фильтрацию или центрифугирование, тогда как внутриклеточные требуют разрушения клеточной стенки [166]. Это осуществляется методами влажной или сухой биомассы. Метод влажной экстракции растворителем предпочтительнее из-за низких энергозатрат, однако он зависит от доступности липидов и процесса массопереноса [131, 166].

Химические методы экстракции растворителями обеспечивают высокую эффективность, но создают экологические и финансовые риски [167]. Механические методы, такие как бисерное измельчение и гомогенизация, более безопасны, но требуют значительных энергозатрат [168]. Физические методы, включая технологию импульсного электрического поля и ультразвуковую обработку, являются экологичными и масштабируемыми, демонстрируя высокий выход липидов и низкое потребление энергии [169-170].

В целом, следует отметить, что микробные липиды являются перспективным источником для производства устойчивых биопродуктов, таких как биосурфактанты, каротиноиды, диетические добавки, биотопливо, фармацевтические и косметические продукты [171-172], что подчеркивает их многоцелевой промышленный потенциал [173-174]. Их универсальность охватывает энергетику, питание, косметику и биоразлагаемые материалы. Производство липидов на основе агропромышленных отходов увеличивает эффективность синтеза, снижает использование земель и конкуренцию с продовольственными культурами, делая их устойчивым сырьем для биотоплива и укрепляя их значение в биоэкономике [171, 175].

## 6. Антибиотики как продукт промышленной биотехнологии

Антибиотики — это гетерогенная группа биологически активных молекул, подавляющих жизнеспособность микроорганизмов. Изначально к ним относили только соединения природного происхождения, продуцируемые микроорганизмами, но позже — и синтетические препараты [176-177]. Первый противомикробный препарат, сальварсан, был синтезирован Паулем Эрлихом в 1907 году и использовался для лечения сифилиса [178-179]. Открытие пенициллина Александром Флемингом в 1928 году положило начало эпохе антибиотиков, но его промышленное производство началось лишь в 40-х годах благодаря *Penicillium chrysogenum* [180-181].

Золотым веком антибиотиков считаются 40–60-е годы XX века, когда было открыто множество природных и синтетических соединений [182-183]. Классическими продуцентами являются грибы и бактерии, в частности актинобактерии, синтезирующие около 90% коммерческих препаратов [184]. В последние годы исследуются микроводоросли и цианобактерии, обладающие потенциалом для разработки новых антимикробных препаратов [185-186]. Современные разработки сосредоточены на химической модификации известных микробных метаболитов, что позволяет создавать полусинтетические антибиотики с улучшенными характеристиками, включая широкий спектр действия и устойчивость [176]. Современные исследования показывают высокий потенциал энтомопатогенных грибов [187] и микроводорослей [188] как источников новых антибиотиков.

### 6.1. Классификация антибиотиков

Существует несколько вариантов классификации антибиотиков: по типу фармакологических эффектов (бактерицидные и бактериостатические), по спектру активности (широкого и узкого спектра действия), однако более распространена классификация на основе их молекулярной структуры и способа действия [189-190]. По способу действия антибиотики разделяют на ингибирующие синтез клеточной стенки, нарушающие структуру или функцию клеточной мембраны и синтез белка, воздействующие на структуру и функции нуклеиновых кислот и блокирующие ключевые метаболические пути [191]. На основе молекулярной (химической) структуры антибиотики классифицируют на:  $\beta$ -лактамы, макролиды, тетрациклины, хинолоны, аминогликозиды, сульфониламиды, пептидные антибиотики, оксазолидины [192]. Следует отметить, что  $\beta$ -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды, хинолоны и липопептиды обладают бактерицидным действием, а сульфаниламиды, тетрациклины и оксазолидиноны — бактериостатическим [193-194]. Среди макролидов встречаются препараты как бактерицидного, так бактериостатического характера. Поскольку одним из способов получения новых антибиотиков является модификация химической структуры уже известных, то некоторые классы антибиотиков, отличающиеся по химической структуре и включающие природные и полусинтетические соединения, будут рассмотрены подробнее ниже.

#### 6.1.1. $\beta$ -лактамы антибиотики

Антибиотики класса  $\beta$ -лактамов содержат в своей химической структуре  $\beta$ -лактамное кольцо, которое ингибирует синтез пептидогликана, связываясь с пенициллинсвязывающими белками бактерий. Это нарушает клеточную стенку, вызывая лизис и гибель клеток [195-196]. К  $\beta$ -лактамам относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы, различающиеся по боковым цепям и структуре [197].

Пенициллины содержат  $\beta$ -лактамное кольцо, соединенное с тиазолидиновым кольцом. Они ферментативно синтезируются на основе 6-аминопенициллановой кислоты [198], синтез которой зависит от питательной среды и генетической модификации штаммов [199]. Производство полусинтетических пенициллинов включает химическое добавление боковых цепей к 6-аминопенициллановой кислоте для получения соединений, таких как ампициллин и амоксициллин [200-201].



Цефалоспорины, вырабатываемые *A. chrysogenum*, отличаются устойчивостью и спектром активности. Производство полусинтетических цефалоспоринов основано на модификации 7-аминоцефалоспоровой кислоты [202]. Генетическая инженерия используется для повышения титров и разработки новых соединений [203-204].

Монобактамы, такие как азтреонам, имеют моноциклическую структуру и полностью синтетическое происхождение [205].

Карбапенемы, например тиенамицин, впервые выделили в 1976 году из *Streptomyces cattleya* [206-207]. Однако из-за низкого выхода и нестабильности их коммерческое производство базируется на химическом синтезе.

#### 6.1.2. Макролиды

Макролиды – это антибиотики, содержащие 14-, 15-, 16- или 18-членные лактоновые кольца с присоединенными аминами [208-209]. Первый макролид, эритромицин А, был выделен из *Saccharopolyspora erythraea* (ранее *Streptomyces erythraeus*) в 1952 году. Он стал прототипом для создания полусинтетических аналогов, таких как азитромицин и кларитромицин [210-211].

14-членный олеандомицин синтезируется *Streptomyces antibioticus*, а 18-членный фидаксомицин – *Dactylosporangium aurantiacum* [212-213]. Состав питательной среды сильно влияет на биосинтез макролидов: например, для эритромицина в среду добавляют пропиловый спирт, а для нистатина (продуцентом является *S. noursei*) — аммонийный азот вместо нитратного [214].

#### 6.1.3. Тетрациклины

Тетрациклины – антибиотики широкого спектра действия, основанные на тетрациклическом ядре (А, В, С, D) [215]. Первый тетрациклин, хлортетрациклин (ауреомицин), был выделен в 1945 году из представителя рода *Streptomyces* Бенджамином Дуггаром, а в 1949 году Александром Финлеем был обнаружен окситетрациклин (террамицин) [216]. Их изучение позволило создать синтетические и полусинтетические аналоги, а также модифицировать среду культивирования для получения соединений с измененной структурой, например, тетрациклина вместо хлортетрациклина при отсутствии хлора [217]. Полусинтетический доксициклин получают из окситетрациклина, например, путем дегидратации при атоме углерода C6 с использованием катализатора (родий на углеводе) [218].

Тетрациклины делятся на поколения: природные (1-е), полусинтетические (2-е) и синтетические (3-е) [219-220]. Их получение долгое время основывалось на использовании штаммов рода *Streptomyces* или полусинтетическом процессе, позднее одобрены клинические препараты третьего поколения [221].

#### 6.1.4. Аминогликозиды

Аминогликозиды содержат два или более амина, соединенных гликозидными связями с аминциклическим кольцом, и являются одними из старейших антибиотиков наряду с  $\beta$ -лактамами, макролидами и тетрациклинами [222-223]. Первым из соединений этого класса был открыт стрептомицин в 1943 году, полученный из *Streptomyces griseus*; вторым был обнаружен канамицин в культуральной жидкости *Streptomyces kanamyceticus* [224]. Высокая токсичность стрептомицина обусловила необходимость поиска новых менее токсичных представителей аминогликозидов, что послужило открытию таких антибиотиков, как гентамицин (выделен в процессе ферментации из *Micromonospora purpurea*), неомицин (выделен из *Streptomyces fradiae*), тобрамицин (выделен из *Streptomyces tenebrarius*) и амикацин (полусинтетическое производное канамицина) и др. [225].



### 6.1.5. Пептидные антибиотики

Антимикробные пептиды – это природные соединения с широким спектром действия против бактерий, вирусов, грибов и даже раковых клеток. Они синтезируются некоторыми организмами как средство защиты или конкурентной борьбы [226-228]. Первый пептидный антибиотик, грамицидин, был открыт в 1939 году Рене Дюбо из бактерий рода *Bacillus* [229]. Классификация антимикробных пептидов варьируется и включает классы, такие как полипептидные, липопептидные и гликопептидные антибиотики.

Полипептиды, например полимиксины, представляют собой катионные циклические декапептиды, синтезируемые *Bacillus polymyxa*. В клинической практике используются полимиксины В и Е (колистин) [230-231].

Липопептиды, такие как даптомицин, образуются *Streptomyces roseosporus* и используются для лечения инфекций благодаря их антимикробной активности [232-233].

Гликопептиды, как ванкомицин и тейкопланин, содержат пептидный каркас с ароматическими аминокислотами и сахарами. Продуцентами являются *Amycolatopsis orientalis* и *Actinoplanes teichomyceticus*. Современные полусинтетические аналоги, такие как телаванцин и оритаванцин, имеют улучшенные свойства, включая более эффективное связывание с мишенью и удлиненный период полураспада [234-235].

Можно сделать следующее обобщение: развитие промышленного производства антибиотиков происходило как в направлении улучшения производительности штаммов-продуцентов, так и в направлении разработки состава питательных сред и различных методов каталитического воздействия на молекулу антибиотика для удаления нежелательных боковых цепей и/или присоединения новых [236-237].

### 6.2. Основные этапы биотехнологического производства антибиотиков

Промышленное производство антибиотиков включает множество этапов, направленных на повышение выхода продукта и снижение себестоимости, с использованием современных технологий, таких как компьютерное управление параметрами ферментации [238-241]. Например, технология получения пенициллина значительно эволюционировала: вместо периодического процесса с использованием лактозы стало применяться полунепрерывное культивирование на субстратах, таких как смеси глюкозы и сахарозы, с компьютерным контролем параметров [200].

Промышленное производство включает следующие основные этапы: получение штаммов-продуцентов, разработка условий культивирования, выделение и очистка антибиотика, масштабирование и производственная ферментация [242]. Генетическая и метаболическая инженерия позволяет создавать высокоэффективные штаммы-продуценты [243-245]. Условия культивирования включают подбор среды с источниками углерода, азота и фосфора, а также факторов, таких как микроэлементы и аминокислоты, что может усиливать биосинтез [198, 242]. Например, для *A. chrysogenum* добавление метионина стимулирует синтез цефалоспоринов [200].

Антибиотики, являясь вторичными метаболитами, синтезируются в фазе стресса микроорганизма после завершения экспоненциальной фазы роста, что используется при двухступенчатом культивировании: сначала наращивается биомасса, а затем запускается активный синтез антибиотика на специальной среде [246-247]. Полученные препараты могут подвергаться химическим модификациям для производства полусинтетических антибиотиков.

После ферментации осуществляется обработка культуральной жидкости, выделение и очистка продукта. Методы включают экстракцию органическими растворителями, адсорбцию, ионный обмен и химическое осаждение, выбор подхода зависит от характеристик антибиотика [239, 242]. Например, пенициллины G и V извлекаются органическими растворителями, тогда как аминокликозиды требуют других методов из-за их полярности [240]. На завершающем этапе препарат обрабатывают для удаления воды, часто с использованием лиофильной сушки для сохранения биологической активности [248-249].

Таким образом, современные технологии ферментации и последующей обработки, сопровождаемые инструментами генетической инженерии и процессной оптимизацией, позволяют успешно производить антибиотики в промышленных масштабах.

## 7. Витамины, получаемые посредством микробного синтеза

В последние десятилетия наблюдается значительный интерес к экологически чистым и устойчивым методам производства витаминов. Витамины, необходимые для поддержания здоровья человека, традиционно получались из растительных источников или синтетическим путем. Однако использование микроорганизмов, таких как бактерии, грибы и микроводоросли, открывает новые горизонты для биотехнологического производства витаминов в промышленных масштабах [250-251].

### 7.1. Бактерии как источники витаминов

Бактерии являются ключевыми участниками процессов биосинтеза витаминов, например виды родов *Corynebacterium* и *Bacillus*, используются для производства витаминов группы В – В12, В2 и В6. Например, компания BASF (Германия) занимается производством рибофлавина с использованием генетически модифицированного штамма *B. subtilis* [252]. *C. glutamicum* широко применяется в промышленности для биосинтеза витамина В12 благодаря своей способности усваивать различные источники углерода и азота [253]. Представители *Propionibacterium shermanii*, *Propionibacterium freudenreichii* и *Pseudomonas denitrificans* демонстрируют высокую продуктивность при оптимизации условий ферментации (рН, температура) и состава питательной среды, поэтому используются для промышленного синтеза цианокобаламина (витамина В12) [254]. Одним из еще наиболее значимых примеров является производство аскорбиновой кислоты (витамина С), основанное на комбинированной технологии Рейхштайна-Грюсснера, включающей последовательные стадии химического синтеза и биотехнологической конверсии. В процессе участвуют бактерии *Gluconobacter oxydans*, осуществляющие трансформацию глюкозы в сорбитол и последующее его окисление до сорбозы [255]. Бактерии *Brevibacterium* spp. способны эффективно усваивать углеводы и производить пантотеновую кислоту (витамин В5), который участвует в синтезе коэнзима А [256]. Фотосинтезирующие бактерии, такие как *Rhodobacter sphaeroides* и *Corynebacterium*, играют важную роль в биосинтезе витамина А из его предшественника, β-каротина [257].

### 7.2. Роль грибов в производстве витаминов

Грибы также активно используются в биотехнологической индустрии благодаря их способности продуцировать витамины, особенно эргостерол — предшественник витамина D2. Например, дрожжи *S. cerevisiae* обладают способностью накапливать большое количество эргостерола, который под воздействием ультрафиолетового излучения превращается в витамин D2 [258]. *A. oryzae* и *A. niger* нашли применение в производстве витамина В2 благодаря их высокой ферментационной активности и простоте адаптации к промышленным условиям [259]. *Eremothecium ashbyi* также является одним из микроорганизмов, используемых для производства витамина В2 (рибофлавина) [260]. Грибы *C. maltosa* используется в промышленном производстве эргостерина и убихинонов путем экстракции из микробных липидов, которые являются побочным продуктом при производстве белково-витаминного концентрата [261].

Различные плесневые грибы способны синтезировать витамин А (в форме β-каротина), при этом содержание провитамина у них во много раз превышает его количество в растительных источниках. Например, при культивировании гриба *Blakeslea trispora* в биомассе накапливается 3-8 тыс. мкг β-каротина на 1 г мицелия, тогда как в моркови всего 60 мкг. *B. trispora* является одним из наиболее эффективных продуцентов каротиноидов, демонстрируя стабильную продуктивность при контролируемых условиях ферментации продолжительностью 6-7 суток [262]. Для промышленного

получения  $\beta$ -каротина используется специальный процесс ферментации, где женские и мужские штаммы мицелия выращивают отдельно, а затем смешивают в биореакторе в соотношении 1:15, что позволяет достичь концентрации  $\beta$ -каротина до 2000 мг/л [263].

### 7.3. Продукция витаминов микроводорослями

Микроводоросли представляют собой одну из наиболее перспективных платформ для промышленного производства витаминов [264]. Особое внимание уделяется микроводорослям, способным продуцировать каротиноиды, включая  $\beta$ -каротин. Микроводоросли, такие как *Chlorella* и *Spirulina*, способны синтезировать витамины А, Е и D [265]. Эти водоросли могут быть использованы как в качестве пищи, так и в качестве источника витаминов для пищевых добавок. Кроме того, они содержат множество других питательных веществ, таких как белки, минералы и антиоксиданты [266]. Особенно важным является то, что содержание некоторых витаминов в микроводорослях значительно превышает их концентрацию в наземных растениях [267].

Получаемые из микроводорослей витамины и каротиноиды находят широкое применение в пищевой промышленности (обогащение продуктов питания), фармацевтике (производство витаминных добавок) и косметологии (создание косметических средств). Однако, несмотря на значительные перспективы, развитие промышленной биотехнологии микроводорослей ограничено высокими производственными затратами [263]. Решение этой проблемы требует оптимизации всех этапов производства - от селекции штаммов до методов экстракции и очистки.

Таким образом, микробиологический синтез витаминов демонстрирует высокую эффективность и экологическую безопасность, что делает его приоритетным направлением в современной витаминной промышленности.

## 8. Гормоны, получаемые посредством микробного синтеза

Гормоны и стероиды играют важную роль в медицине, сельском хозяйстве и биотехнологии [268]. Современные методы получения этих биомолекул включают не только химический синтез, но и биосинтез с использованием бактерий, грибов и водорослей [269]. Эти методы обеспечивают возможность получения сложных молекул с высокой эффективностью, меньшими затратами и меньшим воздействием на окружающую среду по сравнению с традиционными подходами [270]. В последние годы микроорганизмы рассматриваются как перспективные биокаталитические платформы, которые могут производить как природные, так и модифицированные аналоги стероидных соединений и гормонов.

### 8.1. Синтез гормонов и стероидов с использованием бактерий

Синтез гормонов с помощью бактерий может быть экономически выгоден и позволяет производить гормоны без необходимости извлечения их из органических источников. Бактерии *E. coli* и *B. subtilis* являются модельными организмами для гетерологической экспрессии различных пептидных гормонов [271]. Значительным достижением биотехнологии стала разработка метода получения инсулина с использованием рекомбинантных ДНК-технологий [272]. Данный метод основан на внедрении генов, кодирующих продукцию препроинсулина, в геном бактериальных клеток, что обеспечивает их способностью к масштабной продукции этого гормона [273]. Бактерии также могут синтезировать и другие гормоны, например, соматотропин, который используется для стимуляции роста сельскохозяйственных животных [274].

Одним из важных направлений исследований является изучение использования актиномицетов и других бактерий для биотрансформации сложных стероидных соединений. Исследования показали, что штаммы бактерий *Rhodococcus ruber*, *Mycobacterium* sp. и другие, обладают ключевыми ферментами, которые могут избирательно изменять структуру стероидов в заданных позициях. Например, был описан процесс гидроксирования стероидов по позиции С-9 и С-11, являющийся

важным этапом в производстве лекарственных препаратов, таких как кортизон и преднизолон [275]. Донова М.В. с соавторами при изучении катаболизма стероидов бактериями рода *Mycobacterium*, способными разрушать стероидную молекулу с удалением боковой цепи, продемонстрировали процесс, важный для получения таких промежуточных продуктов, как андростенон и андростадиендион [276].

### 8.2. Биотехнологический синтез гормонов грибами

Грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium* и *Rhizopus*, являются ключевыми биотехнологическими агентами в процессе биотрансформации стероидов [277]. Их уникальная способность к специфическому гидроксигированию стероидных соединений позволяет получать важные фармацевтические препараты, включая кортизон и преднизолон [278]. Например, *Rhizopus nigricans* традиционно используется для гидроксигирования прогестерона, что позволяет получать фармацевтические препараты с противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. Механизм гидроксигирования прогестерона грибом *Rh. nigricans*, включает преобразование прогестерона в менее токсичный 11 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, который затем выводится из мицелия. Процесс гидроксигирования является индуцируемым и включает специфические рецепторы прогестерона [279].

В современной биотехнологии особое место занимает продукция грибами стероидов [280], среди которых эргостерин выступает важным предшественником для синтеза витамина D [281]. Уникальные ферментативные системы грибов обеспечивают высокоселективное модифицирование стероидных молекул [282], что существенно упрощает получение необходимых соединений. Благодаря углублённому пониманию метаболических путей грибов [283] и прогрессу в области генетической инженерии [284], стало возможным создание специализированных штаммов с улучшенными производственными характеристиками. Эти “суперштаммы” демонстрируют способность к масштабному синтезу сложных гормональных соединений [285], что открывает новые перспективы для промышленного применения.

Несмотря на перспективы синтеза гормонов грибами, масштабирование процесса сопряжено с определёнными трудностями. Ключевыми ограничениями выступают относительно низкая скорость роста грибных культур и недостаточная концентрация целевых метаболитов, что требует оптимизации условий ферментации [286].

### 8.3. Водоросли как источник гормонов и стероидов

Водоросли представляют собой уникальный природный источник стероидных соединений и фитогормонов, обладающих потенциальной биологической активностью [287]. Особенно выделяются представители *Sargassum* и *Chlorella*, которые характеризуются наличием специфических стероидных компонентов, что делает их перспективным сырьём для производства биологически активных добавок [288]. Фитогормональный комплекс водорослей включает важные регуляторы роста растений: ауксины, цитокинины и гиббереллины. Эти соединения не только участвуют в регуляции роста и развития самих водорослей, но и оказывают стимулирующее воздействие на высшие растения при использовании в качестве биостимуляторов [289]. Таким образом, биотехнологические процессы, основанные на использовании водорослей, могут быть приложены для получения новых источников сельскохозяйственных фитогормонов, а также пищевых и кормовых добавок.

## Заключение

Продукты промышленной биотехнологии играют важную роль в различных областях человеческой деятельности. Несмотря на активное использование растений и животных в медицинской, косметической, сельскохозяйственной и пищевой промышленности, именно

микробиологическое направление является ключевым звеном промышленных биотехнологий. Это связано с получением антибиотиков, ферментов, биопрепаратов на основе микробной биомассы, аминокислот, кормовых белков, биоэтанола, биогазов, витаминов, органических кислот, полисахаридов, а также биопродуктов, полученных на основе технологии рекомбинантных ДНК (гормоны, биологически активные вещества и т.д.). Промышленная биотехнология активно развивается, что способствует выявлению новых микроорганизмов-продуцентов, совершенствованию технологических процессов и созданию инновационных продуктов. При этом остаются актуальными задачи по повышению резистентности микроорганизмов, оптимизации процессов ферментации и снижению себестоимости производства. Промышленная микробная биотехнология обладает значительным потенциалом для стимулирования экономического роста, улучшения состояния здоровья населения и охраны окружающей среды. Продолжение научных исследований в этой области имеет принципиальное значение.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Mordor Intelligence. Biotech market - Growth, trends, COVID-19 impact, and forecasts (2021 - 2026). 2021. URL: <https://www.mordorintelligence.com>
2. Nielsen J., Tillegreen C. B., Petranovic D. Innovation trends in industrial biotechnology. Trends Biotechnol., 40 (10), 1160–1172 (2022). DOI: 10.1016/j.tibtech.2022.03.007
3. РБК. Биотехнологии в России: рынок, тренды и прогнозы. 2021. URL: РБК.
4. Александрова Е. В., Польшакова Н. В. Развитие биотехнологий как фактор экономической безопасности России. Вестник техносферной безопасности и сельского развития, №1 (30), 2022. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-biotekhnologiiy-kak-faktor-ekonomicheskoy-bezopasnosti-rossii>
5. Lian J., Hamedirad M., Zhao H. Advancing Metabolic Engineering of *Saccharomyces cerevisiae* Using the CRISPR/Cas System. Biotechnol. J., 13 (9), e1700601 (2018). DOI: 10.1002/biot.201700601
6. Zayed H., Sahu J. N., Suely A., Boyce A. N., Faruq G. Bioethanol production from renewable sources: Current perspectives and technological progress. Renew. Sustain. Energy Rev., 71, 475–501 (2017). DOI: 10.1016/j.rser.2016.12.076
7. Khan, M. I., Shin, J. H., Kim, J. D. The promising future of microalgae: current status, challenges, and optimization of a sustainable and renewable industry for biofuels, feed, and other products. Microbial Cell Factories, 17(1), 36 (2018). DOI: 10.1186/s12934-018-0879-x
8. López N. I., Pettinari M. J., Nikel P. I., Méndez B. S. Polyhydroxyalkanoates: Much More than Biodegradable Plastics. Adv. Appl. Microbiol., 93, 73–106 (2015). DOI: 10.1016/bs.aambs.2015.06.001
9. Шарипова А. Р. Методы выделения и очистки биотехнологической продукции. Science Time, №9 (33), 2016. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vydeleniya-i-ochistki-biotekhnologicheskoy-produktsii>
10. Chen G.-Q., Patel M. K. Plastics derived from biological sources: present and future: a technical and environmental review. Chem. Rev., 112 (4), 2082–2099 (2012). DOI: 10.1021/cr200162d
11. Możejko-Ciesielska J., Kiewisz R. Bacterial polyhydroxyalkanoates: Still fabulous? Microbiol. Res., 192, 271–282 (2016). DOI: 10.1016/j.micres.2016.07.010
12. Hammami K., Souissi Y., Cherif A., Neifar M. Challenges for polyhydroxyalkanoates production: extremophilic bacteria, waste streams, and optimization strategies. MedCrave Online J. Appl. Bionics Biomech., 7 (1), 101–107 (2023). DOI: 10.15406/mojabb.2023.07.00181
13. Freitas F., Alves V. D., Reis M. A. Advances in bacterial exopolysaccharides: from production to biotechnological applications. Trends Biotechnol., 29 (8), 388–398 (2011). DOI: 10.1016/j.tibtech.2011.03.008



14. Kang H. K., Nguyen T. T. H., Jeong H. N., et al. Molecular cloning and characterization of a novel glucansucrase from *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *mesenteroides* LM34. *Biotechnol. Bioprocess Eng.*, 19, 605–612 (2014). DOI: 10.1007/s12257-014-0116-3
15. Rehm B. H. Bacterial polymers: biosynthesis, modifications and applications. *Nat. Rev. Microbiol.*, 8 (8), 578–592 (2010). DOI: 10.1038/nrmicro2354
16. Mangolim C. S., Silva T. T. d., Fenelon V. C., Koga L. N., Ferreira S. B. d. S., Bruschi M. L., et al. Description of recovery method used for curdlan produced by *Agrobacterium* sp. IFO 13140 and its relation to the morphology and physicochemical and technological properties of the polysaccharide. *PLoS ONE*, 12 (2), e0171469 (2017). DOI: 10.1371/journal.pone.0171469.
17. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Prog. Polym. Sci.*, 31 (7), 603–632 (2006). DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001
18. Novak M., Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J. Immunotoxicol.*, 5 (1), 47–57 (2008). DOI: 10.1080/15476910802019045
19. Spring P., Wenk C., Dawson K. A., Newman K. E. The effects of dietary mannaoligosaccharides on cecal parameters and the concentrations of enteric bacteria in the ceca of salmonella-challenged broiler chicks. *Poult. Sci.*, 79 (2), 205–211 (2000). DOI: 10.1093/ps/79.2.205
20. Singh R. S., Saini G. K., Kennedy J. F. Pullulan: Microbial sources, production and applications. *Carbohydr. Polym.*, 73 (4), 515–531 (2008). DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.01.003
21. Farina J. I., Sineriz F., Molina O. E., Perotti N. I. High scleroglucan production by *Sclerotium rolfsii*: Influence of medium composition. *Biotechnol. Lett.*, 23 (9), 717–720 (2001). DOI: 10.1023/A:1005351123156
22. Giavasis I. Bioactive fungal polysaccharides as potential functional ingredients in food and nutraceuticals. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 26, 162–173 (2014). DOI: 10.1016/j.copbio.2014.01.010
23. Selvasekaran P., Mahalakshmi, Roshini F., Angalene L. A., Chandini, Sunil T., Chidambaram R. Fungal Exopolysaccharides: production and biotechnological industrial applications in food and allied sectors. In: Yadav A. N. (ed.) *Recent Trends in Mycological Research*. Springer International Publishing, pp. 311–357 (2021).
24. Draget K. I., Smidsrød O., Skjåk-Bræk G. Alginates from algae. *Biopolymers Online* (2005). DOI: 10.1002/3527600035.BPOL6008
25. Necas J., Bartosikova L. Carrageenan: a review. *Vet. Med.*, 58 (4), 187–205 (2013).
26. Keasling J. D. Manufacturing molecules through metabolic engineering. *Science*, 330 (6009), 1355–1358 (2010). DOI: 10.1126/science.1193990
27. Jackson C. J., Gillam E. M. J., Ollis D. L. Directed evolution of enzymes. In: Lew M., Hung-Wen L. (eds.) *Comprehensive Natural Products II*, pp. 723–749. Oxford: Elsevier (2010). DOI: 10.1016/B978-0-08-102690-8.00675-8
28. Gupta R., Gupta N., Rathi P. Bacterial lipases: an overview of production, purification and biochemical properties. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 64 (6), 763–781 (2004). DOI: 10.1007/s00253-004-1568-8
29. Schallmeyer M., Singh A., Ward O. P. Developments in the use of *Bacillus* species for industrial production. *Can. J. Microbiol.*, 50 (1), 1–17 (2004). DOI: 10.1139/w03-076
30. Bala A., Singh B. Development of an environmental-benign process for efficient pretreatment and saccharification of *Saccharum* biomasses for bioethanol production. *Renew. Energy*, 130, 12–24 (2019). DOI: 10.1016/j.renene.2018.06.033
31. Singhania R. R., Sukumaran R. K., Patel A. K., Larroche C., Pandey A. Advancement and comparative profiles in the production technologies using solid-state and submerged fermentation for microbial cellulases. *Enzyme Microb. Technol.*, 46 (7), 541–549 (2010). DOI: 10.1016/j.enzmictec.2010.03.010
32. Pandey A., Selvakumar P., Soccol C. R., Nigam P. S. Solid state fermentation for the production of industrial enzymes. *Curr. Sci.*, 77, 149–162 (1999).
33. Jørgensen H., et al. Production of cellulases and hemicellulases by three *Penicillium* species: Effect of substrate and evaluation of cellulase adsorption by capillary electrophoresis. *Enzyme Microb. Technol.*, 36 (1), 42–48 (2005). DOI: 10.1016/j.enzmictec.2004.03.023

34. Chojnacka K., Noworyta A. Evaluation of *Spirulina* sp. growth in photoautotrophic, heterotrophic and mixotrophic cultures. *Enzyme Microb. Technol.*, 34 (5), 461–465 (2004). DOI: 10.1016/j.enzmictec.2003.12.002
35. Markou G., Nerantzis E. Microalgae for high-value compounds and biofuels production: a review with focus on cultivation under stress conditions. *Biotechnol. Adv.*, 31 (8), 1532–1542 (2013). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.07.011
36. Kirk O., Borchert T. V., Fuglsang C. C. Industrial enzyme applications. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 13 (4), 345–351 (2002). DOI: 10.1016/S0958-1669(02)00328-2
37. Schäfer T., Borchert T. W., Nielsen V. S., et al. Industrial enzymes. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 105, 59–131 (2007). DOI: 10.1007/10\_2006\_039
38. Толкачева А.А., Черенков Д.А., Корнеева О.С., Пономарев П.Г. Ферменты промышленного назначения – обзор рынка ферментных препаратов и перспективы его развития. *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*, 79 (4 (74)), 197–203. (2017).
39. Лукин А.А., Данилов М.Б., Пирожинский С.Г. Особенности применения микробиальных ферментов в отраслях производственной сферы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 8 (98), 94–98 (2020) DOI: 10.23670/IRJ.2020.98.8.013
40. Maurer K.-H. Detergent proteases. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 15, 330–334 (2004). DOI: 10.1016/j.copbio.2004.06.005
41. Estell D. A., Graycar T. P., Wells J. A. Engineering an enzyme by site-directed mutagenesis to be resistant to chemical oxidation. *J. Biol. Chem.*, 260 (11), 6518–6521 (1985).
42. Bryan P. N. Protein engineering of subtilisin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1543 (2), 203–222 (2000). DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00235-1
43. Sumantha A., Larroche C., Pandey A. Microbiology and industrial biotechnology of food-grade proteases: A perspective. *Food Technol. Biotechnol.*, 44, 211–220 (2006).
44. Koka R., Weimer B. C. Investigation of the ability of a purified protease from *Pseudomonas fluorescens* r098 to hydrolyze bitter peptides from cheese. *Int. Dairy J.*, 10, 75–79 (2000). DOI: 10.1016/S0958-6946(00)00023-6
45. Cheng S. W., Hu H. M., Shen S. W., Takagi H., Asano M., Tsai, Y. C. Production and characterization of keratinase of a feather-degrading *Bacillus licheniformis* PWD-1. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59 (12), 2239–2243 (1995). DOI: 10.1271/bbb.59.2239
46. Arunachalam C., Saritha K. Protease enzyme: An eco-friendly alternative for leather industry. *Indian J. Sci. Technol.*, 12, 29–32 (2009). DOI: 10.17485/ijst/2009/v2i12/29553
47. Rai S. K., Roy J. K., Mukherjee A. K. Characterisation of a detergent-stable alkaline protease from a novel thermophilic strain *Paenibacillus tezpurensis* sp. nov. AS-S24-II. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 85 (5), 1437–1450 (2010). DOI: 10.1007/s00253-009-2145-y
48. Doukyu N., Ogino H. Organic solvent-tolerant enzymes. *Biochem. Eng. J.*, 48, 270–282 (2010). DOI: 10.1016/j.bej.2009.09.009
49. Brockman H. L. Lipases. *Encycl. Biol. Chem.*, 729–732 (2013). DOI: 10.1016/B978-0-12-378630-2.00118-3
50. Reis P., Holmberg K., Watzke H., Leser M. E., Miller R. Lipases at interfaces: a review. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 147–148, 237–250 (2009). DOI: 10.1016/j.cis.2008.06.001
51. Gotor-Fernández V., Vicente G. Use of Lipases in Organic Synthesis. In: Polaina, J., MacCabe, A.P. (eds) *Industrial Enzymes*. Springer, Dordrecht. (2007). DOI: 10.1007/1-4020-5377-0\_18
52. Hasan F., Shah A. A., Hameed A. Industrial applications of microbial lipases. *Enzyme Microb. Technol.*, 39 (2), 235–251 (2006). DOI: 10.1016/j.enzmictec.2005.10.016
53. Reetz M. T. Lipases as practical biocatalysts. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6 (2), 145–150 (2002). DOI: 10.1016/S1367-5931(02)00297-1
54. Bajaj A., Lohan P., Jha P. N., Mehrotra R. Biodiesel production through lipase catalyzed transesterification: An overview. *J. Mol. Catal. B Enzym.*, 62 (1), 9–14 (2010). DOI: 10.1016/j.molcatb.2009.09.018

55. Tan T., Lu J., Nie K., Deng L., Wang F. Biodiesel production with immobilized lipase: A review. *Biotechnol. Adv.*, 28 (5), 628–634 (2010). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2010.05.012
56. Bijttebier A., Goesaert H., Delcour J. A. Amylase action pattern on starch polymers. *Biologia*, 63, 989–999 (2008). DOI: 10.2478/s11756-008-0169-x
57. van der Maarel M. J., van der Veen B., Uitdehaag J. C., Leemhuis H., Dijkhuizen L. Properties and applications of starch-converting enzymes of the alpha-amylase family. *J. Biotechnol.*, 94 (2), 137–155 (2002). DOI: 10.1016/S0168-1656(01)00407-2
58. de Souza P. M., de Oliveira Magalhães P. Application of microbial  $\alpha$ -amylase in industry - A review. *Braz. J. Microbiol.*, 41 (4), 850–861 (2010). DOI: 10.1590/S1517-83822010000400004
59. Nielsen J. E., Borchert T. V. Protein engineering of bacterial alpha-amylases. *Biochim. Biophys. Acta*, 1543 (2), 253–274 (2000). DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00240-5
60. Singh R. S., Saini G. K., Kennedy J. F. Maltotriose syrup preparation from pullulan using pullulanase. *Carbohydr. Polym.*, 80, 401–407 (2010). DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.11.040
61. Jayani R. S., Saxena S., Gupta R. Microbial pectinolytic enzymes: A review. *Process Biochem.*, 40 (9), 2931–2944 (2005). DOI: 10.1016/j.procbio.2005.03.026
62. Jacob N. Pectinolytic Enzymes. In: Singh nee' Nigam P., Pandey A. (eds) *Biotechnology for Agro-Industrial Residues Utilisation*. Springer, Dordrecht (2009). DOI: 10.1007/978-1-4020-9942-7\_21
63. Kashyap D. R., Vohra P. K., Chopra S., Tewari R. Applications of pectinases in the commercial sector: a review. *Bioresour. Technol.*, 77 (3), 215–227 (2001). DOI: 10.1016/S0960-8524(00)00118-8
64. Hoondal G. S., Tiwari R. P., Tewari R., Dahiya N., Beg Q. K. Microbial alkaline pectinases and their industrial applications: a review. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 59 (4-5), 409–418 (2002). DOI: 10.1007/s00253-002-1061-1
65. Beg Q. K., Kapoor M., Mahajan L., Hoondal G. S. Microbial xylanases and their industrial applications: a review. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 56 (3-4), 326–338 (2001). DOI: 10.1007/s002530100704
66. Subramaniam S., Prema P. Biotechnology of microbial xylanases: enzymology, molecular biology, and application. *Crit. Rev. Biotechnol.*, 22 (1), 33–64 (2002). DOI: 10.1080/07388550290789450
67. Butt M. S., Tahir-Nadeem M., Ahmad Z., Sultan M. T. Xylanases and their applications in baking industry. *Food Technol. Biotechnol.*, 46 (1), 22–31 (2008).
68. Matsumura S., Sakiyama K., Toshima K. Preparation of octyl  $\beta$ -D-xylobioside and xyloside by xylanase-catalyzed direct transglycosylation reaction of xylan and octanol. *Biotechnol. Lett.*, 21 (1), 17–22 (1999). DOI: 10.1023/A:1005464025881
69. Rodríguez Couto S., Toca Herrera J. L. Industrial and biotechnological applications of laccases: a review. *Biotechnol. Adv.*, 24 (5), 500–513 (2006). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2006.04.003
70. Yokoyama K., Nio N., Kikuchi Y. Properties and applications of microbial transglutaminase. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 64 (4), 447–454 (2004). DOI: 10.1007/s00253-003-1539-5
71. Zhu Y., Rinzema A., Tramper J., Bol J. Microbial transglutaminase—a review of its production and application in food processing. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 44, 277–282 (1995). DOI: 10.1007/BF00169916
72. Gembeh S.V., Jr H.M.F., Taylor M. M., Brown E.M., Marmer W.N. Application of transglutaminase to derivatize proteins: 1. Studies on soluble proteins and preliminary results on wool. *J. Sci. Food. Agric.* 85, 418–424, (2005) DOI: 10.1002/jsfa.1999
73. Lei X. G., Porres J. M., Mullaney E. J., Brinch-Pedersen H. Phytase: Source, Structure and Application. In: Polaina J., MacCabe A. P. (eds) *Industrial Enzymes*. Springer, Dordrecht (2007). DOI: 10.1007/1-4020-5377-0\_29
74. Ravindran V., Bryden W. L., Kornegay E. T. Phytates: Occurrence, bioavailability and implications in poultry nutrition. *Poult. Avian Biol. Rev.*, 6, 125–143 (1995).
75. Maenz D. D. Enzymatic characteristics of phytases as they relate to their use in animal feed. In: Bedford M. R., Partridge G. G. (eds.) *Enzymes in Farm Animal Nutrition*, pp. 61–84. Wallington: CABI (2001). DOI: 10.1079/9780851993935.0061
76. Hull P. *Glucose Syrups: Technology and Applications*. Wiley-Blackwell (2010). DOI: 10.1002/9781444314748

77. White J. S. Sucrose, HFCS, and Fructose: History, Manufacture, Composition, Applications, and Production. In: Rippe J. (eds) Fructose, High Fructose Corn Syrup, Sucrose and Health. Nutrition and Health. Humana Press, New York, NY (2014). DOI: 10.1007/978-1-4899-8077-9\_2
78. Singh P., Ban Y. G., Kashyap L., Siraree A., Singh J. Sugar and Sugar Substitutes: Recent Developments and Future Prospects. In: Sugar and Sugar Derivatives: Changing Consumer Preferences. Springer, Singapore (2020). DOI: 10.1007/978-981-15-6663-9\_4
79. Zargaraan A., Kamaliroosta L., Yaghoubi A. S., Mirmoghtadaie L. Effect of substitution of sugar by high fructose corn syrup on the physicochemical properties of bakery and dairy products: A review. *Nutr. Food Sci. Res.*, 3 (4), 3–11 (2016). DOI: 10.18869/acadpub.nfsr.3.4.3
80. Песчанская, В. А., Андриевская, Д. В., Ульянова, Е. В. Перспективы использования глюкозно-фруктозных сиропов при производстве спиртных напитков. *Пиво и напитки*, 3, 13–16, (2020). DOI: 10.24411/2072–9650–2020–10033
81. Sano C. History of glutamate production. *Am. J. Clin. Nutr.*, 90 (3), 728S–732S (2009). DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462F
82. Cesari M., Rossi G. P., Sticchi D., Pessina A. C. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 15 (2), 140–147 (2005). DOI: 10.1016/j.numecd.2004.04.002
83. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, 37 (1), 1–17 (2009). DOI: 10.1007/s00726-009-0269-0
84. Paul B. D., Sbodio J. I., Xu R., et al. Cystathionine  $\gamma$ -lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature*, 509 (7498), 96–100 (2014). DOI: 10.1038/nature13136
85. Wu G., Bazer F. W., Cudd T. A., Meininger C. J., Spencer T. E. Maternal nutrition and fetal development. *J. Nutr.*, 134 (9), 2169–2172 (2004). DOI: 10.1093/jn/134.9.2169
86. Ikeda M. Amino acid production processes. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 79, 1–35 (2003). DOI: 10.1007/3-540-45989-8\_1
87. Kurihara K. Glutamate: from discovery as a food flavor to role as a basic taste (umami). *Am. J. Clin. Nutr.*, 90 (3), 719S–722S (2009). DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462D
88. Renneberg R. High grade cysteine no longer has to be extracted from hair. In Demain, AL, eds. *Biotechnology for beginners*. Academic Press: Amsterdam, pp.106 (2008)
89. Sereewatthanawut I., Prapintip S., Watchiraruij K., et al. Extraction of protein and amino acids from deoiled rice bran by subcritical water hydrolysis. *Bioresour. Technol.*, 99 (3), 555–561 (2008). DOI: 10.1016/j.biortech.2006.12.030
90. Klejdus B., Lojková L., Kula E., et al. Supercritical fluid extraction of amino acids from birch (*Betula pendula* Roth) leaves and their liquid chromatographic determination with fluorimetric detection. *J. Sep. Sci.*, 31 (8), 1363–1373 (2008). DOI: 10.1002/jssc.200700560
91. Pourali O., Asghari F. S., Yoshida H. Sub-critical water treatment of rice bran to produce valuable materials. *Food Chem.*, 115 (1), 1–7 (2009). DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.11.099
92. Zuend S. J., Coughlin M. P., Lalonde M. P., Jacobsen E. N. Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural  $\alpha$ -amino acids. *Nature*, 461 (7266), 968–970 (2009). DOI: 10.1038/nature08484
93. Gröger H. Catalytic enantioselective Strecker reactions and analogous syntheses. *Chem. Rev.*, 103 (8), 2795–2828 (2003). DOI: 10.1021/cr020038p
94. Singh S., Gogoi B. K., Bezbaruah R. L. Racemic resolution of some DL-amino acids using *Aspergillus fumigatus* L-amino acid oxidase. *Curr. Microbiol.*, 63 (1), 94–99 (2011). DOI: 10.1007/s00284-011-9955-8
95. Hsiao H. Y., Walter J. F., Anderson D. M., Hamilton B. K. Enzymatic production of amino acids. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, 6, 179–219 (1988). DOI: 10.1080/02648725.1988.10647848
96. Sugimoto M. Amino Acids, Production Processes. In: *Encyclopedia of Industrial Biotechnology* (2010). DOI: 10.1002/9780470054581.eib025
97. Becker J., Zelder O., Häfner S., et al. From zero to hero—design-based systems metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for L-lysine production. *Metab. Eng.*, 13 (2), 159–168 (2011). DOI: 10.1016/j.ymben.2011.01.003



98. Aoki R., Wada M., Takesue N., Tanaka K., Yokota A. Enhanced glutamic acid production by a H<sup>+</sup>-ATPase-defective mutant of *Corynebacterium glutamicum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69 (8), 1466–1472 (2005). DOI: 10.1271/bbb.69.1466
99. Hermann T. Industrial production of amino acids by coryneform bacteria. *J. Biotechnol.*, 104 (1-3), 155–172 (2003). DOI: 10.1016/S0168-1656(03)00149-4
100. Zahoor A., Lindner S. N., Wendisch V. F. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* aimed at alternative carbon sources and new products. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 3, e201210004 (2012). DOI: 10.5936/csbj.201210004
101. Khan N. S., Mishra I. M., Singh R. P., Prasad B. Modeling the growth of *Corynebacterium glutamicum* under product inhibition in L-glutamic acid fermentation. *Biochem. Eng. J.*, 25, 173–178 (2005). DOI: 10.1016/j.bej.2005.01.025
102. Park J. H., Lee S. Y. Fermentative production of branched chain amino acids: a focus on metabolic engineering. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 85 (3), 491–506 (2010). DOI: 10.1007/s00253-009-2307-y
103. Sauer M., Porro D., Mattanovich D., Branduardi P. Microbial production of organic acids: expanding the markets. *Trends Biotechnol.*, 26 (2), 100–108 (2008). DOI: 10.1016/j.tibtech.2007.11.006
104. Upadhyaya B. P., DeVeaux L. C., Christopher, L. P. Metabolic engineering as a tool for enhanced lactic acid production. *Trends Biotechnol.*, 32(12), 637–644. (2014) DOI: 10.1016/j.tibtech.2014.10.005
105. Wang B., Rutherford-Markwick K., Zhang X. X., Mutukumira A. N. Kombucha: Production and Microbiological Research. *Foods*, 11(21), 3456 (2022). DOI: 10.3390/foods11213456
106. Cheng K. K., Zhao X. B., Zeng J., et al. Downstream processing of biotechnological produced succinic acid. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 95 (4), 841–850 (2012). DOI: 10.1007/s00253-012-4214-x
107. Wang C., Li Q., Tang H., et al. Membrane fouling mechanism in ultrafiltration of succinic acid fermentation broth. *Bioresour. Technol.*, 116, 366–371 (2012). DOI: 10.1016/j.biortech.2012.03.099
108. Soccol C. R., Vandenberghe L. P., Rodrigues C., Pandey A. New perspectives for citric acid production and application. *Food Technol. Biotechnol.*, 44, 141–149 (2006).
109. Angumeenal A. R., Venkappayya D. An overview of citric acid production. *LWT - Food Sci. Technol.*, 50 (2), 367–370 (2013). DOI: 10.1016/j.lwt.2012.05.016
110. Dhillon G. S., Brar S. K., Kaur S., Verma M. Screening of agro-industrial wastes for citric acid bioproduction by *Aspergillus niger* NRRL 2001 through solid state fermentation. *J. Sci. Food Agric.*, 93 (7), 1560–1567 (2013). DOI: 10.1002/jsfa.5920
111. Singh O. V., Sharma A., Singh R. P. Optimisation of fermentation conditions for gluconic acid production by a mutant of *Aspergillus niger*. *Indian J. Exp. Biol.*, 39 (11), 1136–1143 (2001).
112. Willke T., Vorlop K. D. Biotechnological production of itaconic acid. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 56 (3-4), 289–295 (2001). DOI: 10.1007/s002530100685 114.
113. Peace C. G., O'Neill L. A. The role of itaconate in host defense and inflammation. *J. Clin. Invest.*, 132 (2), e148548 (2022). DOI: 10.1172/JCI148548
114. Zhao M., Lu X., Zong H., Li J., Zhuge B. Itaconic acid production in microorganisms. *Biotech let*, 40(3), 455–464 (2018). DOI: 10.1007/s10529-017-2500-5
115. Ilica R. A., Kloetzer L., Galaction A. I., Cașcaval D. Fumaric acid: production and separation. *Biotechnol Lett*, 41(1), 47–57, (2019). DOI: 10.1007/s10529-018-2628-y
116. Max B., Salgado J. M., Rodríguez N., Cortés S., Converti A., Domínguez J. M. Biotechnological production of citric acid. *Braz. J. Microb.*, 41(4), 862–875 (2010). DOI:10.1590/s1517-83822010000400005
117. Slininger P.J., Liu S.C., Dien B.S. Yeast strains for organic acid production. US Patent 7.838.262, 2010.
118. Porro D., Branduardi P. Production of Organic Acids by Yeasts and Filamentous Fungi. In: Sibirny A. (eds) *Biotechnology of Yeasts and Filamentous Fungi*. Springer, Cham (2017). DOI: 10.1007/978-3-319-58829-2\_7
119. Chisti Y. Biodiesel from microalgae. *Biotechnol. Adv.*, 25 (3), 294–306 (2007). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2007.02.001
120. Hu Q., Sommerfeld M., Jarvis E., et al. Microalgal triacylglycerols as feedstocks for biofuel production: perspectives and advances. *Plant J.*, 54 (4), 621–639 (2008). DOI: 10.1111/j.1365-3113X.2008.03492.x



121. Wang B., Li Y., Wu N., Lan C. Q. CO<sub>2</sub> bio-mitigation using microalgae. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 79 (5), 707–718 (2008). DOI: 10.1007/s00253-008-1518-y
122. Griffiths M. J., Harrison S. T. L. Lipid productivity as a key characteristic for choosing algal species for biodiesel production. *J. Appl. Phycol.*, 21 (5), 493–507 (2009). DOI: 10.1007/s10811-008-9392-7
123. Borowitzka M. A. High-value products from microalgae—their development and commercialisation. *J. Appl. Phycol.*, 25, 743–756 (2013). DOI: 10.1007/s10811-013-9983-9
124. Mata T. M., Martins A. A., Caetano N. S. Microalgae for biodiesel production and other applications: A review. *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 14 (1), 217–232 (2010). DOI: 10.1016/j.rser.2009.07.020
125. Lenaz G. The role of lipids in the structure and function of membranes. *Subcell. Biochem.*, 6, 233–343 (1979). DOI: 10.1007/978-1-4615-7945-8\_5
126. Li-Beisson Y., Nakamura Y., Harwood J. Lipids: From Chemical Structures, Biosynthesis, and Analyses to Industrial Applications. *Subcell. Biochem.*, 86, 1–18 (2016). DOI: 10.1007/978-3-319-25979-6\_1
127. Ochsenreither K., Glück C., Stressler T., Fischer L., Syltatk C. Production Strategies and Applications of Microbial Single Cell Oils. *Front. Microbiol.*, 7, 1539 (2016). DOI: 10.3389/fmicb.2016.01539
128. Shah A. M., Yang W., Mohamed H., Zhang Y., Song Y. Microbes: A Hidden Treasure of Polyunsaturated Fatty Acids. *Front. Nutr.*, 9, 827837 (2022). DOI: 10.3389/fnut.2022.827837
129. Ghazani S. M., Marangoni A. G. Microbial Lipids for Foods. *Trends Food Sci. Technol.*, 119, 593–607 (2022). DOI: 10.1016/j.tifs.2021.10.014
130. Lakhawat S. S., Malik N., Kumar V., Kumar S., Sharma P. K. Implications of CRISPR-Cas9 in Developing Next Generation Biofuel: A Mini-review. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 23 (9), 574–584 (2022). DOI: 10.2174/1389203723666220907110310
131. Dong T., Knoshaug E. P., Pienkos P. T., Laurens L. M. L. Lipid Recovery from Wet Oleaginous Microbial Biomass for Biofuel Production: A Critical Review. *Appl. Energy*, 177, 879–895 (2016). DOI: 10.1016/j.apenergy.2016.06.002
132. Patel A., Karageorgou D., Rova E., et al. An Overview of Potential Oleaginous Microorganisms and Their Role in Biodiesel and Omega-3 Fatty Acid-Based Industries. *Microorganisms*, 8 (3), 434 (2020). DOI: 10.3390/microorganisms8030434
133. Koreti D., Kosre A., Jadhav S. K., Chandrawanshi N. K. A comprehensive review on oleaginous bacteria: an alternative source for biodiesel production. *Bioresour. Bioprocess.*, 9 (1), 47 (2022). DOI: 10.1186/s40643-022-00527-1
134. Dourou M., Aggeli D., Papanikolaou S., Aggelis G. Critical steps in carbon metabolism affecting lipid accumulation and their regulation in oleaginous microorganisms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 102 (6), 2509–2523 (2018). DOI: 10.1007/s00253-018-8813-z
135. Mahmood Z., Singh A. K. *Rhodococcus opacus* high-cell-density batch cultivation with a bagasse hydrolysate for possible triacylglycerol synthesis. *Bioresour. Bioprocess.*, 7, 209–217 (2023). DOI: 10.4103/bbrj.bbrj\_55\_23
136. Behera B., Unpaprom Y., Ramaraj R., et al. Integrated biomolecular and bioprocess engineering strategies for enhancing the lipid yield from microalgae. *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 148, 111270 (2021). DOI: 10.1016/j.rser.2021.111270
137. Thanapimmetha A., Suwaleerat T., Saisriyoot M., Chisti Y., Srinophakun P. Production of carotenoids and lipids by *Rhodococcus opacus* PD630 in batch and fed-batch culture. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 40 (1), 133–143 (2017). DOI: 10.1007/s00449-016-1681-y
138. Ageitos J. M., Vallejo J. A., Veiga-Crespo P., Villa T. G. Oily yeasts as oleaginous cell factories. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 90 (4), 1219–1227 (2011). DOI: 10.1007/s00253-011-3200-z
139. Sargeant L. A., Chuck C. J., Donnelly J., Bannister C. D., Scott R. J. Optimizing the lipid profile, to produce either a palm oil or biodiesel substitute, by manipulation of the culture conditions for *Rhodotorula glutinis*. *Biofuels*, 5 (1), 33–43 (2014). DOI: 10.4155/bfs.13.64
140. Zhu L. Y., Zong M. H., Wu H. Efficient lipid production with *Trichosporon fermentans* and its use for biodiesel preparation. *Bioresour. Technol.*, 99 (16), 7881–7885 (2008). DOI: 10.1016/j.biortech.2008.02.033

141. Chopra J., Sen R. Process optimization involving critical evaluation of oxygen transfer, oxygen uptake and nitrogen limitation for enhanced biomass and lipid production by oleaginous yeast for biofuel application. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 41 (8), 1103–1113 (2018). DOI: 10.1007/s00449-018-1939-7
142. Abeln F., Chuck C. J. The history, state of the art and future prospects for oleaginous yeast research. *Microb. Cell Fact.*, 20 (1), 221 (2021). DOI: 10.1186/s12934-021-01712-1
143. Lopes H. J. S., Bonturi N., Kerkhoven E. J., Miranda E. A., Lahtvee P. J. C/N ratio and carbon source-dependent lipid production profiling in *Rhodotorula toruloides*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 104 (6), 2639–2649 (2020). DOI: 10.1007/s00253-020-10386-5
144. Zhang H., Wang Z., Sun C., et al. A phospholipid:diacylglycerol acyltransferase is involved in the regulation of phospholipids homeostasis in oleaginous *Aurantiochytrium* sp. *Biotechnol. Biofuels Bioprod.*, 16 (1), 142 (2023). DOI: 10.1186/s13068-023-02396-y
145. Beopoulos A., Nicaud J. M., Gaillardin C. An overview of lipid metabolism in yeasts and its impact on biotechnological processes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 90 (4), 1193–1206 (2011). DOI: 10.1007/s00253-011-3212-8
146. Hu M., Qiu L., Wang Y. The PHO Pathway Involved in Phosphate Metabolism in Yeast for Efficient Phosphorus Removal. *E3S Web Conf.*, 53, 04023 (2018). DOI: 10.1051/e3sconf/20185304023
147. De Oliva-Neto P., Dorta C., Flavia A., Carvalho A., Gomes De Lima V. M. The Brazilian Technology of Fuel Ethanol Fermentation-Yeast Inhibition Factors and New Perspectives to Improve the Technology. *Mater. Process. Energy Commun. Curr. Res. Technol. Dev.*, 1, 371–379 (2013).
148. Kam S., Kenari A. A., Younesi H. Production of Single Cell Protein in Stickwater by *Lactobacillus acidophilus* and *Aspergillus niger*. *J. Aquat. Food Prod. Technol.*, 21, 403–417 (2012). DOI: 10.1080/10498850.2011.605539
149. Isaza-Pérez F., Ramírez-Carmona M., Rendón-Castrillón L., Ocampo-López C. Potential of residual fungal biomass: a review. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 27 (12), 13019–13031 (2020). DOI: 10.1007/s11356-020-08193-6
150. Shah A. M., Mohamed H., Fazili A. B. A., Yang W., Song Y. Investigating the Effect of Alcohol Dehydrogenase Gene Knockout on Lipid Accumulation in *Mucor circinelloides* WJ11. *J. Fungi*, 8 (9), 917 (2022). DOI: 10.3390/jof8090917
151. Youssef, G.A.; Elrefaey, A.M.; El-Aassar, S. Potential Assessment of Oleaginous Fungi for Sustainable Biodiesel Production: Screening, Identification and Lipid Production Optimization. Preprints, (2020). DOI: 10.21203/rs.3.rs-127210/v1
152. Zhang X. Y., Li B., Huang B. C., et al. Production, Biosynthesis, and Commercial Applications of Fatty Acids From Oleaginous Fungi. *Front. Nutr.*, 9, 873657 (2022). DOI: 10.3389/fnut.2022.873657
153. Dzurendova S., Zimmermann B., Tafintseva V., et al. Metal and Phosphate Ions Show Remarkable Influence on the Biomass Production and Lipid Accumulation in Oleaginous *Mucor circinelloides*. *J. Fungi*, 6 (4), 260 (2020). DOI: 10.3390/jof6040260
154. van Aarle I. M., Olsson P. A. Fungal lipid accumulation and development of mycelial structures by two arbuscular mycorrhizal fungi. *Appl. Environ. Microbiol.*, 69 (11), 6762–6767 (2003). DOI: 10.1128/AEM.69.11.6762-6767.2003
155. Athenaki M., Gardeli C., Diamantopoulou P., et al. Lipids from yeasts and fungi: physiology, production and analytical considerations. *J. Appl. Microbiol.*, 124 (2), 336–367 (2018). DOI: 10.1111/jam.13633
156. Ali H., Zulkali M. D. Design Aspects of Bioreactors for Solid-State Fermentation: A Review. *Chem. Biochem. Eng.*, 25, 255–266 (2011).
157. Finkel Z. V., Follows M. J., Liefer J. D., et al. Phylogenetic Diversity in the Macromolecular Composition of Microalgae. *PLoS One*, 11 (5), e0155977 (2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0155977
158. Tibbetts S. M., Milley J. E., Lall S. P. Chemical Composition and Nutritional Properties of Freshwater and Marine Microalgal Biomass Cultured in Photobioreactors. *J. Appl. Phycol.*, 27, 1109–1119 (2015). DOI: 10.1007/s10811-014-0428-x
159. de Oliveira M. A. C. L., Monteiro M. P. C., Robbs P. G., Leite S. G. F. Growth and Chemical Composition of *Spirulina Maxima* and *Spirulina Platensis* Biomass at Different Temperatures. *Aquac. Int.*, 7, 261–275 (1999). DOI: 10.1023/A:1009233230706

160. El-fayoumy E. A., Ali H. E. A., Elsaid K., Elkhatat A., Al-Meer S., Zul Helmi Rozaini M., Azmuddin Abdullah M. Co-production of high-density biomass and high-value compounds via two-stage cultivation of *Chlorella vulgaris* using light intensity and a combination of salt stressors. *Biomass Convers. Biorefin.*, 14, 22673–22686 (2023). DOI: 10.1007/s13399-023-04442-z
161. Xue S. J., Chi Z., Zhang Y., Li Y. F., Liu G. L., Jiang H., Hu Z., Chi Z. M. Fatty acids from oleaginous yeasts and yeast-like fungi and their potential applications. *Crit. Rev. Biotechnol.*, 38 (7), 1049–1060 (2018). DOI: 10.1080/07388551.2018.1428167
162. Fan Y. Y., Chapkin R. S. Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J. Nutr.*, 128 (9), 1411–1414 (1998). DOI: 10.1093/jn/128.9.1411
163. Venkatakrishnan P., Palanisamy P. Synthesis and Characterization of Myristic Acid---Infused Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CuO/MWCNT Nanocomposites for Energy Storage and Cooling Applications. *Phys. Scr.*, 99 (2024).
164. Patel A., Karageorgou D., Rova E., Katapodis P., Rova U., Christakopoulos P., Matsakas L. An Overview of Potential Oleaginous Microorganisms and Their Role in Biodiesel and Omega-3 Fatty Acid-Based Industries. *Microorganisms*, 8 (3), 434 (2020). DOI: 10.3390/microorganisms8030434
165. Fahy E., Subramaniam S., Brown H. A., Glass C. K., Merrill A. H., Jr Murphy R. C., Raetz C. R., Russell D. W., Seyama Y., Shaw W., Shimizu T., Spener F., van Meer G., VanNieuwenhze M. S., White S. H., Witztum J. L., Dennis E. A. A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.*, 46 (5), 839–861 (2005). DOI: 10.1194/jlr.E400004-JLR200
166. Yellapu S. K., Bharti, Kaur R., et al. Recent developments of downstream processing for microbial lipids and conversion to biodiesel. *Bioresour. Technol.*, 256, 515–528 (2018). DOI: 10.1016/j.biortech.2018.01.129
167. Joseph Antony Sundarsingh T., Ameen F., Ranjitha J., Raghavan S., Shankar V. Engineering Microbes for Sustainable Biofuel Production and Extraction of Lipids. *Cur. Research and Future Perspectives. Fuel*, 355, 129532 (2024). DOI: 10.1016/j.fuel.2023.129532
168. Silva J. M. E., Martins L. H. D. S., Moreira D. K. T., Silva L. D. P., Barbosa P. P. M., Komesu A., Ferreira N. R., Oliveira J. A. R. Microbial Lipid Based Biorefinery Concepts: A Review of Status and Prospects. *Foods*, 12 (10), 2074 (2023). DOI: 10.3390/foods12102074
169. Deng Y., Wang W., Zhao S., Yang X., Xu W., Guo M., Xu E., Ding T., Ye X., Liu D. Ultrasound-Assisted Extraction of Lipids as Food Components: Mechanism, Solvent, Feedstock, Quality Evaluation and Coupled Technologies-A Review. *Trends Food Sci. Technol.*, 122, 83-96, (2022) DOI: 10.1016/j.tifs.2022.01.034
170. Karimi Sani I., Mehrnoosh F., Rasul N. H., Hassani B., Mohammadi H., Gholizadeh H., Sattari N., Kaveh M., Khodaei S. M., Alizadeh Sani M., Eghbaljoo H., Assadpour E., Zhang F., Jafari S. M. Pulsed electric field-assisted extraction of natural colorants; principles and applications. *Food Biosci.*, 61, 104746 (2024). DOI: 10.1016/j.fbio.2024.104746.
171. Carruthers D. N., Lee T. S. Translating advances in microbial bioproduction to sustainable biotechnology. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 10, 968437 (2022). DOI: 10.3389/fbioe.2022.968437
172. Long X., He N., He Y., Jiang J., Wu T. Biosurfactant surfactin with pH-regulated emulsification activity for efficient oil separation when used as emulsifier. *Bioresour. Technol.*, 241, 200–206 (2017). DOI: 10.1016/j.biortech.2017.05.120
173. Bélignon V., Christophe G., Fontanille P., Larroche C. Microbial Lipids as Potential Source to Food Supplements. *Curr. Opin. Food Sci.*, 7, 35–42 (2016). DOI: 10.1016/j.cofs.2015.10.002
174. Ummalyma S. B., Sirohi R., Udayan A., et al. Sustainable microalgal biomass production in food industry wastewater for low-cost biorefinery products: a review. *Phytochem. Rev.*, 1–23 (2022). DOI: 10.1007/s11101-022-09814-3
175. Tomás-Pejó E., Morales-Palomo S., González-Fernández C. Microbial lipids from organic wastes: Outlook and challenges. *Bioresour. Technol.*, 323, 124612 (2021). DOI: 10.1016/j.biortech.2020.124612
176. Russell A. D. Types of antibiotics and synthetic antimicrobial agents. In: Denyer S. P., Hodges N. A., German S. P. (eds.) *Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology*. 7th Ed. Blackwell Science, UK, pp. 152–186 (2004). DOI: 10.1002/9780470988329.ch10

177. Etebu E., Ariekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.*, 4, 90–101 (2016).
178. Gelpi A., Gilbertson A., Tucker J. D. Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sex. Transm. Infect.*, 91 (1), 68–69 (2015). DOI: 10.1136/sextrans-2014-051779
179. Mohr K. I. History of Antibiotics Research. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 398, 237–272 (2016). DOI: 10.1007/82\_2016\_499
180. Hare R. New light on the history of penicillin. *Med. Hist.*, 26 (1), 1–24 (1982). DOI: 10.1017/S0025727300040758
181. Raper K. B., Alexander D. F., Coghill R. D. Penicillin: II. Natural Variation and Penicillin Production in *Penicillium notatum* and Allied Species. *J. Bacteriol.*, 48 (6), 639–659 (1944). DOI: 10.1128/jb.48.6.639-659.1944
182. Zaffiri L., Gardner J., Toledo-Pereyra L. H. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J. Investig. Surg.*, 25 (2), 67–77 (2012). DOI: 10.3109/08941939.2012.664099
183. Hutchings M. I., Truman A. W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr. Opin. Microbiol.*, 51, 72–80 (2019). DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008
184. Jose P. A., Jha B. New Dimensions of Research on Actinomycetes: Quest for Next Generation Antibiotics. *Front. Microbiol.*, 7, 1295 (2016). DOI: 10.3389/fmicb.2016.01295
185. Ayswaria R., Vijayan J., Nathan V. K. Antimicrobial peptides derived from microalgae for combating antibiotic resistance: Current status and prospects. *Cell Biochem. Funct.*, 41 (2), 142–151 (2023). DOI: 10.1002/cbf.3779
186. Cepas V., Gutiérrez-Del-Río I., López Y., Redondo-Blanco S., Gabasa Y., Iglesias M.J., Soengas R., Fernández-Lorenzo A., López-Ibáñez S., Villar C.J., Martins C.B., Ferreira J.D., Assunção M.F.G., Santos L.M.A., Morais J., Castelo-Branco R., Reis M.A., Vasconcelos V., López-Ortiz F., Lombó F., Soto S.M. Microalgae and Cyanobacteria Strains as Producers of Lipids with Antibacterial and Antibiofilm Activity. *Mar. Drugs*, 19 (12), 675 (2021). DOI: 10.3390/md19120675
187. Wang W., Wang T.-T. Editorial: Fungal secondary metabolites as valuable chemical entities for medicines and agrochemicals. *Front. Microbiol.*, 14, 1150023 (2023). DOI: 10.3389/fmicb.2023.1150023.
188. Bhowmick S., Mazumdar A., Moulick A., Adam V. Algal metabolites: An inevitable substitute for antibiotics. *Biotechnol. Adv.*, 43, 107571 (2020). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107571.
189. Calderon C. B., Sabundayo B. P. Antimicrobial classifications: Drugs for bugs. In: Schwalbe R., Steele-Moore L., Goodwin A. C. (eds.) *Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols*. CRC Press, Taylor and Francis Group (2007). DOI: 10.1201/9781420014495.ch2
190. Pancu D. F., Scurtu A., Macasoi I. G., Marti D., Mioc M., Soica C., Coricovac D., Horhat D., Poenaru M., Dehelean C. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity—A Pharmacotoxicological Screening. *Antibiotics*, 10 (4), 401 (2021). DOI: 10.3390/antibiotics10040401
191. Wright G. D. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol.*, 8, 123 (2010). DOI: 10.1186/1741-7007-8-123
192. Etebu E., Ariekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.*, 4, 90–101 (2016).
193. Ullah H., Ali S. Classification of Anti-Bacterial Agents and Their Functions. *Antibact. Agents* (2017).
194. Loree J., Lappin S. L. *Bacteriostatic Antibiotics*. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA (2020). DOI: 10.5772/intechopen.68695
195. Cho H., Uehara T., Bernhardt T. G. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell*, 159 (6), 1300–1311 (2014). DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.017
196. Heesemann J. Resistenzmechanismen gegen Betalaktamantibiotika [Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics]. *Infection*, 21 (Suppl 1), S4–S9 (1993). DOI: 10.1007/BF01710336
197. James C. W., Gurk-Turner C. Cross-reactivity of beta-lactam antibiotics. *Proc. (Baylor Univ. Med. Cent.)*, 14 (1), 106–107 (2001). DOI: 10.1080/08998280.2001.11927741



198. Aharonowitz Y., Cohen G., Martin J. F. Penicillin and cephalosporin biosynthetic genes: structure, organization, regulation, and evolution. *Annu. Rev. Microbiol.*, 46, 461–495 (1992). DOI: 10.1146/annurev.mi.46.100192.002333.
199. van den Berg M. A., Albang R., Albermann K., et al. Genome sequencing and analysis of the filamentous fungus *Penicillium chrysogenum*. *Nat. Biotechnol.*, 26 (10), 1161–1168 (2008). DOI: 10.1038/nbt.1498
200. Elander R. P. Industrial production of beta-lactam antibiotics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 61 (5-6), 385–392 (2003). DOI: 10.1007/s00253-003-1274-y
201. Mateo C., Abian O., Grazu V., et al. Recent Advances in the Industrial Enzymatic Synthesis of Semi-Synthetic  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Med. Chem. Rev. Online*, 2 (3), 207–218 (2005). DOI: 10.2174/1567203054065691
202. Barber M. S., Giesecke U., Reichert A., Minas W. Industrial enzymatic production of cephalosporin-based beta-lactams. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 88, 179–215 (2004). DOI: 10.1007/b99261
203. DeModena J. A., Gutiérrez S., Velasco J., et al. The production of cephalosporin C by *Acremonium chrysogenum* is improved by the intracellular expression of a bacterial hemoglobin. *Bio/Technology*, 11 (8), 926–929 (1993). DOI: 10.1038/nbt0893-926
204. Rodríguez-Sáiz M., De La Fuente J. L., Barredo J. L. Cephalosporin Production by Fungal Metabolic Engineering. In: *Encyclopedia of Industrial Biotechnology: Bioprocess, Bioseparation, and Cell Technology*. Wiley (2009). DOI: 10.1002/9780470054581.eib331
205. Johnson D. H., Cunha B. A. Aztreonam. *Med. Clin. North Am.*, 79 (4), 733–743 (1995). DOI: 10.1016/S0025-7125(16)30036-0
206. Leanza W. J., Wildonger K. J., Miller T. W., Christensen B. G. N-Acetimido- and N-formimidoylthienamycin derivatives: antipseudomonal beta-lactam antibiotics. *J. Med. Chem.*, 22 (12), 1435–1436 (1979). DOI: 10.1021/jm00198a001
207. Kahan F. M., Kropp H., Sundelof J. G., Birnbaum J. Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 12 (Suppl D), 1–35 (1983). DOI: 10.1093/jac/12.suppl\_d.1
208. Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 18 (Suppl 1), S3–S10 (2001). DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00401-0
209. Zhu Z. J., Krasnykh O., Pan D., Petukhova V., Yu G., Liu Y., Liu H., Hong S., Wang Y., Wan B., Liang W., Franzblau S. G. Structure-activity relationships of macrolides against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, 88 (Suppl 1), S49–S63 (2008). DOI: 10.1016/S1472-9792(08)70036-2
210. Omura S. *Macrolide Antibiotics. Chemistry, Biology and Practice*. Academic Press, San Diego, CA, USA (2002).
211. Jelić D., Antolović R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics*, 5 (3), 29 (2016). DOI: 10.3390/antibiotics5030029
212. Garrod L. P. The erythromycin group of antibiotics. *Br. Med. J.*, 2 (5036), 57–63 (1957). DOI: 10.1136/bmj.2.5036.57
213. Fidaxomicin; Difimicin; Lipiarmycin; OPT 80; OPT-80; PAR 101; PAR-101. *Drugs R&D*, 10 (1), 37–45 (2010). DOI: 10.2165/11537730-000000000-00000
214. Kirst H. A. Macrolide Antibiotics. In: Marinelli F., Genilloud O. (eds) *Antimicrobials*. Springer, Berlin, Heidelberg (2014). DOI: 10.1007/978-3-642-39968-8\_11.
215. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 65 (2), 232–260 (2001). DOI: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001
216. Sobin, B. A., Finlay, A. C., Kane, J. H. Terramycin, a new antibiotic. *Science*, 112(2907), 423 (1950). DOI: 10.1126/science.112.2907.423
217. Goodman J. J. Fermentation and Mutational Development of the Tetracyclines. In: Hlavka J. J., Boothe J. H. (eds) *The Tetracyclines. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 78. Springer, Berlin, Heidelberg (1985). DOI: 10.1007/978-3-642-70304-1\_2
218. Vardanyan R. S., Hruby V. J. Antibiotics. In: *Synthesis of Essential Drugs*, pp. 425–498 (2006). DOI: 10.1016/B978-044452166-8/50032-7



219. Fuoco D. Classification Framework and Chemical Biology of Tetracycline-Structure-Based Drugs. *Antibiotics*, 1 (1), 1–13 (2012). DOI: 10.3390/antibiotics1010001
220. Zhanel G., Critchley I., Lin L. Y., Alvandi N. Microbiological Profile of Sarecycline, a Novel Targeted Spectrum Tetracycline for the Treatment of Acne Vulgaris. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 63 (1), e01297-18 (2018). DOI: 10.1128/AAC.01297-18
221. Ramachandran R., Schaefer B. Tetracycline antibiotics. *ChemTexts*, 7, 18 (2021). DOI: 10.1007/s40828-021-00138-x
222. Davies J. E. Aminoglycosides: ancient and modern. *J. Antibiot.*, 59 (9), 529–532 (2006). DOI: 10.1038/ja.2006.73
223. Kirst H. A., Marinelli F. Aminoglycoside Antibiotics. In: Marinelli F., Genilloud O. (eds) *Antimicrobials*. Springer, Berlin, Heidelberg (2014). DOI: 10.1007/978-3-642-39968-8\_10
224. Mahajan G. B., Balachandran L. Antibacterial agents from actinomycetes - a review. *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, 4 (1), 240–253 (2012). DOI: 10.2741/373
225. Bulik C. C., Nightingale C. H., Nicolau D. P. Aminoglycosides. In: Vinks A., Derendorf H., Mouton J. (eds) *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Springer, New York, NY (2014). DOI: 10.1007/978-0-387-75613-4\_9.
226. Dutton C. J., Haxell M. A., McArthur H. A. I., Wax R. G. (eds.) *Peptide Antibiotics: Discovery, Modes of Action and Applications*. Marcel Dekker (2002). DOI: 10.1201/9780203910801
227. Jenssen H., Hamill P., Hancock R. E. Peptide antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, 19 (3), 491–511 (2006). DOI: 10.1128/CMR.00056-05
228. Magana M., Pushpanathan M., Santos A. L., et al. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance. *Lancet Infect. Dis.*, 20 (9), e216–e230 (2020). DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30327-3
229. Van Epps H. L. René Dubos: unearthing antibiotics. *J. Exp. Med.*, 203 (2), 259 (2006). DOI: 10.1084/jem.2032fta
230. Bricas E., Fromageot C. Naturally occurring peptides. *Adv. Protein Chem.*, 8, 1–125 (1953). DOI: 10.1016/S0065-3233(08)60091-1
231. Satlin M. J., Jenkins S. G. Polymyxins. In: *Infectious Diseases (4th Ed.)*, Cohen J., Powderly W. G., Opal S. M. (eds.), Elsevier, pp. 1285–1288.e2 (2017). DOI: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00151-9
232. Eliopoulos G. M., Thauvin C., Gerson B., Moellering R. C. Jr. In vitro activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 27 (3), 357–362 (1985). DOI: 10.1128/AAC.27.3.357
233. Sauermann R., Rothenburger M., Graninger W., Joukhadar C. Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology*, 81 (2), 79–91 (2008). DOI: 10.1159/000109868
234. Kahne D., Leimkuhler C., Lu W., Walsh C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem. Rev.*, 105 (2), 425–448 (2005). DOI: 10.1021/cr030103a
235. Allen N. E. From vancomycin to oritavancin: the discovery and development of a novel lipoglycopeptide antibiotic. *Antiinfect. Agents Med. Chem.*, 9, 23–47 (2010). DOI: 10.2174/187152110790886745
236. Rossolini G. M., Arena F., Pollini S. Novel Infectious Diseases and Emerging Gram-Positive Multi-Resistant Pathogens in Hospital and Community Acquired Infections. In: Marinelli F., Genilloud O. (eds) *Antimicrobials*. Springer, Berlin, Heidelberg (2014). DOI: 10.1007/978-3-642-39968-8\_2
237. Van Bambeke F. Glycopeptides and glycopeptisepptides in clinical development: a comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 7 (8), 740–749 (2006).
238. van der Beek C. P., Roels J. A. Penicillin production: biotechnology at its best. *Antonie van Leeuwenhoek*, 50 (5-6), 625–639 (1984). DOI: 10.1007/BF02386230
239. Hook D. J. Production of antibiotics by fermentation. In: Ratledge C., Kristiansen B. (eds) *Basic Biotechnology*. Cambridge University Press, pp. 433–456 (2006). DOI: 10.1017/CBO9780511802409.020
240. Najafpour G. D. Industrial Microbiology. In: *Biochemical Engineering and Biotechnology*, pp. 1–13 (2007). DOI: 10.1016/B978-044452845-2/50001-X

241. Моисеев Д. В., Лукашов Р. И., Веремчук О. А., Моисеева А. М. Фармацевтическая биотехнология: пособие. Витебск: ВГМУ (2019).
242. Smith J. E. Concepts of Industrial Antibiotic Production. In: Alani D. I., Moo-Young M. (eds) Perspectives in Biotechnology and Applied Microbiology. Springer, Dordrecht (1986). DOI: 10.1007/978-94-009-4321-6\_9
243. Fayerman J. New Developments in Gene Cloning in Antibiotic Producing Microorganisms. Nat. Biotechnol., 4, 786–789 (1986). DOI: 10.1038/nbt0986-786
244. Newbert R. W., Barton B., Greaves P., Harper J., Turner G. Analysis of a commercially improved *Penicillium chrysogenum* strain series: involvement of recombinogenic regions in amplification and deletion of the penicillin biosynthesis gene cluster. J. Ind. Microbiol. Biotechnol., 19 (1), 18–27 (1997). DOI: 10.1038/sj.jim.2900411
245. Dahlmann T. A., Böhm J., Becker K., Kück U. Sexual recombination as a tool for engineering industrial *Penicillium chrysogenum* strains. Curr. Genet., 61 (4), 679–683 (2015). DOI: 10.1007/s00294-015-0497-7
246. Bibb M. J. Regulation of secondary metabolism in streptomycetes. Curr. Opin. Microbiol., 8 (2), 208–215 (2005). DOI: 10.1016/j.mib.2005.02.016
247. Begunova A. V., Rozhkova I. V., Shirshova T. I., Glazunova O. A., Fedorova T. V. Optimization of Cultivation Conditions for the *Lactobacillus reuteri* LR1 Strain to Improve the Biosynthesis of Bacteriocin-Like Substances. Appl. Biochem. Microbiol., 56, 920–929 (2020). DOI: 10.1134/S0003683820090033
248. Bisht D., Iqbal Z. Lyophilization - Process and Optimization for Pharmaceuticals. Int. J. Drug Regul. Aff., 3 (1), 30–40 (2018). DOI: 10.22270/ijdra.v3i1.156
249. Просеков А. Ю., Кригер О. В., Дышлюк Л. С., Асякина Л. К. Промышленное производство биологически активных веществ: учебное пособие. Кемерово: КемГУ (2020).
250. Mani I. Microbial Production of Vitamins. In: Singh V., Singh A., Bhargava P., Joshi M., Joshi C. (eds) Engineering of Microbial Biosynthetic Pathways. Springer, Singapore (2020). DOI: 10.1007/978-981-15-2604-6\_9.
251. You J., Pan X., Yang C., Du Y., Osire T., Yang T., Zhang X., Xu M., Xu G., Rao Z. Microbial production of riboflavin: Biotechnological advances and perspectives. Metab. Eng., 68, 46–58 (2021). DOI: 10.1016/j.ymben.2021.08.009.
252. Averianova L. A., Balabanova L. A., Son O. M., Podvolotskaya A. B., Tekutyeva L. A. Production of Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) by Microorganisms: An Overview. Front. Bioeng. Biotechnol., 8, 570828 (2020). DOI: 10.3389/fbioe.2020.570828
253. Yu S., Zheng B., Chen Z., Huo Y. X. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for producing branched chain amino acids. Microb. Cell Fact., 20 (1), 230 (2021). DOI: 10.1186/s12934-021-01721-0.
254. Martens J. H., Barg H., Warren M. J., Jahn D. Microbial production of vitamin B<sub>12</sub>. Appl. Microbiol. Biotechnol., 58 (3), 275–285 (2002). DOI: 10.1007/s00253-001-0902-7
255. Yuan P., Cui S., Li J., Du G., Chen J., Liu L. Microbial Production of Vitamins. In: Liu L., Chen J. (eds) Systems and Synthetic Biotechnology for Production of Nutraceuticals. Springer, Singapore (2019). DOI: 10.1007/978-981-15-0446-4\_7.
256. Leonardi R., Jackowski S. Biosynthesis of Pantothenic Acid and Coenzyme A. EcoSal Plus, 2 (2), 10.1128/ecosalplus.3.6.3.4 (2007). DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.3.4.
257. Barreiro C., Barredo J. L. Carotenoids Production: A Healthy and Profitable Industry. In: Barreiro C., Barredo J. L. (eds) Microbial Carotenoids. Methods in Molecular Biology, 1852. Humana Press, New York, NY (2018). DOI: 10.1007/978-1-4939-8742-9\_2.
258. Agostoni C., Berni Canani R., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Korhonen H., La Vieille S., Marchelli R., Martin A., Naska A., Neuhaus-Berthold M., Nowicka G., Sanz Y., Siani A., Sjödin A., Stern M., Strain S. (J.J.), Tetens I., Tomé D., Turck D., Verhagen H. Scientific Opinion on the safety of vitamin D-enriched UV-treated baker's yeast. EFSA J., 12 (1), 3520 (2014). DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3520.
259. Ilczuk Z. Studies on citric acid synthesis. 3. The synthesis of vitamins B by strains of *Aspergillus niger* of different acid production activity. Acta Microbiol. Pol., 14 (3), 337–339 (1965).

260. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Bampidis V, Azimonti G, Bastos ML, Christensen H, Dusemund B, Durjava MF, Kouba M, López-Alonso M, López Puente S, Marcon F, Mayo B, Pechová A, Petkova M, Ramos F, Sanz Y, Villa RE, Woutersen R, Brantom PG, Cocconcelli PS, Glandorf B, Herman L, Maradona MP, Saarela M, Svensson K, Tosti L, Galobart J, Manini P, Pettenati E, Pizzo F, Tarrés-Call J, Anguita M. Safety and efficacy of the feed additive consisting of Vitamin B<sub>2</sub>/Riboflavin produced by *Eremothecium ashbyi* CCTCCM 2019833 for all animal species (Hubei Guangji Pharmaceutical Co., Ltd). EFSA J., 19 (3), e06462 (2021). DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6462
261. Kogan L. M., Obol'nikova E. A., Luka V. T., Vetsozola A. O., Samokhvalov G. I. Ubikhinon-9 i érgosterin iz drozhzheĭ *Candida paraliopolytica* [Ubiquinone-9 and ergosterol from *Candida paraliopolytica* yeasts]. Prikl. Biokhim. Mikrobiol., 21 (1), 78–79 (1985).
262. Choudhari S., Singhal R. Media optimization for the production of beta-carotene by *Blakeslea trispora*: a statistical approach. Bioresour. Technol., 99 (4), 722–730 (2008). DOI: 10.1016/j.biortech.2007.01.044.
263. Загоскина Н. В., Назаренко Л. В., Калашникова Е. А., Живухина Е. А. Биотехнология. Москва: Оникс (2009).
264. Del Mondo A., Smerilli A., Sané E., Sansone C., Brunet C. Challenging microalgal vitamins for human health. Microb. Cell Fact., 19 (1), 201 (2020). DOI: 10.1186/s12934-020-01459-1
265. Croft M. T., Warren M. J., Smith A. G. Algae need their vitamins. Eukaryot. Cell, 5 (8), 1175–1183 (2006). DOI: 10.1128/EC.00097-06
266. Becker E. W. Micro-algae as a source of protein. Biotechnol. Adv., 25 (2), 207–210 (2007). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2006.11.002.
267. Vicente A. R., Manganaris G. A., Sozzi G. O., Crisosto C. H. Nutritional Quality of Fruits and Vegetables. In: Postharvest Handling, pp. 57–106 (2009). DOI: 10.1016/B978-0-12-374112-7.00005-6
268. Биотехнология: учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по сельскохозяйственным, естественнонаучным, педагогическим специальностям и магистерским программам / [И. В. Тихонов и др.]; под ред. Е. С. Воронина. — Санкт-Петербург: ГИОРД, 2008. — 703 с.; ISBN 978-5-98879-072-3.
269. Слюняев В.П. Основы биотехнологии. Основы промышленной биотехнологии: учебное пособие для бакалавров и магистров направлений 240100 "Химическая технология" и 241000 "Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии" Санкт-Петербург: СПбЛГТУ, 2012
270. Тенцова А. И. Микробиологический синтез стероидов. М.: Медицина (2003). С. 112–148.
271. Надырова А.И., Коснырев А.С., Ульянова В.В., Дудкина Е.В., Вершинина В.И., Ильинская О.Н. Эффективность экспрессионных систем на основе *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis* для получения мутантов рибонуклеазы биназы // Молекулярная биология. - 2023. - Т. 57. - №5. - С. 807-818. doi: 10.31857/S0026898423050154
272. Itakura K., Hirose T., Crea R., et al. Expression in *Escherichia coli* of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin. Science, 198 (4321), 1056–1063 (1977). DOI: 10.1126/science.412251
273. Goeddel D. V., Kleid D. G., Bolivar F., et al. Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 76 (1), 106–110 (1979). DOI: 10.1073/pnas.76.1.106
274. Sereikaite J., Statkute A., Morkunas M., Radzevicius K., Borromeo V., Secchi C., Bumelis V. A. Production of recombinant mink growth hormone in *E. coli*. Appl. Microbiol. Biotechnol., 74 (2), 316–323 (2007). DOI: 10.1007/s00253-006-0673-2.
275. Donova M. V., Egorova O. V. Microbial steroid transformations: Current state and prospects. Appl. Microbiol. Biotechnol., 94 (6), 1423–1447 (2012). DOI: 10.1007/s00253-012-4078-0
276. Donova, M.V. Transformation of steroids by actinobacteria: A review. Appl Biochem Microbiol 43, 1–14 (2007). DOI: 10.1134/S0003683807010012
277. Mahato S. B., Mukherjee A. Microbial transformation of testosterone by *Aspergillus fumigatus*. J. Steroid Biochem., 21 (3), 341–342 (1984). DOI: 10.1016/0022-4731(84)90289-9.

278. Ríos L. O. L., Luengo J. M., Fernández-Cañón J. M. Steroid 11-Alpha-Hydroxylation by the Fungi *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus ochraceus*. *Methods Mol. Biol.*, 1645, 271–287 (2017). DOI: 10.1007/978-1-4939-7183-1\_19.
279. Lenasi H., Breskvar K. Specific interactions of steroids, arylhydrocarbons and flavonoids with progesterone receptors from the cytosol of the fungus *Rhizopus nigricans*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 91 (4-5), 273–284 (2004). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.05.003
280. Warner S. A., Sovocool G. W., Domnas A. J. Ergosterol, the unusual dominant sterol of the pythiaceus fungus *Zoophagus insidians*. *Phytochemistry*, 21 (8), 2135–2136 (1982). DOI: 10.1016/0031-9422(82)83069-0.
281. Østergaard S., Olsson L., Nielsen J. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 64 (1), 34–50 (2000). DOI: 10.1128/MMBR.64.1.34-50.2000.
282. Villena G. K., Kitazono A. A., Hernández-Macedo M. L. Bioengineering Fungi and Yeast for the Production of Enzymes, Metabolites, and Value-Added Compounds. In: Hesham A. L., Upadhyay R., Sharma G., Manoharachary C., Gupta V. (eds) *Fungal Biotechnology and Bioengineering*. *Fungal Biology*. Springer, Cham (2020). DOI: 10.1007/978-3-030-41870-0\_9.
283. Wu N., Wu X., Zhang M., Zhang C., Xu Q. Metabolic engineering of *Aspergillus niger* for accelerated malic acid biosynthesis by improving NADPH availability. *Biotechnol. J.*, 19 (5), e2400014 (2024). DOI: 10.1002/biot.202400014.
284. Bennett J.W., Lasure L.L. *More Gene Manipulations in Fungi*. 2nd ed. Academic Press, 1991.
285. Ward O. P. Production of recombinant proteins by filamentous fungi. *Biotechnol. Adv.*, 30 (5), 1119–1139 (2012). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.09.012.
286. Nielsen J., Keasling J. D. Engineering Cellular Metabolism. *Cell*, 164 (6), 1185–1197 (2016). DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.004
287. Bittencourt Fagundes M., Wagner R. Sterols Biosynthesis in Algae. *IntechOpen* (2021). DOI: 10.5772/intechopen.96719.
288. Tang H. F., Yi Y. H., Yao X. S., Xu Q. Z., Zhang S. Y., Lin H. W. Bioactive steroids from the brown alga *Sargassum carpophyllum*. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 4 (2), 95–101 (2002). DOI: 10.1080/10286020290027362.
289. Stirk W. A., Van Staden J. Plant Growth Regulators in Seaweeds. In: *Sea Plants*, pp. 125–159 (2014). DOI: 10.1016/B978-0-12-408062-1.00005-6.