

ОЛЕКСАНДР СОЛОМОНОВИЧ ЦИПЕРОВИЧ — ОДИН ІЗ ФУНДАТОРІВ БІОІНДУСТРІЇ ФЕРМЕНТІВ В УКРАЇНІ

*Р. П. Виноградова,
М. В. Колодзейська*

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України, Київ

Придет время, когда слова «биоиндустрия ферментов» мы будем писать без кавычек, ибо использование ферментативного катализа в народном хозяйстве — это наше сегодня и завтра, это один из элементов техники будущего.

А. С. Циперович

Поняття «технічний прогрес» закономірно пов'язують із розвитком науки. При цьому найчастіше мають на увазі вплив на виробництво досягнень фізики, хімії, технічних дисциплін і математики. Біологія ж, як правило, асоціюється з розвитком сільського господарства та медицини. А тим часом у світі існує колосальна за обсягом галузь промисловості, яка є біологічною, а точніше біохімічною, — це промислова або технічна біохімія. Її завданням є створення наукових основ перероблення та зберігання продуктів біологічного походження. Біохімічна промисловість — це вся складна та багатогалузева харчова промисловість, це багато галузей легкої промисловості, низка галузей медицини, фармацевтики. Сюди ж належить нова і дуже перспективна галузь — індустрія ферментів — ефективних прискорювачів різноманітних біохімічних процесів.

У техніці для ферментів відкривається широкий простір. Украй малі кількості їх з великою швидкістю перетворюють багато субстратів. Змінюючи температуру, кислотність середовища або кількість ферменту, можна впливати тільки на необхідну речовину. Саме завдяки цьому ферментні технологічні процеси можна проводити без складної та дорогої апаратури. Важливим є те, що ферменти працюють у «м'яких» умовах, не потребуючи сильного нагрівання, кислого або лужного середовища, висо-

кого тиску або вакууму, до чого часто вдаються у промисловості.

Якщо до складу сировини входить кілька різних сполук, то, вибравши ферментний катализатор, можна впливати лише на потрібну речовину. А якщо взяти до уваги те, що ферментні білки — це природні сполуки, а сировина для добування їх дешева і доступна (іноді це відходи харчової промисловості), то стає цілком зрозуміло, яке велике значення мають ці катализатори для промисловості.

Надзвичайно цікаві можливості відкриває вивчення та створення ферментних моделей — штучно синтезованих і простих за будовою хімічних сполук, яким притаманна ферментативна активність. Тобто, катализатори майбутнього будуть подібні за своєю дією до ферментів, а в хімічній індустрії дедалі більше запроваджуватимуть ферментний катализ.

Використання ферментів у промисловості спрощує й інтенсифікує виробничі процеси, економить кошти і сировину, дає змогу підвищувати якість продукції, уможливує створення нових, досі невідомих видів продуктів харчового, технічного та медичного призначення. Академік О. І. Опарін відзначав, що створення великої ферментної промисловості буде новим ступенем у керуванні технологічними процесами під час перероблення біологічної сировини. Важливе значення біохімічної промисловості та технічної біохімії для України зумовлено насамперед тим, що вона має велике, багатогалузеве сільське господарство, розвинену харчову та легку промисловість.

У колишньому Радянському Союзі промислова біохімія почала широко розвиватись у 60-ті роки ХХ ст. завдяки роботі передових наукових установ, особливо Інституту біохімії Академії наук СРСР. Основні ідеї було закладено роботами О. М. Баха та О. І. Опаріна ще у 30-ті роки. Пізніше проблеми



технічної біохімії було значно розширено у працях О. І. Опаріна, Н. М. Сиканяна та інших видатних учених країни. До цієї славної когорти з повним правом можна віднести і О. С. Циперовича, який був фундатором практичних ферментативних досліджень в Інституті біохімії Академії наук України. Саме йому належить розробка технологій виробництва низки ферментативних препаратів і їх впровадження на підприємствах у різних регіонах колишнього СРСР.

О. С. Циперович народився 15 грудня 1910 р. в м. Одесі у сім'ї службовця. Його батько впродовж 10 років був сільським учителем, а після закінчення у 1906 р. юридичного факультету Київського університету ім. Святого Володимира працював за спеціальністю в Києві. Мати — домогосподарка. Обоє їх було розстріляно фашистами в 1941 р. у Києві.

Після закінчення у 1925 р. 7-річної школи О. С. Циперович навчався в Київському хімічному технікумі (до 1929 р.) і одночасно працював в Інституті агрохімії хіміком-техніком. У 1930 р. вступив до Київського державного (зараз національний) університету імені Тараса Шевченка на хімічний факультет, відділення органічної хімії, після закінчення якого отримав диплом хіміка-органіка. Його дипломну роботу помітив проф. С. Н. Реформатський і рекомендував на наукову роботу.

У 1935–1936 рр. О. С. Циперович працював хіміком-дослідником у науковому секторі Київського індустріального (зараз політехнічний) інституту. З квітня 1936 р. до червня 1941 р. — в Інституті біохімії Академії наук УРСР, спочатку молодшим, а згодом — старшим науковим співробітником у відділі ензимології (завідувач — професор Б. І. Гольдштейн).

Згодом О. С. Циперовича зацікавила проблема ферментативного синтезу білкових продуктів. На той час механізм біосинтезу білків був невідомий. Тому Олександр Соломонович поставив завдання дослідити процес синтетичної дії протеолітичних ферментів (папаїну, катепсину) на складних субстратах. Субстратом для синтетичних реакцій слугували різні пептони, наприклад, гідролізат яєчного білка (пептон Вітте), пептон, одержаний під час автолізу свинячих шлунків. Наслідки роботи свідчили, що одержаний пластеїн є продуктом синтетичної дії папаїну, а пероксид водню і кисень пригнічують як гідролітичну, так і синтетичну дію папаїну. Таким чином він уперше

отримав і дослідив пластеїн, який утворювався за участю катепсинів, та вплив окиснювачів й інших регуляторів на хід синтетичних процесів у присутності тканинних протеїназ. Зараз цей підхід зацікавив біотехнологів усього світу.

О. С. Циперович двічі брав участь у конкурсі молодих учених, де отримував другі премії. За цей час він опублікував 12 наукових робіт. Саме в ті роки виявився його інтерес до вивчення тканинних протеїназ — папаїну і катепсину, який поклав початок наступним багаторічним дослідженням протеолітичних ферментів. У квітні 1941 р. Олександр Соломонович захистив кандидатську дисертацію на тему: «Синтетическое действие папаина». У травні того ж року його було затверджено на посаді старшого наукового співробітника.

З перших днів (з липня 1941 р.) і до кінця Великої Вітчизняної війни та навіть після її закінчення (грудень 1945 р.) О. С. Циперович перебував у лавах діючої Радянської Армії. Олександр Соломонович був тяжко поранений, однак після одужання повернувся на фронт. Доля була прихильна до нього — на цій страшній війні він залишився живим (як у Ф. Тютчева: «Все пережить и все-таки жить»).

За військову службу О. С. Циперовича нагороджено орденом «Красная звезда», медалями «За оборону Кавказа», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–45 гг.», «Двадцать лет победы в Великой Отечественной войне», «Пятьдесят лет Вооруженных сил СССР».

Після демобілізації у січні 1946 р. Олександр Соломонович повернувся до Інституту біохімії АН УРСР, «у той завулок з тополями колони», і продовжив інтенсивну науково-дослідну роботу на посаді старшого наукового співробітника лабораторії ферментів, яку очолював академік В. О. Беліцер.

У цій лабораторії він ретельно досліджував механізм денатурації та стабілізації глобулярних білків, у тому числі й протеолітичних ферментів (пепсину, трипсину, хімотрипсину). Серед різних перетворень глобулярних білків *in vitro* денатурація є найпоширенішим явищем. Денатурація — це зміна нативної структури білкової молекули, що пов'язана з її глибокими перетвореннями. Вона впливає на основні загальні та специфічні властивості білка. Дослідження денатурації білків є важливим з теоретичної точки зору і пов'язано зі знанням структури білка, стійкості його нативного

фізико-хімічного стану. Ця проблема також має зв'язок із загальнобіологічними питаннями, зокрема такими, як реакція живої речовини на руйнування клітин і подразнення.

Дослідження денатурації білків є важливим і з практичного погляду, оскільки це явище поширене у багатьох важливих галузях промисловості, зокрема у:

1. Виробництві білкового штучного волокна, білкових пластичних мас, різних типів клеїв; у шкіряній, хутровій, текстильній промисловості, де необхідно отримати максимальний денатуруючий ефект і зберегти його.

2. Виробництві харчових продуктів та їх кулінарній обробці. Такі денатуруючі дії, як нагрівання, сушіння, заморожування, соління тощо істотно впливають на засвоєння, ступінь повноцінності, збереження харчових і кормових продуктів.

3. Виробництві білкових медичних препаратів — сироваток, вакцин, білків крові, сухої плазми, токсинів, гормонів, ферментів тощо. Більшість активних білків чутливі до денатурації, тому збереження їх у нативному стані у виробничому процесі є дуже важливим і, водночас, складним завданням. При цьому денатурація може відігравати й позитивну роль, даючи можливість отримати бажані зміни властивостей білків, зокрема імунохімічних, а також позбавитись баластних білків.

4. Виробництві технічних препаратів ферментів, наприклад пепсину і сичужного ферменту для виготовлення сирів, казеїну; технічного панкреатину для пом'якшення та знежирювання шкіри; пепсину і трипсину для виробництва бактеріологічних середовищ; технічних препаратів амілази, каталази, ліпази та інших ферментів, які використовують у різних галузях індустрії. При цьому необхідно зберегти ферменти від денатурації.

5. Виробництві та зберіганні харчових концентратів (сухого молока, ячного порошку) тощо.

Проблема стабілізації білків не менш, а може і більш важлива, ніж денатурація. Усі ці питання у 50-ті роки ХХ ст. були далекими від вирішення, і саме вони зацікавили Олександра Соломоновича.

Так, він виявив передденатураційні зміни у білках; стрибкоподібний характер змін білкової молекули під час теплової денатурації; постденатураційні зміни білків; дослідив вплив іонів солей та сечовини на процес денатурації білків; вплив жирних кислот та ефіру на стійкість глобулярних білків до денатурації.

О. С. Циперович запропонував схему денатураційного процесу білків. Йому належить відкриття явища «денатураційної стабілізації» білків, тобто підвищення стабілізації під впливом денатуруючих факторів, але не в надто високих концентраціях. Значний інтерес становлять його дослідження механізму стабілізуючої дії на протеїнази продуктів розпаду білків, навіть до окремих амінокислот. Показано, що стабільність усієї макроструктури ферментного білка залежить від стану його активного центру — якщо останній специфічно блокований (зв'язаний із субстратом), то вона значно підвищується.

Запобігання денатурації та стабілізація білків у процесі виробництва є одним з основних принципів технології білкових речовин. Вивчення і оцінка їх з погляду технологічних схем та їхніх окремих етапів відкриває широкі можливості для значного поліпшення та раціоналізації відповідних промислових виробництв. О. С. Циперович обрав виробництво глобулярного білка пепсину. Спочатку було підібрано метод визначення активності пепсину, заснований на розщепленні ферментом кристалічного едестину, який запропоновано також і для використання у виробничих умовах.

Робота проводилась у двох напрямках: було поетапно проаналізовано основні технологічні схеми виробництва пепсину і виявлено саме ті етапи, на яких фермент денатурує найбільшою мірою (оброблення ефіром, вакуум-випаровування, нейтралізація тощо). З другого боку, вивчали можливість стабілізації пепсину на різних етапах технологічного процесу.

Виявлено, що фермент у концентрованих автолізатах слизової оболонки шлунка свині (основна сировина) виключно стабільний. Як з'ясувалося, ця стійкість зумовлена сильною стабілізуючою дією продуктів пептичного розщеплення білків самої слизової оболонки, а також продуктів перетравлення ячного білка або едестину. Стабілізуючий ефект значно підвищується зі збільшенням концентрації продуктів розщеплення у розчині. Тому з метою якнайповнішого збереження активного пепсину впродовж усіх виробничих операцій запропоновано найбільш ефективний автоліз слизової оболонки, що відбувається в умовах мінімальної кількості води. Дослідження показали, що в цих умовах пепсин найстабільніший, не інактивується з додаванням значної кількості кислоти до тканини під час зберігання й оброблення ферментних

розчинів (автолізатів). Водночас у концентрованих розчинах амінокислот — гліцину та тирозину — стабілізація пепсину не відбувається.

З урахуванням даних про денатурацію і стабілізацію пепсину в лабораторних умовах було розроблено новий метод автолізу ферментвмісної тканини (слизової оболонки шлунка свині) — «безводний автоліз», який відбувається практично без додавання води до тканини. Цей метод дав можливість вилучити з виробництва більшість денатуруючих операцій, стабілізувати пепсин на всіх етапах технологічного процесу, значно підвищити вихід ферменту, виключити більш складне обладнання, тобто значно поліпшити і спростити виробництво біопрепаратів, які містять пепсин.

На основі запропонованого методу автолізу розроблено нові технологічні схеми виробництва: а) препарату «Медичний пепсин» (авторське свідоцтво №88356 з Державного реєстру винаходів); б) препарату «Штучний шлунковий сік» (авторське свідоцтво №89570); в) препарату пепсину підвищеної активності, який використовували для одержання антитоксичних сироваток. Зазначені методи становлять єдиний комплекс виробничих процесів, технологічно пов'язаних між собою. Практика показала, що вони достатньо прості, придатні для широкого використання, навіть для виробників з найпростішим оснащенням, оскільки найскладніші технологічні процеси з виробництва вилучено.

Новий метод одержання пепсину протягом 1950–1951 рр. було впроваджено на різних вітчизняних виробництвах. Першим упровадив цей метод у виробництво пепсину Московський м'ясокомбінат ім. А. І. Мікояна. Розробки О. С. Циперовича дозволили отримати препарати кращої якості, а також істотно заощаджувати основний матеріал та низку допоміжних, що дало загалом значний економічний ефект. Принцип «безводного автолізу» було використано також для розроблення нових методів виробництва інших протеолітичних ферментів, наприклад трипсину. Ця робота слугує ілюстрацією великого практичного значення досліджень денатурації та стабілізації білків. «Мало знати, треба й використовувати», — це принцип роботи Олександра Соломоновича.

Накопичений експериментальний матеріал О. С. Циперович виклав у дисертації на здобуття вченого ступеня доктора біологічних наук на тему «Исследование денатурации и стабилизации глобулярных

белков», яку він захистив 10 грудня 1954 р. на спеціалізованій раді Харківського державного університету ім. О. М. Горького (зараз Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна). У тому ж році Олександра Соломоновича було нагороджено орденом «Знак Почета» за вислугу років і бездоганну роботу в системі Академії наук УРСР.

Разом з К. М. Веремєєнко О. С. Циперович одержав (1961 р.) препарат кристалічного трипсину для парентерального введення. У дослідях на тваринах (щурах) показано, що він малотоксичний, має протинабрякову дію, сприяє збільшенню судинної проникності, прискорюючи переміщення мединалу у мозок. Цей препарат пройшов перевірки у різних клініках м. Києва. На основі різнобічних клінічних спостережень було розроблено інструкцію для використання кристалічного трипсину, затверджену Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР, а також запропоновано технологічні умови для виробництва лікарського препарату «кристалічний трипсин», теж затверджені фармкомітетом.

Лабораторію ферментів у 1962 р. було перейменовано на лабораторію білків крові Інституту біохімії, де продовжував працювати О. С. Циперович. Відповідно до постанови ЦК КПРС та Ради Міністрів СРСР від 3 січня 1963 р. «О мерах по дальнейшему развитию биологической науки и укреплению ее связи с практикой» було здійснено реорганізацію структури Інституту з метою розвитку нових наукових напрямів. В Інституті створено п'ять нових лабораторій, одна з яких — хімії та біохімії ферментів. Завідувачем саме цієї лабораторії і було призначено Олександра Соломоновича. Академік В. О. Беліцер відзначив, що іншої кандидатури на цю посаду в Інституті немає і запропонувати завідування цією лабораторією можна тільки д.б.н. О. С. Циперовичу. У 1966 р. лабораторії Інституту було реорганізовано у відповідні відділи.

Таким чином, з 1963 р. О. С. Циперович був незмінним завідувачем спочатку лабораторії, а згодом (з 1966 р.) відділу хімії та біохімії ферментів до останніх днів життя.

У 1969 р. Олександр Соломоновичу присвоєно вчене звання «професор» зі спеціальності «Біологічна хімія».

Основний напрям досліджень відділу хімії та біохімії ферментів під керівництвом О. С. Циперовича — вивчення властивостей гідролітичних ферментів з метою використання цих ферментів у різних галузях народного господарства. Вибір цього наукового

напряму був зумовлений не лише необхідністю фундаментального теоретичного дослідження ферментів класу гідролаз і пов'язаних з ними явищ ферментативного гідролізу, але й тим, що саме ферменти цього класу широко використовуються у промисловості, сільському господарстві та медицині. Відділ став першим спеціалізованим науковим підрозділом в Україні, завданням якого було дослідження виключно ферментів і ферментативних процесів. У зв'язку із цим слід наголосити, що проблема ферментів і нині є одним з найголовніших стратегічних завдань науки і техніки з великим майбутнім.

Із класу гідролаз у відділі досліджували в основному пептидгідролази і глікозидази, які є найбільш поширеними і важливими; основні об'єкти — протеїнази, пептидази, амілази і целюлази мікроорганізмів. Властивості мікроорганізмів, їхня пластичність, швидкий темп усіх життєвих процесів дозволяють припустити виявлення в них не тільки нових ферментів, але й нових принципів і механізмів ферментативної дії. Відомо, що мікроорганізми у процесі життєдіяльності продукують різні комплекси ферментів — внутрішньо- або зовнішньоклітинні. У відділі виділяли і досліджували властивості комплексів загалом, що було дуже важливим з огляду на величезне практичне значення їх, а також виділяли й очищували індивідуальні гідролази, вивчали їхні фізико-хімічні, хімічні, біологічні та ферментативні властивості.

Теоретичні дослідження відділу спочатку було спрямовано на вирішення завдань препаративної ензимології, на розроблення методів одержання високоочищених препаратів тваринних і мікробних гідролаз та їх комплексів, на вивчення їхньої гетерогенності. Подібні роботи, окрім безумовного теоретичного значення, створюють запас знань, які необхідні для виробництва й застосування ферментів.

Було розроблено й удосконалено методи кристалізації пепсину, трипсину, хімотрипсину (М. В. Колодзейська, 1966 р.), протеїнази *Streptomyces griseus* (А. Л. Лосева, 1966 р.), α -амілази *Aspergillus oryzae* (І. П. Галич, 1967 р.). Класичну схему кристалізації панкреатичних протеїназ за Нортропом було вдосконалено у 12 операціях. Розроблено методи одержання, очищування мікробних протеолітичних комплексів з метою виділення їх найпростішими прийомами. Так, згодом було виділено, очищено і досліджено протеолітичні (екзоклітинні) комплекси

Asp. flavus (Н. В. Лисенков, 1967 р.), *Asp. oryzae* (М. В. Колодзейська, 1969 р.), *Str. griseus* (А. Л. Лосева, 1970 р.). Окрім суто наукового інтересу до нових ферментів, вивчення їхньої взаємодії і властивостей, такі роботи є вкрай важливими для спрямованої селекції мікроорганізмів і правильної оцінки її результатів.

Особливо цікавим виявився препарат протеїнази із *Streptomyces griseus*, який отримав назву «проназа». Протеїназа, що продукується цим актиноміцетом, має надзвичайно широку специфічність і розщеплює майже всі типи пептидних зв'язків у білках (80–90%), специфічних до трипсину, хімотрипсину, папаїну, катепсину та ряду інших протеолітичних ферментів. О. С. Циперович і співробітники (1966 р.) запропонували дуже зручний і ефективний метод одержання протеїнази *Str. griseus* з культуральної рідини у процесі глибинного вирощування гриба. Метод одержання пронази ґрунтується на осадженні її з культуральної рідини спиртом — ізопропанолом. Одержана проназа — порошок сірого кольору, повністю розчинна у воді, відносно стійка до нагрівання, має високу питому активність.

Подальші дослідження показали, що протеолітичні системи з широкою субстратною специфічністю, подібні до пронази, може синтезувати не тільки *Str. griseus*, але й деякі інші мікроорганізми, наприклад *Asp. oryzae* і *Asp. flavus*. До їхнього складу входять протеїнази трипсинового і хімотрипсинового типів, амінопептидази, зокрема лейцинамінопептидаза, амінотрипептидази, карбоксипептидази та деякі інші дипептидази (М. В. Колодзейська, А. Л. Лосева, Н. В. Лисенков, В. Г. Авдєєв, 1967–1970 рр.).

На завершальних етапах протеолізу беруть участь дипептидази. На той час в СРСР дипептидази не досліджували в жодній лабораторії, в інших країнах їх досліджували мало. У світовій науковій літературі не було жодного огляду з дипептидаз. Коли під керівництвом О. С. Циперовича у відділі розпочали дослідження дипептидаз мікроорганізмів, то відразу було виявлено, що велика кількість цих ферментів міститься в екзоклітинних протеолітичних комплексах, які продукуються аспергілами і деякими актиноміцетами. Разом зі співробітниками Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного АН УРСР виявлено дипептидази (й інші пептидази) у комплексах протеїназ, які синтезуються бактеріями, у тому числі й тими, що їх селекціонували

у відділі промислових мікроорганізмів цього інституту (спільна робота В. Г. Авдєєва, І. Д. Колчинської, Є. І. Кваснікова, Н. В. Лисенкова, 1974 р.).

Під час дослідження властивостей мікробних α -амілаз встановлено гетерогенність тричі перекристалізованої α -амілази *Asp. oryzae*; виділено і досліджено препарат α -амілази *Asp. awamory*, очищеної від глюкоамілази; уперше виділено α -амілазу *Asp. flavus*, яку до того часу не було досліджено. Проведено детальне порівняльне вивчення амілаз різних штамів трьох вищезазначених аспергілів і виявлено в них відмінності у структурі та властивостях (І. П. Галич, Т. Ф. Кастрікіна, І. І. Перевозченко, 1969 — 1972 рр.).

Також досліджували C_1 - і C_2 -целюлази, C_X -екзо-, C_X -ендоглюканази і β -глюкозидазу комплексу целюлаз *Asp. awamory*. Для кожного із цих ферментів визначено рН-оптими, які виявилися розташованими в різних ділянках кислої зони. Зміна рН від 8 до 9 істотно гальмувала активність усіх п'яти ферментів. Застосування специфічних інгібіторів дало можливість встановити, що жоден із п'яти ферментів не належить до серинових, тіолових чи металоферментів. Детально вивчено стабільність та умови стабілізації ферментів комплексу целюлаз.

У 70-х роках минулого століття великий інтерес виник до іммобілізованих ферментів, які часто називали ферментами «другого покоління» (після розчинних) і справедливо вважали, що дослідження ферментів в іммобілізованому стані уможливує з'ясування їхніх властивостей та взаємодії у внутрішньоклітинному середовищі. Окрім того, саме іммобілізовані ферменти мають велику перспективу для використання їх у виробництві. У 1973 р. під керівництвом Олександра Соломоновича розпочалися дослідження властивостей (зокрема стабільності) іммобілізованого індивідуального ферменту — кристалічної мікробної α -амілази та ферментативного комплексу протеїназ *Str. griseus*. Іммобілізована амілаза мала високу активність, що пов'язано також з наявністю в ній атомів кальцію. У фіксованому протеолітичному комплексі виявлено групу пептидгідролаз з високою ферментативною активністю.

У відділі вивчали процеси гідролізу, що каталізуються пептидгідролазами та їх комплексами, у дослідках на колагені й желатині (колаген кісток і шкіри, різні желатини), а саме вплив на них трипсину, хімотрипсину та кристалічного комплексу

протеїназ *Str. griseus*. Виявилось, що останній здатен інтенсивно розщеплювати нативний колаген, розриваючи у 4–5 разів більше пептидних зв'язків, ніж трипсин і хімотрипсин, а денатурація білка різко прискорювала цей процес. Протеолітичні комплекси мікроорганізмів інтенсивніше розщеплюють желатин, зокрема 30–31% пептидних зв'язків, тимчасом як трипсин і хімотрипсин — усього 5–7%.

З моменту організації відділу, а також у попередній період зусилля співробітників були спрямовані на розв'язання не тільки теоретичних питань, але й завдань практичного плану, а саме народногосподарського використання ферментів, виробництва і застосування їх. Існував органічний зв'язок між фундаментальними дослідженнями гідролаз, вивченням їхніх властивостей та розробленням наукових основ їх застосування з безпосереднім створенням нових ферментних препаратів або нових технологічних процесів. Вирішуючи практичні завдання, співробітники відділу під керівництвом Олександра Соломоновича прагнули віднайти такі ферменти, які були необхідні для народного господарства. Роботи ці проводили на основі творчих контактів (у тому числі договорів про співпрацю) з іншими науководослідними інститутами, а також промисловими підприємствами. Вони завершилися низкою винаходів, розробленням і впровадженням практичних пропозицій у медицину, хімічну і легку промисловість, сільське господарство.

Так, у результаті досліджень в галузі препаративної ензимології, а також стабілізації і денатурації ферментних білків у відділі спеціально для застосування у медицині створено або розроблено нові способи виробництва таких ферментних препаратів: 1) пепсин медичний; 2) пепсин високоактивний для очищення (виробництва) лікувальних антитоксичних сироваток; 3) препарат «шлунковий сік»; 4) спосіб виробництва кристалічного трипсину; 5) препарат «хімотрипсин високоочищений»; 6) препарат «трипсин високоочищений»; 7) амілаза медична високоочищена із *Asp. oryzae*. Перші три препарати було впроваджено у промисловість, що дало значний економічний ефект. Спосіб виробництва кристалічного трипсину запропоновано для виробництва на заводі біохімічних препаратів в Олайні (Рига, Латвія). Останні три (5, 6, 7) препарати отримали дозвіл Фармакологічного комітету МОЗ СРСР на клінічні випробування, які успішно пройшли в різних медичних

установах Москви, Києва та інших міст. Слід зазначити, що, на відміну від Японії та інших розвинених країн, у СРСР на той час зовсім не було ферментних препаратів для потреб медицини, а інші ферменти випускали в недостатній кількості. А тим часом ферментні препарати є високоефективними лікарськими засобами. Так, кристалічний і високоочищений трипсин загоює рани, застосовується для лікування плевритів, запалення легень, у стоматології та урології, а медична амілаза лікує гастрити, холецистити, поліпшує травлення.

Найкращою сировиною для добування ферментів виявились мікроорганізми. Мікробні клітини виробляють надзвичайно широкий їх асортимент. Мікроби живляться різноманітними речовинами, пристосовуються до будь-яких умов існування і дуже інтенсивно розмножуються. В умовах промислового виробництва деякі з них можуть давати до 1000 «урожаїв» на рік. Швидке розмноження мікроорганізмів, крихітні розміри і чутливість до різноманітних впливів створюють чудові умови для керування процесом вирощування їх в умовах виробництва. Окрім того, ферментні технологічні процеси можна проводити без складної та дорогої апаратури. Тому О. С. Циперович використав саме мікроорганізми з метою одержання ферментних препаратів для промисловості та сільського господарства.

Так, дослідження процесів гідролізу желатину протеїназою *Str. griseus*, зокрема глибини його гідролізу, дозволили розробити нову технологію регенерації срібла і «основи» зі світлочутливих матеріалів. Вона базується на тому, що за допомогою желатину солі срібла, чутливі до світла, приклеюються до основи кіноплівки та фотопаперу. Ця проблема є вкрай важливою. Срібло, завдяки його унікальним фізичним властивостям, широко застосовують у найбільш перспективних галузях техніки — електроніці, в обладнанні обчислювальних машин, прецизійних станків, у різних реле, в автоматичній, авіації тощо. Підраховано, що за теперішніх темпів видобутку срібла його запасів на планеті Земля залишилось на 8–10 років, а замінити його іншими елементами поки що неможливо. У зв'язку з цим особливої ваги набула необхідність регенерації срібла для зниження його безповоротних втрат. Найефективнішим способом регенерації срібла із кінофотоплівок, фотоплівок і фотопаперу є ферментативний, при цьому гідролізується желатиновий шар, а метал

і «основа» (наприклад, тріацетатцелюлозна плівка) вивільнюються.

Із цією метою у відділі було розроблено новий ферментний препарат — «протеназа-1», який містив комплекс пептидгідролаз. Цей препарат розщеплює желатино-білкову суміш на плівках і вивільнює солі срібла. Він діє набагато ефективніше хімічних речовин, використовуваних для очищення плівок. Застосування «протенази-1» уможливило кардинально нову технологію регенерації срібла кінофотоплівок і дозволило: а) об'єднати процеси змиву фотоемульсії, змиву «прошарку» і осадження срібла в одному реакторі; б) організувати замкнений цикл процесу регенерації таким чином, що розчин ферменту, зберігаючи активність значний проміжок часу, повертався для повторного використання, унаслідок чого були відсутні стічні води; в) автоматизувати всі основні етапи регенерації та контроль за ними; г) усунути потребу у кислотостійкому обладнанні, різних хімікатах, нейтралізації і очищенні стічних вод, знизити витрати пари і води. Україв важливим є той факт, що ферментна регенерація дозволяє виключити спалювання плівок і фотопаперу, що вже само по собі дає великий економічний ефект. У нашій країні були й дотепер існують десятки тисяч установ, в яких має місце втрата срібла, а також плівок і фотопаперу. О. С. Циперович, А. І. Златопольський та І. Ф. Мішунін у 1969 р. отримали авторське свідоцтво СРСР з Державного реєстру винаходів за «Способ регенерации серебра из фотопленок и фотобумаги».

Проведені у відділі під керівництвом і за безпосередньою участю О. С. Циперовича дослідження властивостей мікробних комплексів пептидгідролаз набули практичного застосування в сільському господарстві, зокрема у тваринництві. Основні наслідки цих досліджень детально викладено у роботі О. С. Циперовича «Протеолитические ферменты в животноводстве», яку опубліковано в журналі «Вісник АН УРСР», № 4, 1972 р. Було запропоновано використовувати препарати, які містять мікробні комплекси протеолітичних ферментів та найінтенсивніше розщеплюють білки, для вирішення деяких основних завдань проблеми білка у тваринництві, зокрема для підвищення коефіцієнта використання білків під час вирощування передусім молодняка (свиней, курей), а також для відгодівлі дорослих тварин з метою продукування ними такої білкової продукції, як молоко, вовна тощо.

Першим із розроблених у відділі подібних препаратів був «протезим», який містив потужну протеолітичну систему *Str. griseus*, а також певну кількість стрептоміцину і міцелію актиноміцету, тобто фактично був ферментно-антибіотичним препаратом. О. С. Циперович і Л. Г. Кондратьєва отримали авторське свідоцтво СРСР з Державного реєстру винаходів за «Способ получения препарата для выращивания и откорма молодняка животных» (1971 р.). Застосування цього препарату у Полтавському науководослідному інституті свинарства під час вирощування поросят-сисунців забезпечило значний приріст маси (12–19%), зниження шлунково-кишкових розладів і падежу тварин. Потенційний економічний ефект цієї роботи мав становити понад 50 млн. крб. на рік тільки по Україні. Препарат було використано також і в птахівництві та у вирощуванні молодняка великої рогатої худоби. Отже, дослідження під керівництвом О. С. Циперовича мікробних протеолітичних комплексів для гідролізу білків, у тому числі й кормових, дозволило підвищити процент використання кормових білків під час вирощування передусім молодняка (свиней, курей), а також відгодівлі дорослих тварин. Ефективним у цьому сенсі виявився ферментно-антибіотичний препарат «протезим», який дав позитивні результати у відгодівлі не тільки поросят-сисунців, але й бройлерів.

Для тваринництва запропоновано ще один препарат — «протеназа-1», досліджений у співпраці з Інститутом ботаніки ім. І. Д. Холодного АН УРСР. Цей препарат з комплексом пептидгідролаз виявляв ефективність щодо гідролізу клітин хлорели, внаслідок чого з них вивільнювались цінні внутрішньоклітинні компоненти, використовувані як корм для тварин. За розроблення способу ферментного гідролізу біомаси зелених водоростей О. С. Циперович, А. Ф. Бернштейн, Н. В. Костлан, Е. С. Несторова у 1972 р. отримали авторське свідоцтво СРСР на винахід.

Більшість винаходів і способів виробництва ферментних препаратів О. С. Циперовича було широко впроваджено в народне господарство й дало економічний ефект, який обчислювався мільйонами карбованців. Можна з упевненістю стверджувати, що всі наукові розробки Олександра Соломоновича й дотепер мають величезні потенційні можливості для створення промисловості ферментів (ензимоіндустрії) в Україні, а саме: виробництва медичних препаратів,

препаратів для сільського господарства, харчової, хімічної та легкої промисловості.

Разом із групою дослідників О. С. Циперович запропонував застосовувати мікробні протеїнази у процесі холодного електрокопчення та пряного засолювання риби. Використання ферментного препарату дозволило скоротити цикл холодного копчення із 40–48 год до 1,5–2 год, а час пряного засолювання — у 3–5 разів зі значним поліпшенням якості продуктів (1968 р.).

Олександр Соломонович опублікував 187 наукових робіт; він є автором 10 винаходів. Ним було запропоновано дві прості конструкції автоматичного колектора фракцій для колонкової хроматографії, а також сифондозатори до них — прилади карусельного типу (1963 р.).

Широко відомі його монографії: «Ферменты в промышленности» (1962 р.), «Ферменты в народном хозяйстве» (1965 р.), «Ферменты. Основы химии и технологии» (1971 р.). Останню перекладено польською мовою і видано у Польщі (1974 р.). Цікавою є його оглядова стаття «Исследования в области гидролитических ферментов» («Укр. біохім. журн.», 1975 р.).

Олександр Соломонович був талановитим популяризатором як своїх наукових досягнень, так і науки загалом. Він виступав перед різними категоріями слухачів у багатьох куточках колишнього Радянського Союзу з лекціями про ферменти, про роль біологічних катализаторів у розвитку технічного прогресу тощо. Його роботи «Природные катализаторы» (1960 р.), «Сучасне і майбутнє ферментів» (1962 р.), «Ферменты и завтрашний день» (1963 р.) та інші опубліковано у престижному науково-популярному виданні «Наука и жизнь», а статтю «Индустрия ферментов» — у газеті «Правда Украины» (1961 р.). Монографія «Биология и технический прогресс. Настоящее и будущее» (1972 р.) у співавторстві з І. П. Галич отримала диплом на Всесоюзному конкурсі науково-популярної літератури у 1973 р.

Олександр Соломонович дуже вміло поєднував роботу талановитого науковця-експериментатора, організатора, популяризатора науки та педагога. Упродовж багатьох років він читав підготовлений ним спецкурс із ферментів на кафедрі біохімії біологічного факультету Київського державного (зараз національний) університету імені Тараса Шевченка.

О. С. Циперович багато виступав з доповідями на біохімічних з'їздах, всесоюзних і республіканських наукових конфе-

ренціях, сесіях біологічного відділення Академії наук УРСР, конференціях Інституту біохімії АН УРСР. Він був членом декількох наукових рад, у тому числі наукової ради з проблеми ферментів при Держкомітеті Ради Міністрів СРСР з науки і техніки, Ради головного управління мікробіологічної промисловості Ради Міністрів СРСР, членом ученої ради Інституту біохімії та редакційної колегії «Українського біохімічного журналу».

Олександр Соломонович був прекрасним, турботливим науковим керівником, який міг не тільки поставити перед співробітником перспективне завдання, але й допомагав виконавцям повірити у свої сили та у його вирішення. Вийшовши зі школи академіка В. О. Беліцера, він створив дружній творчий колектив, який став школою українських ензимологів. Усі співробітники, які прийшли до нього у відділ після закінчення вузу, відбулись як справжні науковці й у подальшому працювали та продовжують працювати в галузі ензимології у різних наукових, навчальних або інших установах України. Атмосфера для наукового зростання у відділі була найсприятливішою, його девіз — «ні дня без експерименту». Олександр Соломонович сам був дуже організованою, пунктуальною людиною і вимагав від співробітників не лише дотримуватись розпорядку робочого дня, але й звітувати кожних два тижні за проведену наукову роботу. Він готував односторонні, які б могли продовжити розпочату ним справу, любив і цінував своїх співробітників та студентів.

За науковою тематикою відділу під керівництвом О. С. Циперовича підготовлено 13 кандидатів наук: А. Л. Лосєва, Т. А. Галкіна, М. В. Колодзейська, І. П. Галич, М. В. Лисенков, І. І. Перевозченко, Л. О. Коноплич, І. Ф. Мішунін, Т. М. Сургова, Г. Ф. Карпенко, Г. С. Пилявська, Л. О. Колесник, С. В. Вербиленко. Троє останніх захищали кандидатські дисертації вже після раптової смерті О. С. Циперовича. Як продовження його думок та ідей вийшли у світ також монографії його учнів: М. В. Колодзейської, Г. С. Пилявської «Пептидази» (1982 р.); І. П. Галич «Амилазы микроорганизмов» (1987 р.); І. Ф. Мішуніна, М. І. Шевченко «Этюды биотехнологии» (1989 р.). Мрією О. С. Циперовича було створення самостійного інституту з вивчення ферментів та експериментального підприємства з виробництва ферментних препаратів в Україні. Він підготував проект такого виробництва.

З пропозицією створити спеціальний інститут, роботу якого було б спрямовано на вивчення властивостей ферментів і розроблення технологічних процесів їх використання, Олександр Соломонович звернувся до президента Академії наук Української РСР академіка Б. Є. Патона у грудні 1970 р. Він запропонував декілька назв інституту: «Інститут хімії та технології ферментів», «Інститут біохімії та технології ферментів», «Інститут теоретичної та прикладної ензимології» або просто «Інститут ферментів».

Організація інституту необхідна, за аргументами О. С. Циперовича, з таких причин:

1. Проблема ферментів виросла в одне з найбільших стратегічних завдань науки і техніки такого масштабу, як, наприклад, проблема атомної енергії. Ферментні препарати використовуються в найважливіших галузях людської діяльності — у харчовій, легкій, хімічній промисловості, сільському господарстві, медицині й навіть у комунальному господарстві. Майбутнє ферментів значно більше за їхнє сучасне.

2. У Радянському Союзі немає жодного інституту, який би займався вивченням тільки ферментів. Роботи ведуться у багатьох організаціях, різних за профілем і спрямуванням наукових досліджень.

3. Впровадження завершених робіт із ферментів часто дає значний економічний ефект. Використання таких робіт може не тільки забезпечити коштами новий інститут, але й принесе державі значний прибуток.

4. СРСР істотно відстає від ряду зарубіжних країн у галузі вивчення та використання ферментативного каталізу.

5. Необхідно значно розширити підготовку кадрів у даній галузі, передусім учених (теоретиків і технологів).

6. Україна має велику можливість використання ферментів і велику потребу в них, оскільки є країною з розвинутою промисловістю і багатогалузевим сільським господарством.

7. Інститут ферментів у системі Академії наук УРСР міг би координувати всі роботи з вивчення та використання ферментів в Україні, готувати необхідні матеріали для керівних організацій та уряду.

О. С. Циперович вважав, що інститут має бути «однопроблемним», тобто мати єдину мету, один основний напрям; дуже важливо, щоб була єдність теоретичних і практичних завдань, їх органічний зв'язок. Він запропонував структуру інституту, яка включала б такі основні відділи: 1) препаративної хімії; 2) хімічної структури ферментів; 3) денатурації та стабілізації ферментних

білків; 4) протеолітичних ферментів; 5) глюкозилаз (може включати декілька лабораторій або груп); 6) механізмів ферментативного гідролізу; 7) ферментативного гідролізу білків і пептидів; 8) ферментативного гідролізу полісахаридів; 9) технологій виробництва ферментних препаратів; 10) основ використання ферментів (з групою економічних досліджень); 11) сільськогосподарської ензимології; 12) промислової ензимології. Окрім основних відділів він вважав за необхідне мати допоміжний мікробіологічний відділ та експериментальне виробництво (пілотний завод) ферментних препаратів.

Запропонована Олександром Соломоновичем структура інституту така, що він у змозі довести будь-яку з робіт до повного біотехнологічного завершення — від початку теоретичних досліджень до створення спочатку лабораторного, а потім і технологічного регламенту, проведення напіввиробничих робіт і, врешті-решт, упровадження, тобто передання підготовленої технології виробництву для одержання цільового продукту. При цьому полегшується можливість комплексного (колективного) вирішення завдань силами різних відділів інституту, можливість їхньої узгодженої роботи.

О. С. Циперович запропонував наукові та практичні напрями кожного відділу, виходячи із загальних завдань інституту, приблизно на 7–8 років. Окрім того він визначив розміри інституту, вартість і строки зведення будівлі. Найкращим варіантом є створення спочатку сучасної експериментальної бази інституту і спеціального приміщення для нього у Феофанії поряд з Інститутом мікробіології і вірусології та Інститутом молекулярної біології та генетики АН УРСР.

У листі до президента Академії наук УРСР акад. Б. Є. Патона О. С. Циперович особливо наголосив, «что важнейшим организационным моментом является наиболее быстрое создание экспериментального производства ферментов (теперь пилотного завода). Именно оно позволит в кратчайший срок расширить и выполнить работы, имеющие народнохозяйственное значение, которые смогут дать, в частности, значительный экономический эффект». А такі технологічні розробки у нього на той час були у значній кількості.

Плани і пропозиції О. С. Циперовича не було втілено у життя, а його фізичні сили було вичерпано постійною боротьбою за впровадження і практичне використання вкрай важливих наукових розробок.

Видатний авіаконструктор О. К. Антонов сказав: «Есть на свете три прекрасные сестры: вера в свои силы, надежда на победу и любовь к жизни. . . С ними я не хотел бы расстаться до того дня, когда перестанет существовать мое собственное «я». Такою людиною був і Олександр Соломонович.

Пішов із життя О. С. Циперович раптово 20 грудня 1976 р. у розквіті сил, наукових планів і задумів. Поховано його на Байковому цвинтарі м. Києва.

Олександр Соломонович назавжди залишиться в серцях його колег і вдячних учнів як відомий вчений-ензимолог, безмежно відданий науці, великий ентузіаст, чий науковий праць є найвагомим внеском у розвиток теоретичної ензимології та створення індустрії ферментів в Україні.

О. С. Циперович був людиною сильного розуму, широкої ерудиції, надзвичайного таланту, абсолютної чесності й доброти. Віддаючи себе цілком науці, він був справжнім професіоналом і високо цінував професіоналізм інших. Працювати з Олександром Соломоновичем було великим щастям. Він любив класичну музику, літературу, регулярно відвідував оперний театр та концерти у Київській філармонії і водночас, як кожен одесит, дуже любив Леоніда Утьосова та Клавдію Шульженко. У нього було велике почуття гумору, він постійно цитував І. Ільфа та Є. Петрова, любив пожартувати та посміятися.

Олександр Соломонович був аристократом духу, справжнім інтелігентом у найвищому розумінні цього слова і таким залишиться назавжди у пам'яті людей, яким пощастило з ним спілкуватись.

Кожна творча людина залишає учням у спадок свій талант, знання, ідеї, добро. Сомерсет Моєм сказав: «Красота жизни заключается всего-навсего в том, чтобы каждый поступал соответственно со своей природой и со своим делом», що й підтвердив своїм життям О. С. Циперович.

*У статті використано матеріали,
опубліковані в Укр. біохім. журн.,
2007, т. 79, №5.*