

И.И. Осовская, С.А. Горбачев

**ПОЛИМЕРЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ И
БИОИНЖЕНЕРИИ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**Санкт-Петербург
2019**

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ПРОМЫШЛЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ДИЗАЙНА»**

ВЫСШАЯ ШКОЛА ТЕХНОЛОГИИ И ЭНЕРГЕТИКИ

И.И. Осовская, С.А. Горбачев

**Полимеры в биотехнологии и
биоинженерии**

Учебное пособие

**Санкт-Петербург
2019**

УДК 678.07
ББК О 35.
О754

Осовская И.И., Горбачев С.А. Полимеры в биотехнологии и биоинженерии / ВШТЭ СПбГУПТД. СПб., 2019.- 70 с.

Учебное пособие содержит теоретический материал об основных разделах биотехнологии и биоинженерии. Сегодня биотехнология и биоинженерия создают возможность получения разнообразных веществ и соединений из сравнительно дешевых, доступных и возобновляемых материалов. Авторами ставилась задача дать простое, но не упрощенное изложение основ теории и практики биотехнологии и биоинженерных процессов.

Учебное пособие знакомит студентов, аспирантов с основными принципами биоинжиниринга, что позволит в дальнейшем перейти к углубленному изучению специальной литературы. Пособие рекомендовано в качестве учебного материала для бакалавров и магистров, обучающихся по направлению «Химическая технология», для студентов других полимерно-технологических специальностей.

Рецензенты: докт. физ.-мат. наук профессор кафедры физики Лейман В.И.; зав. кафедрой материаловедения и технологии машиностроения, канд. хим. наук. Евдокимов А.Н.

Подготовлено кафедрой физической и коллоидной химии ВШТЭ СПбГУПТД. (протокол № 2 от 07.10.2019)

Рекомендовано методической комиссией Института технологии ВШТЭ СПбГУПТД. (протокол № 2 от 15.10.2019)

Рекомендовано к изданию ред.- изд. советом в качестве учебного пособия
Редактор Л. Я. Титова Темплан 2019, поз.127

Подп. к печати 09.12.19г. Формат 60x84/16. Бумага тип №1. Печать офсетная. Печ.л. 4.25; уч.- изд. л. 4.25 Тираж 30 экз. Изд. №127 Заказ

Ризограф Высшей школы технологии и энергетики СПбГУПТД,
198095, СПб., ул. Ивана Черных,4.

© Высшая школа технологии и энергетики
Санкт-Петербургского государственного
университета промышленных технологий
и дизайна, 2019

© Осовская И.И., Горбачев С.А., 2019

Оглавление

Предисловие.....	5
Введение.....	7
Список используемых терминов	9
1. Основы биоинженеринга.....	12
1.1. Генная инженерия.....	16
1.2. Клеточная инженерия.....	19
1.3. Тканевая инженерия	22
1.4. Ферменты в генетической инженерии	23
1.5. Биоинженерия и медицина	26
2. Полимеры в бионженерных системах	29
2.1. Физиологически активные полимеры	29
2.2. Применение полимеров в различных биоаналитических устройствах	33
2.3. Полимеры в биокаталитических процессах.....	35
2.4. Полимеры в разделительных процессах	38
2.5. Полимеры для создания биodeградируемых систем общего назначения.....	41
2.6. Полимерные имплантаты.....	42
2.7. Неимплантационные медицинские полимерные устройства и изделия	44
3. Биоинжиниринг в промышленной биотехнологии	47
3.1. Биоинжиниринг и растениеводство.....	47
3.2. Биоинжиниринг и животноводство	52
3.3. Биоинжиниринг в энергетике.....	54

3.4. Биоинженерия и пищевая промышленность	56
3.5. Биогеоинженерия.....	58
Послесловие	59
Библиографический список.....	60
ПРИЛОЖЕНИЯ,.....	63
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	63
Достоинства и недостатки использования синтетических полимеров в медицине, растениеводстве и животноводстве	63
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Вопросы для самопроверки знаний обучающихся.	66

Предисловие

Лечить болезни с помощью различных химических соединений люди пытались во все периоды развития цивилизации, чаще использовали смеси неизвестного состава. Успехи органической химии и химии полимеров позволили широко внедрить в медицинскую практику индивидуальные синтетические и природные препараты известной структуры. Сегодня технология полимеров, включая бионанотехнологию - область науки на стыке биологии и нанотехнологии, охватывающая широкий круг технологических подходов, включая применение нанотехнологических устройств и наноматериалов в биотехнологии; использование биологических молекул для нанотехнологических целей; создание биотехнологических продуктов, свойства которых определяются размерными характеристиками (для объектов, размер которых лежит в диапазоне 1–100 нм). Использование биотехнологических подходов, в основе которых лежит принцип контролируемой самоорганизации наноструктур создает возможность получения разнообразных веществ и соединений из сравнительно дешевых, доступных и возобновляемых материалов. Как правило, каждый материал имеет специфические области применения.

Физиологически-активные полимеры являются самостоятельным и важным разделом химии высокомолекулярных соединений (ВМС). Принципы биохимии, молекулярной и клеточной биологии, используемые в мировой практике, не только формируют новое качество биотехнологических процессов, но и обеспечивают приоритетное развитие современной биологии, фармацевтики и медицины.

Сегодня высокомолекулярные соединения используют в медицине как конструкционные материалы – это искусственные органы и ткани, коллагенные (белковые) мембраны и т.д. Широко стали использовать ВМС и в фармацевтической промышленности в качестве основных и вспомогательных веществ.

Применение инженерных принципов, знаний биологии, молекулярной биологии, основной целью которой является изучение структуры и воспроизведения генов, а также синтеза РНК и белков на основе, закодированной в них информации. Использование ферментативной активности жизнеспособных клеток микроорганизмов, результатом чего является некоторое изменение молекулярной структуры трансформируемого субстрата, составляют основу биологической инженерии.

Биоинженерия и биомедицинская инженерия взаимно дополняют друг друга, т.е. могут существовать небιологические товары для медицинских нужд одновременно с биологическими товарами для немедицинских нужд (промышленная биотехнология). Прогрессивные методы биотехнологии, такие как получение рекомбинантной ДНК, т. е. ДНК содержащую новую комбинацию последовательностей (или генов), которой прежде в природе не было; трансгенных растений и животных; культивирование клеток и тканей, клонирование, обеспечение сверхпродуктивности объектов основаны на достижениях генной и клеточной инженерии.

Введение

В последнее время появилась острая потребность в разработке инновационных технологий в медицине, биотехнологии, микробиологии, в генной, клеточной и тканевой инженерии, в технологии создания материалов, предназначенных для использования в медико-биологических целях. Сфера деятельности биоинженерии простирается от создания искусственных органов для компенсации пониженных либо утраченных физиологических функций (биомедицинская инженерия) до разработки генетически модифицированных организмов (генетическая инженерия), а также молекулярного конструирования соединений с заданными свойствами. Биоинженерия заинтересована в применении биологии в инженерных немедицинских инновациях.

Можно отметить ряд основных направлений использования полимеров в медико-биологических целях: получение материалов для биологически активных систем; создание материалов для высокоэффективных биокатализаторов; материалов для биосинтеза; полимерных материалов, самопроизвольно разрушающихся в результате естественных микробиологических и химических процессов. Препараты и изделия медико-биологического назначения применяются в косметологии, используются в качестве сорбционных систем для очистки различных веществ, в том числе биологических жидкостей; в качестве носителей в генной инженерии. На основе изделий медико-биологического назначения создаются фармацевтические лекарственные препараты, осуществляется направленный транспорт лекарственных веществ (англ. drug delivery) в заданную область организма, органа или клетки и др. Областями применения методов промышленной инженерии являются: химическая промышленность, тяжелая и легкая промышленности, животноводство, растениеводство, энергетика - преобразование биомассы и бытовых отходов при помощи микроорганизмов с целью получения тепловой энергии и биотоплива; добыча полезных ископаемых.

Несмотря на большие успехи науки и техники ещё много нерешенных проблем в области медико-биологического инженеринга. Отчасти это связано с недостаточным количеством подготовленных специалистов в этой области.

Список используемых терминов

1. Антимикробный агент— это любой лекарственный препарат, созданный для уничтожения бактерий и воспрепятствования их роста. Некоторые агенты слишком токсичны для терапевтических целей, и не существует агента, который является эффективным средством борьбы с любыми бактериями.

2. Биосенсор (англ. biosensor) —структуры, указывающие на присутствие определенных молекул или биологических структур в исследуемых пробах.

3. Биосовместимость (англ. biocompatibility) — способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта.

4. Биоконверсия – это преобразование биомассы и бытовых отходов при помощи микроорганизмов с целью получения тепловой энергии и биотоплива.

5. Биомасса — это растительный или животный материал, который используется для выработки энергии или тепла.

6. Биоремедиация — комплекс методов очистки вод, грунтов и атмосферы с использованием метаболического потенциала биологических объектов — растений, грибов, насекомых, червей и других организмов.

7. Биоразлагаемые полимеры, биodeградируемые полимеры (англ. англ. biodegradable polymers) — полимерные материалы, самопроизвольно разрушающиеся в результате естественных микробиологических и химических процессов.

8. Гель (англ. gel) — (от лат. gelo - застываю или gelatus - замороженный, неподвижный): 1) в коллоидной химии — дисперсная система с жидкой средой, в которой частицы дисперсной фазы образуют пространственную структурную сетку; 2) в химии полимеров — неплавкий и нерастворимый продукт поликонденсации или полимеризации.

9. Гемосовместимость - свойство материала не вызывать изменений функций крови, трансформации ее компонентов, образование тромба является исключительно важным для создания изделий, функционирующих в условиях контакта с кровью - эндопротезов сосудов, клапанов сердца и целого сердца, систем вспомогательного кровообращения.

10. Гибридные материалы (англ. hybrid materials) — материалы, полученные за счет взаимодействия химически различных составляющих (компонентов), чаще всего органических и неорганических, формирующих определенную (кристаллическую, пространственную) структуру, отличающуюся от структур исходных реагентов, но часто наследующую определенные мотивы и функции исходных структур.

11. Диализ (dialysis - разложение, отделение) — процесс разделения молекул по размеру на основе их различной способности к диффузии через полупроницаемую мембрану; используется для очистки высокомолекулярных веществ от низкомолекулярных примесей (напр., белков от солей), для удаления из крови токсичных веществ и др.

12. Иммобилизация или фиксация (англ. immobilization) — обозначает перенос вещества из гомогенной подвижной фазы на поверхность твердой фазы-носителя и его закрепление за счет специфических взаимодействий. Носители (подложки, матрицы) различаются по химической природе (металлы, оксиды, сильносшитые органические полимеры), по морфологии (пористые, планарные, высокодисперсные), по структуре (кристаллические, аморфные) и т. д.

13. Кластер (англ. cluster) — (от англ. cluster — рой, скопление) — компактная обособленная группа связанных друг с другом атомов, молекул или ионов, которая обладает свойствами, в той или иной степени отличными от свойств составляющих ее элементов.

14. Композит иначе композиционный материал (англ. composite) — материал, состоящий из двух или более фаз с четкой межфазной границей.

15. Культивирование микроорганизмов — это процесс искусственного создания условий для их роста и размножения *in vitro*, взаимосвязанных, но не обязательно сопряженных процесса.

16. Молекулярная биология (англ. molecular biology) — наука о структуре и функционировании живых форм на молекулярном уровне. Основной целью молекулярной биологии является изучение структуры и воспроизведения генов, а также синтеза РНК и белков на основе закодированной в них информации. Молекулярная биология изучает также структуру, взаимодействие и физиологические функции РНК и белков.

17. Микробиологическая трансформация — использование ферментативной активности жизнеспособных клеток микроорганизмов, результатом чего является некоторое изменение молекулярной структуры трансформируемого субстрата.

18. Нанобиоэлектроника (англ. biomolecular electronics или molecular electronics) — область науки, лежащая на стыке электроники и нанотехнологий, в которой биомолекулы и реализованные в них принципы обработки информации и передачи энергии используются для создания элементов электронных устройств.

19. Подложка (англ. substrate или wafer) — образец со специально подготовленной поверхностью для наращивания на ней пленок и наноструктур или проведения исследований поверхностных процессов (адсорбции, десорбции, кластерообразования, поверхностной диффузии и т.д.).

20. Супрамолекулярные гели иначе молекулярные гели (англ. supramolecular gels) — гели, образованные из низкомолекулярных гелеобразующих (желирующих) агентов.

21. Умные материалы иначе "интеллектуальные" материалы (англ. smart materials) — класс различных по химическому составу и агрегатному состоянию материалов, которые объединяет проявление одной или нескольких физических (оптических, магнитных, электрических, механических) или физико-химических (реологических и др.) характеристик, значительно (обратимо или необратимо) изменяющихся под влиянием внешних воздействий: давления, температуры, влажности, рН среды, электрического или магнитного поля и др.

22. Ферменты — белки, являющиеся биологическими катализаторами. Ферменты присутствуют во всех живых клетках и способствуют превращению одних веществ (субстратов) в другие (продукты).

23. Хемосорбция- химическая адсорбция (англ. chemisorption) — адсорбция, при которой между адсорбентом и адсорбатом происходит образование химической связи.

24. Штамм (от нем. Stamm, буквально — «ствол», «род») — чистая культура вирусов, бактерий, других микроорганизмов или культура клеток, изолированная в определённое время и в определённом месте.

I. Основы биоинженеринга

Биоинженерия (англ. bioengineering) — направление науки и техники, развивающее применение инженерных принципов в биологии и медицине. Фундаментом современного биоинженеринга являются молекулярная биология, микробиология, генетика, биохимия, биофизика, технология, приборостроение. За последние 40-50 лет произошло скачкообразное развитие этих наук, что привело к форменной революции в производстве медицинских биопрепаратов, созданию трансгенных растений и животных с заданными уникальными свойствами. Подобные исследования являются приоритетными направлениями научно-технического прогресса и в XXI веке займут ведущее место среди всех наук. Наука формировалась и эволюционировала по мере формирования и развития человеческого общества. Ее возникновение, становление и развитие условно можно подразделить на 4 периода.

I. Эмпирический (греч. «эмперикос» – опытный), или доисторический, период – самый длительный, охватывающий примерно 8000 лет, из которых более 6000 лет до нашей эры и около 2000 лет нашей эры. Древние народы того времени интуитивно использовали приемы и способы изготовления хлеба, пива, уксуса, получение кисломолочных продуктов, квашение капусты, силосование, которые теперь мы относим к разряду биотехнологических.

II. Этиологический (греч. «аитиа» – причина) период в развитии биотехнологии охватывает вторую половину XIX века и первую треть XX века (1856-1933 гг.). Он связан с выдающимися исследованиями великого французского ученого Луи Пастера (1822-1895) – основоположника научной микробиологии. Пастер установил микробную природу брожений, доказал возможность жизни в бескислородных условиях, экспериментально опроверг существовавшее тогда представление о самопроизвольном зарождении живых существ, создал научные основы

вакцинопрофилактики и вакцинотерапии; предложил метод пастеризации как способ стерилизации. В этот же период занимались наукой его выдающиеся ученики, сотрудники и коллеги: Э. Дюкло, Э. Ру, И.И. Мечников, Р. Кох, Д. Листер, Ш. Китазато, Д.И. Ивановский и др.

В биоинженеринге очень важным этапом является приготовление питательных сред для культивирования микроорганизмов и культур клеток. Уже в 1859 г. Л. Пастер приготовил жидкую питательную среду, Р. Коху в 1876 г. удалось вырастить бациллы сибирской язвы в капле водянистой влаги, извлеченной из глаза погибшей коровы. В 80-е гг. XIX столетия Р. Кох предложил метод культивирования бактерий на стерильных ломтиках картофеля, а позднее – на агаризованных питательных средах. И как следствие этого, удалось доказать индивидуальность микроорганизмов и получить их в чистых культурах. Более того, каждый вид мог быть размножен на питательных средах и использован в целях воспроизведения соответствующих процессов (бродильных, окислительных и др.); например, маслянокислые бактерии и вызываемое ими маслянокислое брожение, лактобактерии и молочнокислое брожение, дрожжи-сахаромицеты и спиртовое брожение, уксуснокислые бактерии и окисление этанола до уксусной кислоты и т.д. В этот период было начато изготовление прессованных пищевых дрожжей, а также продуктов обмена бактерий (метаболизма) – ацетона, бутанола, лимонной и молочной кислот. Во Франции приступили к созданию биоустановок для микробиологической очистки сточных вод. Были решены основные задачи по конструированию, созданию и внедрению в практику необходимого оборудования, в том числе главного из них – биореактора (ферментера, аппарата культиватора). Это оборудование используют и в настоящее время.

III. Биотехнологический период (1933-1972 гг.). В 1933 г. А. Клюйвер и А.Х. Перкин опубликовали работу «Методы изучения обмена веществ у плесневых грибов», в которой изложили основные технические приемы, а также подходы к оценке получаемых результатов при

глубинном культивировании грибов. Началось внедрение в биотехнологию крупномасштабного герметизированного оборудования, обеспечивающего проведение процессов в стерильных условиях. Особенно мощный толчок в развитии промышленного биотехнологического оборудования был отмечен в период становления и развития производства антибиотиков (время Второй мировой войны 1939-1945 гг., когда возникла острая необходимость в противомикробных препаратах для лечения больных с инфицированными ранами). Все прогрессивное в области биотехнологических и технических дисциплин, достигнутое к тому времени, нашло свое отражение в биотехнологии. 1937 г. – Кребс открыл цикл трикарбоновых кислот. 1953 г. – Ф. Крик и Дж. Уотсон расшифровали структуру ДНК.

IV. Период биоинженеринга – геннотехнический (греч. «гинесис» – происхождение, возникновение, рождение) – начался с 1972 г. В этом году в США П. Берг создал первую рекомбинантную молекулу ДНК, тем самым показав возможность направленных манипуляций с генетическим материалом бактерий. Естественно, что без фундаментальной работы Ф. Крика и Дж. Уотсона (1953 г.) по установлению структуры ДНК, расшифровки генетического кода (М. Ниренберг, С. Очао, Г. Корана, 1962-1966 гг.) было невозможно достигнуть современных результатов в области биотехнологии. Выяснение механизмов функционирования и репликации ДНК, выделение и изучение специфических ферментов привело к формированию строго научного подхода к разработке биотехнических процессов на основе генно-инженерных манипуляций. Наиболее важные достижения биотехнологии в IV периоде:

1. Разработка интенсивных процессов (вместо экстенсивных) на основе направленных, фундаментальных исследований (с суперпродуцентами антибиотиков, ферментов, аминокислот, витаминов).
2. Создание различных продуктов, необходимых человеку на основе генно-инженерных технологий.

3. Создание необычных организмов, ранее не существовавших в природе: клубеньковых растений, несущих ген азотбактерий, которые отвечают за способность фиксировать молекулярный азот из воздуха, в результате чего отпадает необходимость удобрять почву азотсодержащими удобрениями; светящихся растений; получение химер – овцекозы в США, индоутки – в России; гибрида картофеля и томата, клонирование животных.

4. Разработка и внедрение в практику специальной аппаратуры, биоинженеринговых схем.

5. Автоматизация и компьютеризация биотехнологических оптимальных производственных процессов при максимальном использовании дешевого сырья и минимальном потреблении энергии.

6. Внедрение биоинженеринга в воспроизводство животных – трансплантация эмбрионов от донора реципиентам – позволяет получить от коров более 100 телят и ускоряет в 2-3 раза селекционный процесс. В целом же применение биотехнологии в народном хозяйстве очень разнообразно.

1.1. Генная инженерия

В середине прошлого столетия в биологию пришли методы точных наук: химии, физики, математики; стало возможным исследовать жизнь на молекулярном уровне. Самым важным открытием является установление того, что материальным носителем генетической информации в клетке является ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Благодаря достижениям генетической инженерии и биотехнологии стали успешно решаться вопросы производства продуктов питания за счет создания высокопродуктивных трансгенных штаммов, сортов растений и пород сельскохозяйственных животных, начато успешное лечение наследственных заболеваний на генном уровне, а также конструктивно разрабатываются вопросы управления генофондами популяций наиболее ценных животных и растений.

Что же такое генетическая инженерия? Когда и как она возникла и что из себя представляет? Генетическая инженерия – это конструирование искусственным путем функционально активных генетических структур и наследственно измененных организмов. Генная инженерия является составной частью инженерной биологии. Название генная инженерия происходит от английского *gene engineering* или *genetic engineering* - совокупность приемов, методов и технологий выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы. Другими словами, сущность генетической инженерии состоит в целенаправленном конструировании особых гибридных молекул вне организма (как принято говорить *in vitro*, "в пробирке") с последующим их введением в живой организм. При этом гибридные молекулы (рекомбинантные ДНК) становятся составной частью генетического аппарата данного организма. В результате наследственная программа организма изменяется, ему сообщаются новые генетические, а следовательно, биохимические и физиологические свойства. Таким

образом, цель генетической инженерии – создание рекомбинантных ДНК, которые придали бы организму новые, полезные для человека свойства.

Генетическая инженерия впитала в себя достижения целого ряда биологических дисциплин. Ее корни: биохимия, генетика, цитология, эмбриология, вирусология, молекулярная биология и молекулярная генетика. Термин "генетическая инженерия" появился в научной литературе около 1970 г., а генетическая инженерия как самостоятельная дисциплина возникла в декабре 1972 г., когда ученые Джексон, Симонс и Берг из Стенфордского университета (США) опубликовали работу о создании искусственным путем первой рекомбинантной (гибридной) молекулы ДНК. Эта молекула состояла из фрагментов ДНК, взятых у вируса sv-40, бактериофага λ и бактерии под названием кишечная палочка *E. coli*.

Следующим шагом в развитии генной инженерии является синтетическая биология – это новое направление в биологических исследованиях, представляющее собой перемещение нескольких генов между организмами к проектированию и построению уникальных биологических систем с «запрограммированными» функциями и свойствами.

Наиболее распространенные биологические объекты для развития генно-инженерных методов – микроорганизмы и клетки растений, хотя в последнее время появились работы генетически модифицированных животных. Полагают, что для человека генная инженерия может стать эффективным методом борьбы с генетическими дефектами и предрасположенностью к наследственным заболеваниям. Использование в генной инженерии полимерных подложек для доставки в клетку макромолекул, несущих генетическую информацию, определяется не только их интенсивным разрушением ДНК в лимфатической системе после внедрения в ткани и необходимостью защиты макромолекул от иммунной атаки, но и облегчением попадания укрупненных продуктов иммобилизации в клетку путем эндоцитоза.

В отличие от вирусных носителей, используемых в ряде технологий, полимеры гораздо доступнее и, во многих случаях, эффективнее. Полимерные соединения, используемые для доставки генетического материала в клетку, не должны быть токсичными и вызывать иммунный ответ. В качестве носителей нуклеиновых кислот и их фрагментов, содержащих кислотные остатки в виде фосфорной кислоты, могут быть использованы водорастворимые аминокислотосодержащие полимеры: полилизин, полиэтиленимин и их производные, полиамидные дендримеры.

В последнее время проводятся исследования по применению в качестве носителей стимулочувствительных полимерных систем. Ими являются самоагрегирующие макромолекулярные системы на основе полимеров с НКТС, близким к физиологическим значениям, например, системы с фрагментами поли-N-изопропилакриламида или других термочувствительных полимеров, а также рН-чувствительные макромолекулы, содержащие фрагменты поли(2-N,N-диметиламино)этилметакрилата или полученные на основе сополимеров стирола и малеинового ангидрида.

1.2. Клеточная инженерия

Биоинженерные процессы и методы направленные на оптимизацию жизнедеятельности клеточных систем с целью получения практически ценных продуцентов и тканей для замещения и восстановления тканей и органов. Практическая реализация этих методов во многом опирается на применении различных полимерных носителей и подложек. Хотя биоинженерию принято разделять на клеточную, генную и тканевую, на практике эти направления дополняют друг друга.

Клеточная инженерия – это создание клеток нового типа на основе их гибридизации, реконструкции и культивирования. Основной задачей клеточной инженерии является конструирование новых форм растений с желаемыми признаками. Клеточная инженерия используется для решения теоретических проблем в биотехнологии и является одним из её основных методов для создания новых форм растений. При культивировании клеток процесс часто проводят с использованием пористых микроносителей, например, производных диэтиламиноэтилдекстрана, и сефадекса (сшитого декстрана), покрытого коллагеном. Глубинное выращивание клеток может быть реализовано при предварительном капсулировании их в полупроницаемых полимерных микрокапсулах, оболочка которого состоит из сшитого полилизина или агарозы и пропускает питательные вещества. Метод основан на реконструкции жизнеспособной клетки из отдельных фрагментов с разным генотипом либо существенном преобразовании исходного генотипа. Перспективен метод получения дальнеродственных гибридов на основе парасексуальной гибридизации путем слияния протопластов. Реконструкция клетки является бурно развивающимся направлением клеточной инженерии. Речь идет о сборке совершенно новой клетки за счет объединения (слияния) изолированных клеточных фрагментов друг с другом или с целыми клетками. В результате такой реконструкции можно создать клетку, ранее в природе не существовавшую. Однако многие проблемы, стоящие на пути

исследований в данном направлении, связаны с ограниченным числом подходящих методик фрагментации и выделения гомогенных популяций неповрежденных клеточных фрагментов. Существует ряд методик по введению чужеродных хлоропластов в изолированные протопласты. Одна из методик предусматривает последовательное центрифугирование протопластов и пластид в 0,03%-м растворе лизоцима, который обладает модифицирующим действием на мембрану. Частота проникновения чужеродных органелл в протопласты составляет 0,5%-м. Другой метод заключается в том, что изолированные одиночные клетки инкубируют с ферментом целлюлозой. После появления первых протопластов клетки переносят в суспензию хлоропластов (внутриклеточные органеллы растительной клетки- зеленые пластиды, в которых осуществляется процесс фотосинтеза; пластиды-это мембранные органоиды, встречающиеся у фотосинтезирующих организмов высших растений, низших водорослей) в 2%-м растворе целлюлозы и 0,2 М NaNO₃ при pH 5,4. С помощью этого метода проведено успешное включение в протопласты функционально активных хлоропластов с дальнейшей регенерацией целых растений. Осуществлена пересадка пластид чёрного паслёна, несущих гены, контролирующие устойчивость к атразину, культурному картофелю. Анализ хлоропластной ДНК устойчивых к атразину растений - регенерантов картофеля показал, что хлоропласты этих линий произошли от паслёна. Перенос высокоэффективных хлоропластов может способствовать активации фотосинтеза и повышению продуктивности растений. Среди большого разнообразия генетически измененных форм растений, образовавшихся из слившихся протопластов, встречаются формы, содержащие пластиды одного родителя, а митохондрии другого, и наоборот. Самыми распространенными ГМ-растениями в мире являются соя, кукуруза, масличный рапс и хлопок. В некоторых странах для выращивания одобрены трансгенные томаты, рис, кабачки. Эксперименты проводятся на подсолнечнике, сахарной свекле, табаке, винограде, деревьях и т. д. В тех странах, где пока нет разрешения

на выращивание трансгенов, проводятся полевые испытания. Чаще всего культурные растения наделяют устойчивостью к физическим факторам: холодостойкость, засухоустойчивость, солестойкость; к химическому стрессу от гербицидов, тяжёлых металлов, токсинам патогенных бактерий и грибов. Создают растения, устойчивые к насекомым и вирусам.

Практическим приложением клеточной инженерии является культивирование клеток в заданных условиях с целью получения необходимых продуктов, поэтому интересно рассмотреть возможность использования различных микробных культур для синтеза природных полимеров. В качестве примера можно привести крупномасштабные производства полигидроксibuтирата и сополимеров гидроксibuтирата гидроксивалерата, а также бактериальной целлюлозы. Эти соединения часто применяются для создания различных изделий биомедицинского назначения.

1.3. Тканевая инженерия

Тканевая инженерия, направленная на получение культур клеток для воспроизводства пораженных или утраченных тканей, - одно из наиболее перспективных направлений медицины, которое основано на формировании требуемой тканевой структуры из некоторых типов клеток, в частности стволовых, нанесенных на подложку.

В основу тканевой инженерии положены практические исследования по созданию искусственных органов и тканей и работы по трансплантации клеток и биологически активных компонентов на различных носителях для нанесения на поврежденные ткани организма. Главные принципы такого подхода лежат в разработке и применении при имплантации в поврежденный орган или ткань носителей из биodeградируемых материалов, используемых в сочетании с донорскими клетками и биоактивными веществами.

Для воспроизведения живой ткани культивированные клетки должны определенное время быть прикреплены к носителю. При слишком быстрой биodeградации носителя клетки могут вымываться из пораженного участка вместе с биологической жидкостью. Напротив, слишком долгое существование подложки препятствует нормальному воспроизводству ткани. Среди подложек практический интерес вызывают полимеры, способные к биodeградации, - полигликолид, полиактид, сополимеры гликолевой и молочной кислот, поликапролактон, полипропиленфумарат, полиангидриды, полиортоэфир.

Иногда для создания новой костной ткани подложками служат композиты на основе биodeградируемых полимеров и неорганических материалов: гидроксипатита, биокерамики, биоситаллов (стеклокристаллические материалы, полученные объемной кристаллизацией, получаемые из природных полимеров-водорослей, хитина и т.д.). Находят применение в качестве подложек в тканевой

инженерии и биodeградируемые природные полимеры – коллаген, хитозан, хондроитинсульфаты. Композиты, основанные на этих полимерах, используют для создания тканевоинженерных конструкций кожи, кости, хряща, сухожилий, сердечной мышцы и тонкой кишки. В качестве носителей для выращивания тканевых фрагментов применяются и другие полимеры, например со структурированными поверхностями. При операциях, не требующих нанесения клеточных слоев, а проводимых инъекционно, могут быть использованы полимерные микрогранулированные или гелиевые носители (коллаген, желатин).

1.4. Ферменты в генетической инженерии

Генетическая инженерия - потомок молекулярной генетики, но своим рождением обязана успехам генетической энзимологии и химии нуклеиновых кислот, так как инструментами молекулярного манипулирования являются ферменты. Если с клетками и клеточными органеллами подчас можно работать микроманипуляторами, то никакие, даже самые мелкие микрохирургические инструменты не помогут при работе с макромолекулами ДНК и РНК.

Ферменты (энзимы) (от лат. fermentum - закваска) — это белки, выполняющие роль катализаторов в живых организмах. Основные функции ферментов - ускорять превращение веществ, поступающих в организм и образующихся при метаболизме (для обновления клеточных структур, для обеспечения его энергией и др.), а также регулировать биохимические процессы (например, реализацию генетической информации), в том числе в ответ на изменяющиеся условия.

Только ферменты могут найти определенные последовательности нуклеотидов, «разрезать» там молекулу или, наоборот, «заштопать» дырку в цепи ДНК. Эти ферменты издавна находятся в клетке, выполняя работы по репликации (удвоению) ДНК при делении клетки, репарации повреждений (восстановлению целостности молекулы), в процессах считывания и переноса генетической информации из клетки в клетку или в

пределах клетки. Задача генного инженера - подобрать фермент, который выполнил бы поставленные задачи, то есть смог бы работать с определенным участком нуклеиновой кислоты.

Следует отметить, что ферменты, применяемые в генной инженерии, лишены видовой специфичности, поэтому экспериментатор может сочетать в единое целое фрагменты ДНК любого происхождения в избранной им последовательности. Это позволяет генной инженерии преодолевать установленные природой видовые барьеры и осуществлять межвидовое скрещивание.

Ферменты, применяемые при конструировании рекомбинантных ДНК, можно разделить на несколько групп:

- ферменты, с помощью которых получают фрагменты ДНК (рестриктазы);
- ферменты, синтезирующие ДНК на матрице ДНК (полимеразы) или РНК (обратные транскриптазы);
- ферменты, соединяющие фрагменты ДНК (лигазы);
- ферменты, позволяющие осуществить изменение структуры концов фрагментов ДНК.

Достоинства ферментов по сравнению с неорганическими катализаторами:

- нетоксичность;
- работают в мягких условиях, не требующих высоких температур и, следовательно, затрат топлива;
- использование доступного сырья (часто отходы), что выгодно с экономической и экологической точек зрения.

Получение ферментов. Традиционные источники ферментов – это природные объекты, в которых содержание фермента составляет не менее 1 %.

Без применения биотехнологии для получения ферментов в больших количествах пригодны только некоторые растительные организмы на определенной фазе их развития: например, проросшее зерно

различных злаков и бобовых, латекс и сок зеленой массы некоторых растений, а также ткани и органы животных: сычуг крупного рогатого скота, семенники половозрелых животных.

Зато практически неограниченный источник ферментов – это микроорганизмы и грибки. За счёт размножения они самостоятельно наращивают объёмы производства ферментов. В настоящее время наиболее прогрессивным является метод культивирования микроорганизмов при непрерывной подаче в ферментер как питательной среды, так и посевного (микробного) материала.

Технология ферментных препаратов. Ферменты как биокатализаторы обладают рядом уникальных свойств, например, таких как высокая каталитическая активность и избирательность действия. В ряде случаев ферменты обладают абсолютной специфичностью, катализируя превращение только одного вещества. Для каждого фермента существует свой оптимум рН, при котором его каталитическое действие максимально. При резком изменении рН ферменты инактивируются из-за необратимой денатурации. Ускорение реакции при повышении температуры также лимитировано определенными пределами, поскольку уже при температуре 40-50 °С многие ферменты денатурируют. Эти свойства ферментов приходится учитывать при разработке технологии нового препарата.

Поскольку ферменты - вещества белковой природы, в смеси с другими белками их количество определить практически невозможно. Наличие фермента в препарате может быть установлено лишь по протеканию той реакции, которую катализирует фермент. При этом количественную оценку содержания фермента можно дать, определив либо количество образовавшихся продуктов реакции, либо количество израсходовавшегося субстрата. За единицу активности фермента принимают то его количество, которое катализирует превращение одного микромоля субстрата в 1 мин. при заданных стандартных условиях - стандартная единица активности.

Глубинный метод производства ферментов. В этом случае микроорганизмы выращиваются в жидкой питательной среде. Технически он более совершенен, чем поверхностный, так как легко поддается автоматизации и механизации. Концентрация фермента в среде при глубинном культивировании обычно значительно ниже, чем в водных экстрактах поверхностной культуры. Это вызывает необходимость предварительного концентрирования фильтрата перед его выделением.

Производство ферментов при поверхностном культивировании продуцентов. При поверхностном методе культура растет на поверхности твердой увлажненной питательной среды. Мицелий полностью обволакивает и довольно прочно скрепляет твердые частицы субстрата, из которого получают питательные вещества. Поскольку для дыхания клетки используют кислород, то среда должна быть рыхлой, а слой культуры-продуцента небольшим. Выращивание производственной культуры происходит обычно в асептических условиях, но среду и кюветы необходимо простерилизовать.

Ферментация – главная стадия любого биотехнологического процесса. Существует глубинная и поверхностная ферментация.

Процесс культивации микроорганизмов – ферментация – начинается с того момента, когда заранее подготовленный посевной материал вводится в реактор. Размножение культуры микроорганизма характеризуется четырьмя временными фазами: лаг-фаза, экспоненциальная, стационарная, вымирание.

1.5. Биоинженерия и медицина

Нет такого экспериментального подхода или исследования в биотехнологии, которые бы не получили применения в медицине. Вот почему столь многообразны связи между биотехнологией и самой гуманной из всех наук – медициной.

Антибиотики. Данные вещества являются специфическими продуктами жизнедеятельности, обладающие высокой физиологической

активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов и к злокачественным опухолям, избирательно задерживающих рост или полностью подавляющих развитие. Далеко не все из этих соединений, число которых приближается к 5000, допущены для применения в медицине.

Основные пути поиска новых антибиотиков включают:

1. Испытание новых продуцентов. Так, с начала 80-х годов исследуют микробактерии, продуцирующие большое количество антимикробных агентов.
2. Химическая модификация антибиотиков. Противомикробные макролиды (Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо) токсичны для человека. Например, гептан амфотерицин В (Амфотерицин В — лекарственное средство, противогрибковый препарат. Лекарственные формы: концентрат для приготовления раствора для инъекций) используемый по жизненным показателям при тяжелых микозах, вызывает необратимые поражения почек. Получены метиловые эфиры амфотерина, менее токсичные и сохраняющие противогрибковую активность.
3. Мутасинтез. Применяют мутантные штаммы, у которых блокирован синтез отдельных фрагментов молекулы антибиотиков. В среду культивирования вносят аналоги этих фрагментов. Микроорганизм использует эти аналоги для биосинтеза, в результате чего получают модифицированный антибиотик.
4. Клеточная инженерия. Получают гибридные антибиотики, например, с новыми комбинациями агликона и сахаров.

Важной задачей является повышение эффективности биосинтеза известных антибиотиков.

Гормоны. Биотехнология предоставляет медицине новые пути получения ценных гормональных препаратов. Особенно большие сдвиги произошли в последние годы в направлении синтеза пептидных гормонов. Раньше гормоны получали из органов и тканей животных и человека (крови доноров, удаленных при операциях органов, трупного материала). Требовалось много материала для получения небольшого количества продукта. Так, человеческий гормон роста получали из гипофиза человека, каждый гипофиз содержит его не более 4 мг. В то время как для лечения одного ребенка, страдающего карликовостью, требуется около 7 мг соматотропина в неделю, курс лечения должен продолжаться несколько лет. С применением генно-инженерного штамма *E. coli* в настоящее время получают до 100 мг гормона роста на 1 л среды культивирования. Открываются перспективы борьбы не только с карликовостью, но и с низкорослостью – более слабой степени дефицита соматотропина.

Ферменты медицинского назначения. Многообразно применение ферментов в медицине. Их используют для растворения тромбов, лечения наследственных заболеваний, удаление нежизнеспособных, денатурированных структур, клеточных и тканевых ферментов, освобождение организма от токсических веществ. Яркий пример спасения жизни больных с тромбозом конечностей, легких, коронарных сосудов сердца при помощи тромболитических ферментов. Известно около 200 наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом какого-либо фермента или иного белкового фактора. В настоящее время делают попытки лечения этих заболеваний при помощи ферментов. Таковы основные направления применения биотехнологии в медицине. Без преувеличения можно сказать, что центральное практическое значение новейших биотехнологических подходов – медицина. Одной из проблем, связанных с белками медицинского назначения, является наличие у них побочных эффектов. Например, аллергические реакции возникают как против генно-инженерных белков, так и против моноклональных антител.

II. Полимеры в бионженерных системах

2.1. Физиологически активные полимеры

Кардинальной задачей современной фармакологии является повышение эффективности терапии, использующей разнообразные химические препараты. Хорошо известные врачам – специалистам и широким кругам пациентов успехи последних лет в области химиотерапии ряда заболеваний привели, однако, и к активации собственных средств защиты организма против химических воздействий. В сочетании с общей интенсивной химизацией всей окружающей нас жизни (многочисленные средства бытовой химии, широкое применение синтетических упаковочных и конструкционных материалов, увеличение числа заводов и их мощностей) это привело, с одной стороны, к резкому повышению чувствительности человека к тем или иным лекарствам (аллергические заболевания стали настоящим бичом современности), а с другой стороны, и к быстрой адаптации и «привыканию» к ним организма, что снижает эффективность химиотерапии.

Физиологически активные полимеры представляют уникальную возможность создания некоего почти идеального типа лекарства будущего, а макромолекулярный подход к «усовершенствованию» уже применяющихся на практике лекарственных веществ может привести к созданию препаратов, обладающих повышенной эффективностью, минимизирующих эффект «привыкания» и позволяющих использовать упрощенные способы терапии. Очень важно, что при таком «полимерном» подходе к синтезу препаратов можно использовать богатейший опыт и знания по применению естественных биологически активных соединений, которые самой природой предназначены действовать на строго определенные стадии биохимических процессов в организме.

Химический опыт в создании физиологически активных полимерных соединений систематизирует те подходы и экспериментальные приемы, которые уже привели к появлению синтетических и полусинтетических веществ, обладающих заметной активностью при воздействии на конкретные системы живого организма. Реально применяющихся в клинической практике полимерных препаратов пока еще мало. Вся эта область еще очень молода, да и сложности химического, физиологического, токсикологического характера здесь пока еще довольно велики. Тем не менее, принципиальные возможности повышения эффективности терапии благодаря применению макромолекулярных подходов уже очевидны как крайне перспективные. Чем быстрее клиницисты и фармакологи вместе с химиками начнут задумываться о наиболее рациональных путях решения важных вопросов химиотерапии с применением таких подходов, тем короче окажется путь к лечебной практике новых эффективных макромолекулярных лекарственных препаратов.

Лечить болезни с помощью различных химических соединений люди пытались во все периоды развития цивилизации. До конца XIX века применяли в основном вещества растительного или животного происхождения. В большинстве случаев использовали смеси, часто неизвестного состава. Успехи органической химии позволили широко внедрить в медицинскую практику индивидуальные синтетические препараты известной структуры, которые почти полностью вытеснили природные. С синтетическими лекарствами справедливо связывают огромные успехи лекарственной терапии. Почти все синтетические лекарственные вещества, применяемые в медицине, являются низкомолекулярными соединениями, в то время как многие лекарственные вещества природного происхождения представляют собой биополимеры — белки, пептиды или полисахариды.

Развитие химии полимеров за последние два десятилетия привело к тому, что высокомолекулярные соединения начали с успехом использовать

в медицине как конструкционные материалы — искусственные органы и ткани, покрытия, клеи и т. д. В фармацевтической практике полимеры нашли применение в технологии лекарств в качестве вспомогательных веществ: пролонгаторов, эмульгаторов, при получении покрытий таблеток, основ для мазей и других традиционных лекарственных форм.

Физиологически активные синтетические и искусственные полимеры (ФАП) — высокомолекулярные соединения, которые могут быть использованы и уже используются в качестве действующего начала в новом поколении лекарственных средств. Это направление зародилось в нашей стране в сороковых годах — синтез поливинилбутилового эфира (заживляющее раны средство «Бальзам Шостаковского») и в те же годы в Германии — кровезаменители на основе поливинилпирролидона. Сейчас его можно рассматривать как самостоятельный и очень важный раздел химии высокомолекулярных соединений.

ФАП условно можно разделить на две группы, различные по принципам, определяющим проявление физиологической активности. В ФАП первой группы используется физиологическая активность полимеров как таковых. Эта активность возникает только на полимерном уровне и зависит как от структуры, так и от молекулярной массы и молекулярно-массового распределения. Хотя в таких ФАП часто можно выделить повторяющийся фрагмент, наличие которого явно необходимо для проявления данного вида активности, низкомолекулярные аналоги этих полимеров не обладают тем же видом активности, что и сам полимер. Механизм действия этих ФАП не связан с их распадом, а обусловлен свойствами макромолекул, в частности кооперативными реакциями ФАП с биополимерами организма. Такой механизм невозможен для низкомолекулярных физиологически активных веществ (ФАВ). Поэтому ФАП первой группы являются принципиально новыми лекарственными веществами. Обычно их называют ФАП с «собственной» активностью. Между структурой и физиологической активностью этих полимеров имеется зависимость, в принципе аналогичная таковой для

низкомолекулярных ФАВ, но с учетом более сложного понятия «структура» для макромолекулярного вещества. Вторая группа ФАП — это специально сконструированные полимеры, состоящие из комбинации полимера-носителя и низкомолекулярного или высокомолекулярного ФАВ, а также некоторых других групп. Такие полимеры можно называть ФАП «прививочного» типа, так как в подавляющем большинстве случаев действующее начало ФАВ присоединено («привито») к главной полимерной цепи. В полимерах второй группы эксплуатируется прежде всего физиологическая активность «привитого» соединения и лишь иногда полимера-носителя. Наличие последнего позволяет значительно улучшать свойства ФАВ в результате его включения в полимерную систему, которая обладает физиологической активностью присоединенного вещества и физико-химическими, а также некоторыми биологическими характеристиками. В результате появляется возможность на основе известных ФАВ рационально конструировать ФАП с заданной активностью, с регулируемой фармакокинетикой (длительностью действия, распределением в организме, направленным транспортом в орган-мишень), метаболизмом и рядом других свойств, которые трудно или даже невозможно придать низкомолекулярным ФАВ. Это открывает путь к новым методам лекарственной терапии, основанных на управляемом воздействии ФАП на организм, причем управление как раз и происходит с помощью полимера-носителя и присоединенных к нему наряду с ФАВ группировок. С теоретической точки зрения рациональное конструирование ФАП «прививочного» типа заключается в использовании специфических свойств макромолекул (таких, как ограниченное распространение при введении в организм, частичное экранирование боковых групп от среды организма, кооперативное взаимодействие с другими макромолекулами) для изменения свойств исходных ФАВ.. Создание ФАП отнюдь не заменяет применение уже известных и поиски новых эффективных низкомолекулярных лекарственных веществ. Здесь

нет конкуренции, но имеется весьма полезное взаимодополнение. При использовании «собственной» физиологической активности полимеров можно получить такие лекарственные средства, которые вообще не существуют среди низкомолекулярных соединений.

Успехи в применении ФАП в медицине пока еще скромны. Это связано с тем, что введение высокомолекулярных соединений в организм вызывает множество проблем, одни из которых уже успешно решаются (такие, как выведение полимеров из организма), а другие еще ждут своего решения (направленный транспорт полимеров в заранее заданный орган или распад ФАП в организме с заранее заданной скоростью). Учитывая, что современные требования к безопасности применения лекарственных веществ чрезвычайно высоки, не приходится удивляться, что количество ФАП, разрешенных к применению, еще не велико. Однако не сомневаемся, что их число будет быстро расти, и надеемся, что предлагаемая читателю книга позволит ускорить этот рост, обратив внимание исследователей на перспективность развития этой области химии высокомолекулярных соединений.

2.2. Применение полимеров в различных биоаналитических устройствах

Применение полимеров в различных биоаналитических устройствах и препаратах чрезвычайно важно для развития медико-биологических наук и технологий (табл.1) Отметим, что биомедицинское назначение полимеров определяется не только областью применения, но и тем, что функционирующие с их участием биоаналитические устройства контактируют непосредственно с живыми тканями, например с биологическими жидкостями.

Важное место среди методов исследования в биохимии, биологии, медицине и в смежных областях знаний занимают электрофорез и иммуноэлектрофорез (на пластинках, дисках, в колонках и капиллярах), где носителями главным образом являются агарозные и полиакриламидные

гели и их модификация. Не менее значимы и хроматографические методы, основанные на применении полимерных сорбентов. Полимеры входят в различные конструкции биосенсоров, например в мембраноэлектродные устройства с иммобилизованными ферментами. Отметим современные подходы к использованию полимеров в биоаналитике с применением электропроводящих полимеров и нового метода хроматографического разделения, основанного на создании в сорбенте «молекулярных отпечатках» отделяемого вещества.

Таблица 1

**Использование полимеров в биоаналитических системах
и в синтезе аналогов биополимеров**

Полимер	Изделие или препарат
Агароза и ее производные (сшитые и функциональные)	Биоаналитические хроматографические колонки, среда для электрофореза и иммуноэлектрофореза
Декстран и его производные (сшитые и функциональные)	Биоаналитические хроматографические колонки
Полистирол и его производные (сшитые и функциональные)	Биоаналитические хроматографические колонки, латекс-агглютинационные биоаналитические системы, плашки для биоанализа, носители для твердофазного синтеза и анализа аналогов биополимеров
Полиакриламид и его производные (сшитые и функциональные)	Среды для электрофореза и иммуноэлектрофореза, «imprinted» - биоаналитические системы
Поливинилхлорид	Мембраны в мембранных электродах

2.3. Полимеры в биокаталитических процессах

Ферменты (энзимы) - катализаторы белковой природы, образующиеся и функционирующие во всех живых организмах. Ферменты не изменяются и не расходуются в процессе реакции, ускоряют только те реакции, которые могут протекать и без них. Скорость протекания реакции при участии ферментов на несколько порядков выше, чем под влиянием химических катализаторов. Для ферментативных реакций характерен почти 100% выход продуктов. Ферменты обладают узкой специфичностью, действуют только на те же вещества, превращение которых они катализируют. В настоящее время в природе обнаружено свыше 3 тысяч ферментов. Большинство биотехнологий основано на использовании биокатализаторов, потребность в которых постоянно возрастает. Единственным, неограниченным источником ферментов являются микроорганизмы, из которых можно выделить любые из известных в настоящее время ферментов. Исключение составляет папаин (размягчитель мяса), который получают из плодов папайи. Продуктивность штаммов микроорганизмов, производящих ферменты, можно увеличить с помощью мутагенных факторов в 2-5 раз. Пересадкой плазмид получают количество ферментов, достигающее 50% массы продуцируемого белка. Синтезируемые микроорганизмами ферменты подразделяются на внеклеточные и внутриклеточные. К внеклеточным ферментам относятся амилаза, целлюлаза, лактаза, липаза, пектиназа, протеаза, к внутриклеточным - аспарагиназа, каталаза, инвертаза.

Возможности использования природных биокатализаторов (ферментов) в различных процессах, протекающих вне живых организмов, ограничены особенностями их структуры и свойств. Это относится не только к простым, но и к сложным ферментам, имеющим как белковую, так и небелковую составляющую (конферменты). В первую очередь такие ограничения связаны с недостаточной устойчивостью четвертичной

структуры ферментов, чувствительной к определенным условиям - температуре, кислотно-щелочному балансу, активности различных веществ, способных к взаимодействию с группами активного центра фермента и влияющих на систему внутримолекулярных взаимодействий в белковой глобуле.

Существенным недостатком ферментов также являются технологическая сложность их выделения из водных сред, в которых обычно осуществляют промышленные биотехнологические процессы, и невозможность природного использования. Указанные ограничения удается в значительной мере преодолеть посредством связывания белковой глобулы с нерастворимым носителем, который можно довольно легко отделить от реакционной смеси и использовать повторно (например, в реакторах с перемешиванием) или в непрерывных процессах, протекающих в колоночных реакторах. Более того, связывание макромолекулы фермента с носителем повышает ее конформационную устойчивость, частично предохраняя от воздействия денатурирующих факторов. Иммобилизация с помощью различных носителей широко используется и для создания биокаталитических систем на основе целой клетки и применяется не только в промышленной биотехнологии, но и в производстве медицинских препаратов, биоинженерных процессах и биоаналитических систем.

Методы получения иммобилизованных биокатализаторов. Сегодня разработано много методов связывания макромолекул фермента с носителем. Они основаны на разных подходах: адсорбция фермента на поверхности носителя, химическое связывание белковой глобулы с функциональными группами полимера, включение фермента в массу носителя или мембранную систему, способную к диффузному массообмену. Адсорбционное связывание макромолекул ферментов с поверхностью носителя – наиболее легкий и доступный метод получения стабилизированных биокатализаторов. Однако в этом случае связь белка с

носителем недостаточно прочна, и активность препарата довольно быстро падает.

Химическое связывание фермента без потери активности основано на проведении химических реакций с белковыми группами, не входящими в состав активного центра. Обычно это аминогруппы – в первую очередь аминогруппы звеньев лизина. Для осуществления таких взаимодействий применяют полимерные носители с группами, способными в мягких условиях вступать в реакцию алкилирования, ацилирования, образования азометиновых производных. В последнее время большее влияние оказывают носители с функциональными группами, не требующими дополнительного активирования, - эпоксидными, активированными сложными эфирами, альдегидными, изоцианатными, изотиоцианатными. Макромолекулярной основой данных носителей служат различные природные и синтетические полимеры-полисахариды, в частности, сшитые декстраны и агарозы, сополимеры акриламида, винилового спирта, N-винилпирролидона.

При иммобилизации ферментов довольно широко используются носители с ионогенными группами, способными вступать в ионное взаимодействие с функциональными группами белка, а также носители, образующие комплексные соединения, например с участием атомов переходных металлов.

В ходе многочисленных исследований установлено влияние строения полимерного носителя, применяемого для химического связывания фермента, на активность и стабильность системы.

Включение природных биокаталитических систем в массу полимерного носителя используют для иммобилизации ферментов и клеток. Такие носители выпускаются в виде гранул, пленок, мембран и волокон. Лучшую проницаемость слоя полимера для субстрата и продуктов реакции обеспечивают более гидрофильные полимеры. Например, гранулы альгината кальция не снижают активность ферментов и клеток ни в процессе мобилизации, ни при функционировании.

Подобные методы стабилизации особенно важны для получения иммобилизованных клеток.

2.4. Полимеры в разделительных процессах

Процессы сорбционного и мембранного разделения широко применяются в химической технологии для решения медико-биологических задач. Помимо применения для выделения продуктов, процессы сепарации незаменимы при очистке и детоксикации биологических жидкостей, например крови и лимфы. Полимерные материалы, применяемые в этом случае, непосредственно реагируют с кровью или лимфой, поэтому должны иметь высокий уровень гемосовместимости. Как и полимерные импланты, функционирующие в кровеносном русле, они не должны вызывать тромбообразование, травмировать форменные элементы крови, приводить к денатурации белков и выделять токсичные соединения.

Мембранные методы используют в биотехнологии для выделения, очистки и концентрирования продуктов. Все они внешне похожи на фильтрацию (поскольку схема процесса включает в себя полупроницаемую перегородку), но предназначены для разделения частиц разного размера и несколько отличаются по движущей силе процесса и аппаратному оформлению. В процессах выделения и очистки продукта чаще используют мембранные методы другого типа:

- ультрафильтрация;
- диализ;
- обратный осмос.

Данные методы позволяют «фильтровать» не только твердую фазу, но и просто растворенные в жидкости молекулы, причем не обязательно очень большие по размеру. Ультрафильтрация проводится обычно при размерах частиц или молекул 10 нм - 10 мкм, обратный осмос и диализ - при размерах 0,5 нм - 0,5 мкм.

Мембранный метод обеззараживания крови (гемодиализ и гемофильтрация), который реализуется с помощью гемодиализаторов, заключается в очистке крови от вредных веществ и токсинов, при этом с одной стороны, полимерной мембраны прокачивается диализуемая жидкость (кровь), а с другой-диализующий раствор. При использовании ультрафильтрационных мембран через них по градиенту концентраций проходят низко- и среднемолекулярные вещества, но не проникают высокомолекулярные компоненты крови. Частая смена диализирующего раствора и организация противотока обеспечивают надежное удаление вредных веществ из диализуемой жидкости.

Конструкции мембран в диализаторах чаще всего представляют собой кассеты из полых волокон. Такие волокна формируют из материалов на основе ацетатов целлюлозы, полисульфона, полиакрилонитрила, сополимера акрилонитрила и метилсульфоната, поликарбоната различных блоксополимеров методом полива или формованием на границе растворитель/ осадитель.

Мембраны для диализа обычно состоят из тонкого диффузионного слоя, определяющего массоперенос, и более толстого пористого слоя, обеспечивающего механическую прочность мембраны или ее полволоконной формы. Мембранный метод позволяет также проводить ультрафильтрацию, когда одновременно с гемодиализом удаляется избыток жидкости. Полимерные ультрафильтрационные мембраны применяют при оксигенации (искусственное обогащение крови кислородом), используя оксигенационные ячейки аппаратов «искусственное сердце – легкое», незаменимых при операциях на сердечнососудистой системе. В данном случае, с одной стороны, мембраны пропускают кровь, а с другой – газовую среду, обогащенную кислородом. За счет разности парциальных давлений кислород проникает в кровь. В обратном направлении через мембрану переходит углекислый газ. Мембранное разделение также используют для обеззараживания растворов лекарственных веществ, если методы более жесткого

обеззараживания, например термическая или радиационная стерилизация, неприменимы.

В связи с этим следует отметить так называемые ядерные мембраны, получаемые путем облучения частицами, разогнанными в циклотроне, полимерной пленки (полиэтилентерефталатной, полипропиленовой, поливинилиденфторидной, полиимидной) с последующим выщелачиванием трековых каналов. Сравнение свойств мембран, синтезированных методом полива, и ядерных мембран показывает, что последние имеют более узкое распределение пор по размерам, но меньшую производительность. Ядерные мембраны и другие мембранные фильтры также могут быть использованы для концентрирования крупных биологических образований, например вирусов, и при разделении белков.

Сорбционный метод обеззараживания крови. Сорбционные процессы применяют для очистки различных биологических жидкостей – крови (гемосорбция), плазмы крови (плазмосорбция), лимфы (лимфосорбция), плазмы лимфы (плазмолимфосорбция). Их проводят с использованием различных угольных и полимерных сорбентов, помещенных в специальные кассеты, через которые прокачивают очищаемую биологическую жидкость.

Упомянутые выше гранулированные или порошкообразные системы подразделяют на неселективные, т.е. способные поглощать несколько веществ, и селективные, предназначенные для извлечения определенных сорбатов. К неселективным сорбентам обычно относят активированные угли. В последнее время для уменьшения травмирующей способности по отношению к компонентам крови их предложено покрывать электропроводящим полипирролом. Селективные сорбенты представлены полимерными системами с функциональными группами, обеспечивающими ионообменное или биоспецифическое, в том числе иммуносорбционное связывание с извлекаемым веществом.

Отдельный тип сорбционных обеззараживающих процессов – энтеросорбция – базируется на использовании сорбентов, способных извлекать токсины из желудочно-кишечного тракта. В этих процессах используют как сорбенты на основе активированных углей, так и полимерные сорбенты, например на основе лигнина, целлюлозы, сшитого поливинилпирролидона.

2.5. Полимеры для создания биodeградируемых систем общего назначения

Производству биodeградируемых материалов в последние годы уделяют большое внимание. Эти экологически полезные материалы уже широко применяются не только в медицине, но и при изготовлении упаковок, разлагающихся в окружающей среде, одноразовых предметов обихода, спецодежды и т.п. При помещении биodeградируемых полимеров в окружающую среду они разрушаются под действием различных факторов, в частности в результате воздействия почвенных микроорганизмов.

В отличие от полимеров для нужд медицины (полиангидриды, полиортоэфиры, полидиоксанон и т.п.), которые требуются в небольших количествах, полимеры общего назначения производят крупномасштабно. Отметим несколько групп этих материалов.

Традиционно продолжается использование природных полимеров, в первую очередь производных целлюлозы, в том числе бумажных изделий и целлофана. На 2008 г. производство упаковок этого типа занимало около 36 % рынка. Растительный белок козеин используют как сырье для изготовления одноразовой посуды.

Перспективными крупнотоннажными пленочными материалами с высокой скоростью биodeградации являются композиты, содержащие в качестве биodeградируемой добавки крахмал. Прежде всего, это относится к композиционным материалам на основе полиэтилена, в которые не в ущерб заданному уровню прочностных свойств можно вводить до 20 %

крахмала. Пленочные изделия на их основе довольно быстро распадаются в почве. Представляют интерес и более сложные материалы: на основе крахмала и других полимеров – поливинилацетата, в том числе и самобиодеградируемые полимеры – целлюлоза и полилактид.

В качестве важной группы биodeградируемых полимеров рассматривают полимеры (полиэферы) на основе гидроксикарбоновых кислот, прежде всего полимолочной кислоты (полилактид), крупнотоннажное производство которой в последние годы организовано в некоторых странах, а также гидромасляной кислоты.

Системы с оксо- и УФ-биodeградирующими добавками сегодня привлекают внимание в качестве исходных веществ, способных придавать биodeградируемость распространённость крупнотоннажным полимерам. В данном случае ускорение клеточной биodeградации достигается предшествующим или параллельным разложением макромолекул под действием кислорода воздуха и (или) ультрафиолета. Эти добавки (прооксиданты) представляют собой производные переходных металлов (кобальт, железо, марганец, никель) и могут быть использованы для ускорения биodeградации полиэтилена, полипропилена, политетрафторэтилена, полистирола. Наиболее известными промышленными добавками такого типа являются материалы PDQ, PDQ-N, PBA, UV-N фирмы Willow Ridge Plastics (США) и AddiFlex (Швеция).

Биodeградируемые материалы общего назначения становятся все более привлекательными. Согласно данным американской компании Rike Research, к 2014 г. экологически безопасные упаковочные материалы будут составлять около 1/3 рынка.

2.6. Полимерные имплантаты

Полимерные материалы являются основой многих групп имплантатов – объектов, вводимых в организм хирургическим путем и функционирующих в условиях полного или частичного окружения биологическими тканями. Имплантаты, помещенные на место удаленных внутренних органов или их фрагментов, называют эндопротезами.

В зависимости от способности материала имплантата к распаду под действием окружающих сред (биodeградации) происходит или постепенное уменьшение массы и объема инородных для организма объектов, или, в случае небиodeградируемых либо медленно биodeградируемого материала, вокруг имплантата образуется тонкая тканевая оболочка (капсула), которая защищает организм от чужеродного объекта.

Сегодня имплантаты широко используют при хирургических операциях, наиболее крупными группами имплантатов являются сердечно-сосудистые, костные и тканевые имплантаты, а также офтальмологические и стоматологические. В отдельную группу относят изделия, применяемые при поражениях кожного покрова, в том числе после ран и ожогов, а также хирургические шовные материалы.

Имплантаты в сердечнососудистой системе. При создании имплантатов для сердечнососудистой системы, контактирующих с кровью, используют материалы с высокой гемосовместимостью. Данные соединения не должны вызывать денатурацию молекулярных и клеточных компонентов крови, влиять на водно-солевой баланс и рН крови и инициировать образование тромба. Среди полимеров с повышенной гемосовместимостью выделяют сегментированные полиуретаны (блок сополимеры полиуретана, содержащие гибкие блоки, например, простые и сложные полиэфиры, поликарбонаты и блоки, обеспечивающие хорошее межмолекулярное взаимодействие), полиэтилентерафталаты, полисилоксаны, углеродсодержащие композиты.

Импланты в костной системе. Эти материалы должны обладать высокой стойкостью к биodeградации или распадаться при функционировании изделий, которые постепенно замещаются живой тканью. Из небиodeградируемых полимеров, применяемых для создания костных имплантатов, можно отметить сверхвысокомолекулярный полиэтилен, полисульфоны, полиформальдегид, а в создании полидеградируемых имплантатов все большее значение приобретают

полиэфиры гидроксикарбоновых кислот, в первую очередь гликолевой, молочной, гидроксимасляной.

Имплантаты в мягких тканях. Наиболее хорошо изучены грудные эндопротезы, конструкционно представляющие собой емкости из полисилоксановых резин с подвижным наполнителем, вводимым до или после установки эндопротеза. Несмотря на массовое использование таких имплантатов, проблема оптимизации их наполнителя не до конца решена, поскольку применяемые в различных конструкциях слабо сшитые полисилоксановые гели, масляные эмульсии и солевые растворы обладают некоторыми недостатками: они не всегда безвредны и их механические характеристики иногда неудовлетворительны. Для заполнения послеоперационных полостей в мягких тканях применяют эластичные вспененные и гидрогелиевые материалы.

Покрывтия для лечения ран и ожогов. Интенсивно проводятся работы по созданию эффективных покрытий для лечения ран и ожогов. Сложность решаемых при этом задач во многом вызвана тем, что на разных стадиях заживления требуется материалы с различными характеристиками (газопропускающие пленочные и дисперсные сорбирующие, изолирующие и биологически активные). Промышленностью выпускаются значительный ассортимент таких покрытий, в том числе мультислойных полимерных, каждый слой которых выполняют различные функции. В этих слоях используются кремнийорганические блоксополимеры, полиэфиры гидроксикарбоновых кислот, полиэфируретаны, сшитый поливиниловый спирт, альгинаты, коллаген, хитозан и некоторые другие соединения.

2.7. Неимплантационные медицинские полимерные устройства и изделия

Среди производимых изделий данного типа первое место занимают контактные линзы, производимые в больших масштабах в ведущих странах мира. Хотя их помещают на роговицу глаза, они омываются слезной жидкостью и поэтому должны обладать высокой

биосовместимостью. Строго говоря, контактные линзы не импланты, поскольку они непосредственно не контактируют с жидкими тканями организма – кровью и лимфой. Наиболее распространённые материалы для производства контактных линз являются сшитые кремнийорганические системы, обладающие хорошими оптическими характеристиками и высокой газо- и паропроницаемостью, сополимеры 2-гидроксиметилметакрилата и этиленбис-метакрилата, в некоторых случаях сшитые сополимеры акриламида. Полимеры занимают важное место в медицинской промышленности как исходные материалы для производства ортопедических изделий. Они должны быть безвредны и соответствовать определенным гигиеническим требованиям, предъявляемым к материалам медицинского назначения. (табл. 2)

Таблица 2

Неимплантационные медицинские полимерные устройства и изделия

Полимер	Изделия
Полиметилметакрилат	Контактные линзы
Поликсилосаны сшитые	
Сополимеры 2-гидроксиэтилметакрилата и этиленбисметакрилата	
Полиэтилен высокой и низкой плотности, полиамиды, поликарбонат, полистирол, полиэтилентерефталат	Ортопедические изделия
Поликапролактан, полиуретаны вспененные	Термочувствительные накладки, заменяющие гипсовые повязки

Сегодня разработаны специальные полимерные материалы для изготовления термочувствительных накладок, заменяющих гипсовые повязки. Такие композиции можно формовать при низких температурах и проводить фиксацию костной ткани в ортопедии и протезировании. Их также используют при реабилитации пациентов, в частности спортивной медицине. Выпускаемые промышленностью материалы на основе поликапролактона, покрытого слоем вспененного полиуретана, имеют температуру размягчения в диапазоне 60-75 °С, что позволяет наносить повязку в мягких условиях, причем после затвердевания изделия эти полимеры принимают форму, которая полностью соответствует изгибам тела, и обладает определенной эластичностью. Тонкое вспененное покрытие заменителей гипсовых повязок, изготавливаемых в виде листов, предотвращает раздражение кожи после их затвердевания.

III. Биоинжиниринг в промышленной биотехнологии

Промышленная биотехнология - индустриальное использование биотехнологических процессов для биоремедиации почвы, воды и производства широкого спектра соединений (ферментов, антибиотиков, витаминов, чистых химических веществ, биотоплива) антибиотиков, позволяющие снизить стоимость продуктов, сберечь ресурсы и уменьшить загрязнение окружающей среды.

3.1. Биоинжиниринг и растениеводство

Культурные растения страдают от сорняков, грызунов, насекомых и вредителей, нематод, фитопатогенных грибов, бактерий, вирусов, неблагоприятных погодных условий. Перечисленные факторы наряду с почвенной эрозией и градом значительно снижают урожайность сельскохозяйственных растений. Известно, какие разрушительные последствия в картофелеводстве вызывает колорадский жук, а также гриб *Phytophthora* – возбудитель ранней гнили (фитофтороза) картофеля. Кукуруза подвержена опустошительным «набегам» южной листовой гнили, ущерб от которой в США в 1970 г. был оценен в 1 млрд долларов.

В последние годы большое внимание уделяют вирусным заболеваниям растений. Наряду с болезнями, оставляющими видимые следы на культурных растениях (мозаичная болезнь табака и хлопчатника, зимняя болезнь томатов), вирусы вызывают скрытые инфекционные процессы, значительно снижающие урожайность сельскохозяйственных культур и ведущие к их вырождению.

Биотехнические пути защиты растений от рассмотренных вредоносных агентов включают:

1. Выведение сортов растений, устойчивых к неблагоприятным факторам.
2. Химические средства борьбы (пестициды) с сорняками (гербициды), грызунами (рентициды), насекомыми (инсектициды), нематодами

(нематоциды), фитопатогенными грибами (фунгициды), бактериями, вирусами.

3. Биологические средства борьбы с вредителями, использование их естественных врагов и паразитов, а также токсических продуктов.

Наряду с защитой растений ставится задача повышения продуктивности сельскохозяйственных культур, их пищевой (кормовой) ценности, задача создания сортов растений, растущих на засоленных почвах, в засушливых и заболоченных районах. Разработки нацелены на повышение энергетической эффективности различных процессов в растительных тканях, начиная от поглощения кванта света и кончая ассимиляцией CO_2 и водно-солевым обменом. Выведение новых сортов растений. Традиционные подходы к выведению новых сортов растений – это селекция на основе гибридизации, спонтанных и индуцированных мутаций. Методы селекции не столь отдаленного будущего включают генетическую и клеточную инженерию.

Генетическую инженерию предлагают использовать для выведения азотфиксирующих растений. В природных условиях азотфиксирующие клубеньковые бактерии, представители рода *Rhizobium*, вступают в симбиоз с бобовыми. Комплекс генов азотфиксации из этих или иных бактерий предлагают включить в геном злаковых культур. Трудности связаны с поиском подходящего вектора, поскольку широко используемые для подобных целей бактерии должны вступить в симбиоз со злаками и передавать им генетическую информацию. Другим решением проблемы могла бы быть трансформация растительных протопластов посредством ДНК. К компетенции клеточной инженерии относят создание новых азотфиксирующих симбиотических ассоциаций «растение - микроорганизм».

Сегодня выделены и клонированы гены *sym*, отвечающие за установление симбиотических отношений между клубеньковыми азотфиксаторами и растением – хозяином. Путем переноса этих генов в свободноживущие азотфиксирующие бактерии представляется возможным

заставить их вступать в симбиоз с ценными сельскохозяйственными культурами. Методами генетической инженерии предлагают также повысить уровень обогащения почвы азотом, амплифицируя гены азотфиксации у *Klebsiella* и *Azotobacter*. Разрабатываются подходы к межвидовому переносу генов *asm*, обуславливающих устойчивость растений к нехватке влаги, жаре, холоду, засоленности почвы. Перспективы повышения эффективности биоконверсии энергии света связаны с модификацией генов, отвечающих за световые и темновые стадии этого процесса, в первую очередь генов *cfx*, регулирующих фиксацию CO₂ растением. В этой связи представляют большой интерес разработки по межвидовому переносу генов, кодирующих хлорофилл *a/b* – связывающий белок и малую субъединицу рибулозо-бисфосфаткарбоксилазы – ключевого фермента в фотосинтетической фиксации CO₂.

Гены устойчивы к некоторым гербицидам, выделенных из бактерий и дрожжей, были успешно перенесены в растения табака. Разведение устойчивых к гербицидам растений открывает возможность их применения для уничтожения сорняков непосредственно на угодьях, занятых сельскохозяйственными культурами. Обсуждается проект введения в растения новых генов, обуславливающих биосинтез и выделение нематоцидов корневыми клетками. Важно, чтобы эти нематоциды не проявили точности по отношению к полезной прикорневой микрофлоре. Возможно также создание почвенных ассоциаций так, чтобы бактериальный компонент ассоциаций отвечал за выделение нематоцидов.

Важное место в выведении новых сортов растений занимает метод культивирования растительных клеток *in vitro*. Регенерируемая из таких клеток «молодая поросль» состоит из идентичных по генофонду экземпляров, сохранивших ценные качества избранного клеточного клона. В Австралии из культивируемых *in vitro* клеточных клонов выращивают красные камедные деревья (австралийские эвкалипты), отличающиеся способностью расти на засоленных почвах. Предполагается, что корни

этих растений будут выкачивать воду из таких почв и тем самым понижать уровень грунтовых вод. Это приведет к снижению засоленности поверхностных слоев почвы в результате переноса минеральных солей в более глубокие слои с потоками дождевой воды. Клонирование клеток с последующим их скринингом и регенерацией растений из отобранных клонов рассматривают как важный метод сохранения и улучшения древесных пород умеренных широт, в частности хвойных деревьев.

Растения-регенераты, выращенные из клеток или тканевой меристемы, используют ныне для разведения спаржи, земляники, брюссельской и цветной капусты, гвоздик, папоротников, персиков, ананасов, бананов. С клонированием клеток связывают надежды на устранение вирусных заболеваний растений. Разработаны методы, позволяющие получать регенеранты из тканей верхушечных почек растений. В дальнейшем среди регенерированных растений проводят отбор особей, выращенных из незараженных клеток, и выбраковку больных растений. Раннее выявление вирусного заболевания, необходимое для подобной выбраковки, может быть осуществлено методами иммунодиагностики, с использованием моноклональных антител или методом ДНК/РНК – проб. Предпосылкой для этого является получение очищенных препаратов соответствующих вирусов или их структурных компонентов. Клонирование клеток – перспективный метод получения не только новых сортов, но и промышленно-важных продуктов. При правильном подборе условий культивирования, в частности при оптимальном соотношении фитогормонов, изолированные клетки более продуктивны, чем целые растения. Имобилизация растительных клеток или протопластов нередко ведет к повышению их синтетической активности.

Биодеградация пестицидов. Пестициды обладают мощным, но недостаточно избирательным действием. Так, гербициды, смываясь дождевыми потоками или почвенными водами на посевные площади, наносят ущерб сельскохозяйственным культурам. Помимо этого,

некоторые пестициды длительно сохраняются в почве, что тоже приводит к потерям урожая. Возможны разные подходы к решению проблемы: усовершенствование технологии применения пестицидов, что не входит в компетенцию биотехнологии, выведение растений, устойчивых к пестицидам, биodeградация пестицидов в почве. К разрушению многих пестицидов способна микрофлора почвы. Методами генетической инженерии сконструированы штаммы микроорганизмов с повышенной эффективностью биodeградации ядохимикатов, в частности штамм *Pseudomonas* *seraia*, разрушающий 2,4,5 – трихлорфеноксиацетат. Устойчивость того или иного пестицида в почве меняется при добавлении его в сочетании с другим пестицидом. Так, устойчивость гербицида хлорпрофама увеличивается при его внесении совместно с инсектицидами из группы метилкарбаматов. Оказалось, что метилкарбаматы ингибируют микробные ферменты, катализирующие гидролиз хлорпрофама.

Микробная трансформация пестицидов имеет и обратную сторону. Во-первых, быстрая деградация пестицидов сводит на нет их полезный эффект. Во-вторых, в результате микробного превращения могут образовываться продукты, сильно ядовитые для растений. При использовании гербицида тиобенкарба в Японии наблюдали подавление роста и развития риса. Установлено, что подавляет не сам гербицид, а его дехлорированное производное S-бензил-N,N-диэтилтиокарбамат. Чтобы предотвратить образование такого производного, тиобенкарб применяют в комбинации с метоксифеном, ингибитором дехлорирующего фермента микроорганизмов. Биологическая защита растений от вредителей и патогенов. Из широкого спектра биологических средств защиты растений рассматривают средства борьбы с насекомыми и патогенными микроорганизмами. Именно в этих областях имеются наибольшие перспективы. Традиционные биологические средства, направленные против насекомых, принадлежат хищным насекомым. В последние годы арсенал «оружия» инсектицидного действия пополнен грибами, бактериями, вирусами, патогенными для насекомых. Многие виды

насекомых восприимчивы к заболеванию, вызываемому грибом *Beauveria bussiana*.

3.2. Биоинжиниринг и животноводство

Большое значение в связи с интенсификацией животноводства отводится профилактике инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных с применением рекомбинантных живых вакцин и генноинженерных вакцин-антигенов, ранней диагностике этих заболеваний с помощью моноклональных антител и ДНК/РНК – проб. Для повышения продуктивности животных нужен полноценный корм. Микробиологическая промышленность выпускает кормовой белок на базе различных микроорганизмов – бактерий, грибов, дрожжей, водорослей. Богатая белками биомасса одноклеточных организмов с высокой эффективностью усваивается сельскохозяйственными животными. Так, 1 т кормовых дрожжей позволяет получить 0,4 – 0,6 т свинины, до 1,5 т мяса птиц, 25 – 30 тыс. яиц и сэкономить 5 – 7 т зерна. Это имеет большое значение, поскольку 80 % площадей сельскохозяйственных угодий в мире отводятся для производства корма скоту и птице.

Одноклеточные организмы характеризуются высоким содержанием белка – от 40 до 80 % и более. Белок одноклеточных богат лизином, незаменимой аминокислотой, определяющей его кормовую ценность. Добавка биомассы одноклеточных к недостаточным по лизину растительным кормам позволяет приблизить их аминокислотный состав к оптимальному. Недостатком биомассы одноклеточных является нехватка серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. У одноклеточных его приблизительно вдвое меньше, чем в рыбной муке. Этот недостаток присущ и таким традиционным белковым кормам, как соевая мука. Питательная ценность биомассы одноклеточных может быть значительно повышена добавкой синтетического метионина. Производство кормового белка на основе одноклеточных – процесс, не требующий посевных площадей, независящий от климатических и погодных условий.

Он может быть осуществлен в непрерывном и автоматизированном режиме.

В нашей стране производятся биомасса одноклеточных, в особенности на базе углеводородного сырья. Достигнутые успехи не должны заслонять проблемы, возникающие при использовании углеводов как субстратов для крупномасштабного производства белка, - ограниченность ресурсов. Важнейшими альтернативными субстратами служат метанол, этанол, углеводы растительного происхождения, в перспективе водород. Очищенный этанол на мировом рынке стоит почти вдвое дороже метанола, но этанол отличается очень высокой эффективностью биоконверсии. Из 1 кг этанола можно получить до 880 г дрожжевой массы, а из 1 кг метанола до 440 г. Биомасса из этанола особенно богата лизином – до 70 %.

Большое значение для животноводства имеет обогащение растительных кормов микробным белком. Для этого применяют твердофазные процессы. Перспективными источниками белка представляются фототрофные микроорганизмы, в особенности цианобактерии рода *Spirulina* и зеленые одноклеточные водоросли из родов *Chlorella* и *Scenedesmus*. Наряду с обычными аппаратами для их выращивания используют искусственные водоемы. Добавление к растительным кормам биомассы *Scenedesmus* позволяет резко повысить эффективность усвоения белков животными. Таким образом, существуют разнообразные источники сырья для получения биомассы одноклеточных. Некоторые субстраты (этанол) дают столь высококачественный белок, что он может быть рекомендован в пищу. Цианобактерии рода *Spirulina* издавна используют в пищу ацтеки в Центральной Америке и племена, обитающие на озере Чад в Африке.

3.3. Биоинжиниринг в энергетике

Технологическая биоэнергетика – одно из направлений биотехнологии, связанное с эффективным использованием энергии, запасаемой при фотосинтезе. Это может быть достигнуто путем:

1. Превращение биомассы, накопленной в результате фотосинтеза в дешевое и высококалорийное топливо – метан и другие углеводороды, этанол и т.д.
2. Модификация самого процесса фотосинтеза, в результате которого энергия света с максимальной эффективностью используется на образовании водорода или другого топлива, минуя стадию фотоассимиляции CO_2 и синтеза компонентов клетки.

На уровне теоретических разработок находится идея непосредственного преобразования энергии солнца в электрическую (биофотоэлектрические преобразования энергии). Рассмотрим вначале путь, пролегающий через использования биомассы, в первую очередь, растительной, ресурсы которой огромны и оцениваются в 100 млрд. т по сухому веществу в год. Лишь незначительная часть ее расходуется человечеством, но и эта часть дает до 14 % потребляемой в мире энергии.

Получение этанола как топлива. Этанол – экологически чистое топливо, дающее при сгорании CO_2 и H_2O . Он используется в двигателях внутреннего сгорания в чистом виде или как 10 – 20%-я добавка к бензину (газохол). В Бразилии уже к 1983 г. 75 % автомобилей работали на 95%-м этаноле, а остальные – на газохоле. В США предполагают заменить на этанол 10 % потребляемого бензина. Широкое внедрение этанола планируется в странах Западной Европы. На значительных посевных площадях намечают выращивать сельскохозяйственные культуры, предназначенные для биотехнологической переработки в этанол. В условиях дефицита посевных площадей возникает проблема, которая уже в наши дни актуальна для Бразилии и выражается дилеммой:

продовольствие или энергия. Производство этанола из растительного сырья не является безотходным: на каждый литр спирта приходится 12 – 14 л сточных вод с высокой концентрацией отходов, опасных для природных экосистем. Проблема переработки этих отходов не решена. Классическим биообъектом, используемым при получении спирта, являются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжи имеют ряд недостатков:

1. Конкуренция брожения и дыхания, субстрат (например, глюкоза) лишь частично сбраживают до этанола. Оставшиеся часть безвозвратно теряется, превращаясь в результате дыхания в CO_2 и H_2O . Процесс необходимо вести в анаэробных условиях или применять мутанты дрожжей, утратившие митохондрии и неспособные к дыханию.
2. Чувствительность к этанолу, которая снижает выход целевого продукта на единицу объема биореактора. Получены устойчивые к этанолу мутанты, характеризующиеся измененным строением клеточных мембран.
3. Отсутствие ферментов, катализирующих расщепление крахмала, целлюлозы, ксилана.

Получение метана и других углеводов. Получение метана – важный путь утилизации сельскохозяйственных отходов. Он получается в виде биогаза – смеси метана и CO_2 . Присутствие CO_2 ограничивает тепловую способность биогаза как топлива, которая в зависимости от соотношения CH_4/CO_2 составляет 20,9 – 33,4 кДж/м³. Содержание метана в биогазе варьируется от 50 до 85 %. Непосредственно к образованию метана способна небольшая группа микроорганизмов, относящихся к архебактериям. Жизнедеятельность метанобразующих архебактерий протекают строго в анаэробных условиях. Субстратами для образования метана могут служить муравьиная и уксусная кислоты, метанол, газовые смеси (водород/угарный газ, водород/углекислый газ). Поскольку биогаз практически получают из сложных органических веществ (целлюлозы, крахмала, липидов, белков), то для метан-образования применяют многокомпонентные микробные ассоциации. Наряду с метанобразующими

бактериями в состав таких ассоциаций входят микроорганизмы, переводящие органические субстраты в метанол, муравьиную и уксусную кислоты, водород и угарный газ. Примером может служить метаногенная ассоциация «*Methanobacillus Kuznesovii*», образующая метан при разложении биомассы водорослей.

Получение водорода как топлива будущего. Получение водорода как топлива остается пока на уровне поисковых разработок. Это абсолютно чистое топливо, дающее при сгорании лишь H_2O , отличается исключительно высокой теплотворной способностью – 143 кДж/г. Химический и электрохимический способы получения водорода не экономичны, поэтому заманчиво использовать микроорганизмы, которые способны выделять водород. Такой способностью обладают анаэробные и аэробные хемотрофные бактерии, пурпурные и зеленые фототрофные бактерии, цианобактерии, различные водоросли и некоторые простейшие.

3.4. Биотехнология и пищевая промышленность

Микроорганизмы, культуры растительных клеток могут дать пищевые добавки, выгодно отличающиеся своей «натуральностью» от синтетических продуктов, преобладающих в настоящее время. Все большее значение приобретают низкокалорийные, не опасные для больных диабетом заменители сахарозы, в первую очередь фруктоза — продукт превращения глюкозы при участии иммобилизованной глюкоизомеразы. В некоторых продуктах применяют глицин, дающий в комбинации с аспарагиновой кислотой различные оттенки сладкого и кислого. Планируют пищевое применение очень сладкого дипептида аспартама и особенно 100—200-звенных пептидов тауматина и монеллина, которые слаще сахарозы в 10 тыс. раз. В виде мультимера аспартам получен с помощью генноинженерных мутантов *E. coli*, недавно клонирован также ген тауматина.

Немаловажную роль в пищевой промышленности выполняют ферменты. С их помощью осветляют фруктовые соки, производят

безлактозное молоко, размягчают мясо. Большие возможности в плане повышения питательной ценности представляет добавление в продукты питания витаминов и аминокислот. Ряд аминокислот производят с применением микробов-сверх продуцентов, полученных с применением методов генной инженерии. Генно-инженерный штамм *E. coli* синтезирует до 30 г/л L – треонина за 40 ч культивирования. Основные принципы получения белка в пищу те же, что и для производства кормового белка, однако круг доступных субстратов более ограничен: требования к компонентному составу биомассы более жесткие. В пищевой биомассе должны содержаться не менее 80 % белка сбалансированного аминокислотного состава, не более

2 % нуклеиновых кислот и 1 % липидов. Необходимы детальные токсикологические и медико-биологические исследования с последующим клиническим испытанием пищевых препаратов биомассы. Психологический барьер, на который наталкивается производство микробной пищи в странах Европы и Японии, связан не только с сомнительными вкусовыми достоинствами этой будущей пищи.

Остается выразить надежду на то, что в эпоху, когда белок одноклеточных войдет в употребление, биотехнология сможет в полной мере использовать созданный ею же потенциал растительных и микробных клеток как продуцентов вкусовых, ароматизирующих и структурирующих пищу добавок. Перспективным представляется культивирование грибов (*Fusarium*), цианобактерий (*Spirulina*), зеленых водорослей (*Chlorella*, *Scenedesmus*), имеющих консистенцию и другие органолептические свойства, более привычные для человека. Волокнистую массу *Fusarium* на базе картофельного или пшеничного крахмала как источник пищи для человека производит ныне компания Rank Hovis Mc. Dougall.

3.5. Биогеоинженерия

Применение биотехнологии к добыче, обогащению и переработке руд, отделению и концентрированию металлов из сточных вод как вторичного сырья, экстракции остаточных порций нефти из иссякающих месторождений относятся к области биогеоинженерии. Большую роль в этих процессах играют микроорганизмы, способные жить в недрах Земли и осуществлять там химические превращения. Способностью переводить металлы в растворимые соединения обладают различные бактерии. Например, *Thiobacillus ferrooxidans* выщелачивает железо, медь, цинк, уран и другие металлы, окисляя их серной кислотой, которая образуется этой бактерией из сульфида. Технология подобных процессов подкупает своей простотой: для извлечения остатков меди, урана, никеля из пустых пород горнорудного производства их обливают водой и собирают вытекшие продукты жизнедеятельности микроорганизмов – растворимые соединения. Метод бактериального выщелачивания позволяют рассматривать разработку бедных месторождений как экономически выгодные предприятия. В США бедные никелевые руды, содержащие всего около 1 кг Ni на 1 т породы.

Велика хелирующая способность грибной биомассы, что, учитывая сравнительную дешевизну ее наработки в больших количествах, открывает перспективы не только для концентрирования металлов из растворов, где они присутствуют, но и для освобождения растворов от радиоактивных примесей. Ксантан, внеклеточный полисахарид бактерии *Xanthomonas campestris*, может применяться для извлечения нефти из иссякающих месторождений. Остаточные порции нефти обычно адсорбируются на различных породах, содержащихся в нефтеносных пластах, и не вымываются из них водой. Раствор ксантана в воде обладает высокой вязкостью и при закачке в пласты под повышенном давлением высвобождает капли нефти из всех трещин и углублений нефтеносных пород.

Послесловие

Биоинженерия - актуальное направление в мировой практике. Технологией будущего названы геновая, клеточная, тканевая инженерия они выводит науку на принципиально новый уровень. Наиболее значимыми материалами с широким спектром применения в биоинженерии являются высокомолекулярные соединения и композиты на их основе. На Международном съезде, посвященном биоинженерии, состоявшемся в ноябре 2019 г в Нижнем Новгороде, доклады ученых содержали огромный материал по применению в медицине новейших форм терапии. Были представлены научные разработки по восстановлению и выращиванию тканей различных органов с помощью белков, были представлены работы ученых по ядерной медицине, по адресной доставке лекарств. Уже сегодня появилась возможность рассматривать молекулы внутри клетки, их конформации (микроскопия высокого разрешения). Получила стремительное развитие геномная медицина. Это направление в Санкт –Петербурге в институте им.Отто возглавляет профессор Андрей Голотов. Создан огромный биобанкинг информации по биологическим образцам. У биобанкинга появилось большое преимущество – предсказать некоторые генетические заболевания будущего не только индивидуума, но и целого региона. Мировым лидером биобанка является Эстония.

Исследования и разработки идут в мире просто стремительными темпами. И в ближайшее 10-летие можно ожидать больших успехов. В ядерной медицине научная и инженерная составляющие находятся на высочайшем уровне. Сейчас уже появились десятки препаратов (висмут-90 в Германии, в России на основе актиния, висмута и радия), которые проходят клинические испытания на безнадежных опухолях мозга. В Германии испытания на добровольцах оказались очень успешными, врачи наблюдали случаи полного выздоровления. Всё это отличные примеры сотрудничества бизнеса с наукой, международными организациями и институтами, направленное на решение глобальных проблем человечества.

Библиографический список

1. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология: Принципы и применение. — М.: Мир, 2002. — 589 с.
2. Bioengineering // Merriam-Webster Online Dictionary, 2009. — www.merriam-webster.com/dictionary/bioengineering
3. Биоремедиация почв: вчера, сегодня, завтра / М.И. Янкевич, В.В. Хадеева, В.П. Мурыгина, Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера», 2015. Т. 7. № 2.
4. Синтетическая биология: риски и перспективы / Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырев, Г.Н. Одинокоев, В.А. Сафронов // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. Вып. 3
5. Биотехнология в животноводстве / В.Ф. Красота, Б.П. Завертяев, Е.К. Меркурьева, А.К. Никитин. - М.: Колос, 1994. - 127 с.
6. Мишустин Е.Н. Микробиология / Е.Н. Мишустин, В.Т. Емцев. - М.: Колос, 1978. - 351 с.
7. Химия экстрактивных веществ древесины: лабораторные работы / сост. Л.М. Попова, А.В. Курзин, А.Н. Евдокимов, С.В. Вершилов; ВШТЭ СПбГУПТД. – СПб., 2016. – 49 с.
8. Горбачев С.А., Осовская И.И., Химич Н.Н. Наноматериалы – продукты нанотехнологий: учебное пособие / ВШТЭ СПбГУПТД. СПб., 2018. - 31 с.
9. Демьянцева, Е.Ю. Способы инкапсулирования ферментов [Текст] : учебно-метод. пособие / Е.Ю. Демьянцева, А.В. Парфенова ; М-во образования и науки РФ, ВШТЭ СПбГУПТД. - СПб.: ВШТЭ СПбГУПТД, 2018. - 20 с
10. Осовская, И.И. Полимерные материалы. Применение и переработка [Текст]: учебное пособие / И.И. Осовская; М-во образования и науки РФ, ВШТЭ СПбГУПТД. – СПб.: ВШТЭ СПбГУПТД, 2017. – 89 с.
11. Осовская, И.И. Комплексное использование древесины: природные и химические волокна [Текст]: учебное пособие / И.И. Осовская; М-во образования и науки РФ, СПбГТУРП. – СПб.: СПбГТУРП, 2015. – 96 с.
12. Осовская, И.И. Хитин-глюкановые комплексы (физико-химические свойства и молекулярные характеристики) [Текст]: учебное пособие / И.И. Осовская [и др.]; М-во образования и науки РФ, СПбГТУРП. – СПб.: СПбГТУРП, 2010. – 52 с.
13. Технология органических веществ [Текст] : методические указания к выполнению и оформлению курсовых проектов и работ /сост. Л.М. Попова, А.В. Курзин, А.Н. Евдокимов; М-во образования РФ, ВШТЭ СПбГУПТД. – СПб. : ВШТЭ СПбГУПТД, 2017. – 25 с.

14.Евдокимов, А.В. Теория химико-технологических процессов органического синтеза. [Текст]. Ч.1. Гетерофазные реакции: учеб. пособие / А.В. Евдокимов; М-во образования РФ, СПбГТУРП, 2011. - 62 с.

15.Павлова, Е.А. Биотехнология [Текст]: учебно-методическое пособие/ Е.А.Павлова, Н.К. Удовенко, Э.П. Терентьева; М-во образования и науки РФ, ВШТЭ СПбГУПТД. – СПб.: ВШТЭ СПбГУПТД, 2017. – 56 с.

16.Терентьева, Э. П. Химия древесины, целлюлозы и синтетических полимеров [Текст]. Ч.2.: учебное пособие/ Э.П. Терентьева, Н.К. Удовенко, Е.А. Павлова; М-во образования и науки РФ, СПбГТУРП. – СПб.: СПбГТУРП, 2015. – 83 с.

17.Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения: учебное пособие / М.И. Штильман; М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 328 с.

18.Галаев И.Ю. «Умные» полимеры в биотехнологии и медицине // успехи химии, 1995. Т. 64. №5.- С. 505-524.

19.Безбородов А.М. Ферменты микроорганизмов и их применение // Биотехнология. М.: Наука, 1984.- 234с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Достоинства и недостатки использования синтетических полимеров в медицине, растениеводстве и животноводстве.

Полиэтилен низкой плотности

Мономер и полимер не токсичны. При скармливании животным порошкообразного полиэтилена, его введение непосредственно в желудок, а также при спаивании различных вытяжек из материала или из готовых изделий у животных не обнаруживаются признаки патологии.

Недостатки полиэтилена как материала для пищевой промышленности - низкая масло- и жиростойкость, а также высокая газопроницаемость с полимером в средах. Запах образован, по-видимому, окислением низкомолекулярных продуктов при высокотемпературной переработке полимера. Стабилизация антиоксиданта предотвращает появление запаха.

Полиэтилен высокой плотности

В токсикологических экспериментах установлено отсутствие у полимера токсических свойств. Гигиеническое значение имеют остатки катализаторов полимеризации: в вытяжках из материалов обнаружены незначительные количества Al, Ti, Si, а также спиртов, используемых при удалении катализаторов. Для контроля содержания остаточного катализатора нормируют зольность полимера, которая в материалах, контактирующих с пищевыми продуктами и применяемых в медицине не должна превышать 0,025 % (в расчете на массу полимера).

Полипропилен

Мономер нетоксичен. При введении животным самого полимера или вытяжек из него токсического действия не обнаружено. Многие марки стабилизированного полипропилена придают контактирующим с ним средам специфический привкус и запах, что ограничивает применение

полимеров в пищевой промышленности, в водоснабжение, а также в качестве тары для упаковки лекарств. Лишенный этих недостатков нестабилизированный полипропилен марки "пропатен" используется в водоснабжении.

Поливинилхлорид

Мономер токсичен. Не пластифицированный и не стабилизированный полимер считается нетоксичным. Среди пластификаторов, которые легко мигрируют из ПВХ, нередко увлекая за собой остаточный мономер и стабилизатор, наиболее токсичны три-о-крезилфосфат и дибутилфталат, наименее - себацинаты и цитраты, перспективные для применения в медицинских марках поливинилхлоридов. Показана возможность использования ПВХ, стабилизированного ди- и триоктилпроизводными олова, в изделиях службы крови при условии их кратковременного контакта с кровью и при строгой регламентации количества стабилизаторов. Полимеры, стабилизированные соединениями свинца, не разрешены для использования в изделиях пищевого и медицинского назначения.

Полистирол

Токсичность полимера обусловлена присутствием в нем мономера. Опасность представляет не только остаточный мономер, но и стирол, который может образоваться в результате деструкции полимера, например, при его старении. Для полимера, применяемого в пищевой промышленности, ПДК стирола в модельных средах составляет 0,05 мг/л. Сополимеры стирола менее токсичны, чем гомополимер.

Гомо- и сополимеры акрилатов

Токсичность этих полимеров обусловлена содержанием в них остаточных мономеров - метилметакрилата, акрилонитрила, акриламида. ПДК первых двух мономеров в вытяжках в модельные растворы составляет 0,25 и 0,05 мг/л. При поступлении в организм полимеры этих мономеров практически нетоксичны, что обусловило их широкое

применение в стоматологии и глазном протезировании. Для эндопротезирования допущен сополимер акриламида, этилакрилата и винилпирролидона.

Аминопласты

Эти материалы опасны из-за миграции в окружающую среду токсического формальдегида в количестве до сотен мг/л. Миграция значительно усиливается при нагревании материала. Применение аминопластов в контакте с пищевыми продуктами недопустимо. Для использования в медицине эти материалы также бесперспективны.

Фенопласты

Кроме формальдегида, из этих материалов могут выделяться токсичные фенол и гексаметиленetetраамин. Фенол и формальдегид, попадая в жидкости организма, могут вызывать денатурацию белка. Эти материалы не допущены к применению в медицине и пищевой промышленности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Вопросы для самопроверки знаний обучающихся.

1. Основы биоинженеринга.
2. Задачи и принципы биоинженеринга.
3. Опишите четыре основных этапа развития биоинженеринга.
4. Наиболее важные достижения современной биоинженерии?
5. Генная инженерия.
6. Задачи и главные принципы генной инженерии.
7. Методы, используемые в генной инженерии.
8. Полимеры, используемые для генетического материала
9. Клеточная инженерия.
10. Основные задачи клеточной инженерии.
11. Основные практические приложения клеточной инженерии.
12. Тканевая инженерия.
13. Принципы и задачи тканевой инженерии.
14. Основные полимерные материалы, используемые в тканевой инженерии.
15. Физиологически активные полимеры (ФАП).
16. Физиологически активные вещества (ФАВ).
17. Аддитивность свойств физиологически активных полимеров.
18. Факторы, влияющие на взаимодействие полимеров с тканями
19. в живых организмах.
20. Механизмы действия физиологически активных полимеров.
21. Доставка физиологически активных полимеров в органы мишени
22. и сроки выведения их из организма.
23. Рабочая модель физиологически активных полимеров прививочного типа.
24. Возможность токсических эффектов при введении ФАВ.
25. Требования к полимерам–носителям.

26. Широко применяемые полимеры-носители (синтетические и биополимеры).
27. Биологическая активность белков (альбумина и иммуноглобулина).
28. Недостатки белков как носителей ФАВ.
29. Три уровня селективности ФАП, действующих на поверхности или внутри их.
30. Биодеструктурируемые полимеры.
31. Проблема биодеструктурируемости.
32. Использование полимеров в биоаналитических системах и в синтезе аналогов биополимеров.
33. Системы с иммобилизованными биокатализаторами.
34. Ферментные лекарственные препараты.
35. Полимеры-носители для иммобилизации ферментов.
36. Адсорбционное связывание макромолекул ферментов с поверхностью носителя.
37. Полимеры-носители для иммобилизации клеток.
38. Нерастворимые системы с иммобилизованными клетками.
39. Достоинства и недостатки ферментов в биокаталитических процессах.
40. Полимерные материалы в разделительных процессах.
41. Материалы для конструкции мембран в диализаторах.
42. Полимеры используемые в качестве биodeградируемых материалов.
43. Основные области применения имплантатов в медицине.
44. Основные полимеры для изготовления имплантатов.
45. Основные полимеры, используемые в неимплантационных изделиях.
46. Основные требования к биосовместимым материалам.
47. Основные задачи биоинженеринга в растениеводстве и животноводстве.
48. Процесс культивирования клеток.
49. Основные клеточные культуры в растениеводстве.

50. Перспективы использования биотехнологических продуктов в пищевой промышленности.
51. Технологическая биоэнергетика. Понятие. Задачи. Применение.
52. Ферменты в биоинженерии.

Учебное издание

Ираида Ивановна Осовская
Станислав Александрович Горбачев

Полимеры в биоинженерных процессах

Учебное пособие

Редактор Л. Я. Титова

Темплан 2019, поз.127

Подп. к печати 09.12. 2019г. Формат 60x84/16. Бумага тип №1. Печать
офсетная. Печ.л. 4.25; уч.-изд.л. 4.25 Тираж 50 экз. Цена «С». Изд. №127
Заказ

Ризограф Высшей школы технологии и энергетики СПбГУПТД,
198095, СПб., ул. Ивана Черных,4.