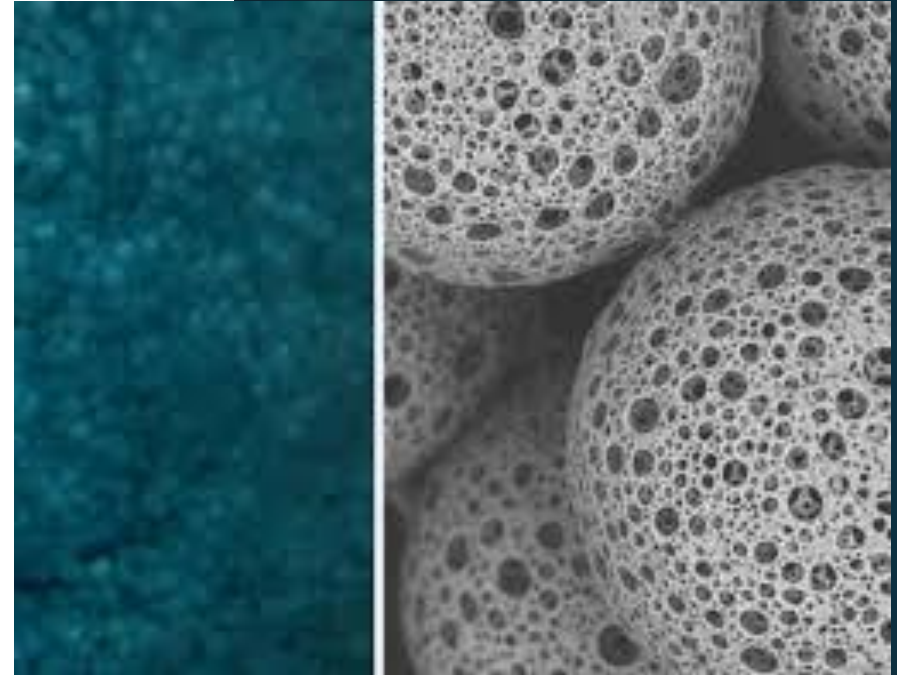


Полиоксалканоаттардың қасиеттері мен алыну жолдары

5 дәріс

Полиоксиалканаттар

- Полиоксиалканаттар (ПОА) химиялық синтез немесе әртүрлі көміртегі бар субстраттардан бактериялық биосинтез арқылы алынған биологиялық ыдырайтын полиэфирлер. ПОА-ның негізгі қасиеттеріне биологиялық ыдырайтындығы, олардың химиялық құрылымын және тиісінше, олардың физикалық және механикалық қасиеттерін (термопластикадан эластомерге дейін) өзгерту мүмкіндігі және әдеттегі полимерлерді өндіру әдістерін қолдану арқылы жақсы өңдеуге қабілеттілігі жатады.



Полигидроксиалканаттардың (ПОА) қасиеттері

Биологиялық ыдырайтындығы: ПОА компостта, топырақта, суда және жануарлар тіндеріндегі деполимераз ферменттерімен ыдырап, су мен көмірқышқыл газына айналады.

Химиялық және биологиялық тұрақтылығы: Басқа күрделі эфирлерден айырмашылығы, ПОА сұйық ортада қышқылдардың немесе сілтілердің әсерінен бұзылмайды және олардың ыдырауы шын мәнінде биологиялық болып табылады.

Қасиетінің әртүрлілігі: көміртегі тізбегінің әртүрлі ұзындықтары бар ПОА тобының болуы (C4-тен C12-ге дейін және одан жоғары) әртүрлі қасиеттері бар полимерлерді өндіруге мүмкіндік береді: жоғары кристалды термопластикадан резеңке тәрізді эластомерге дейін.

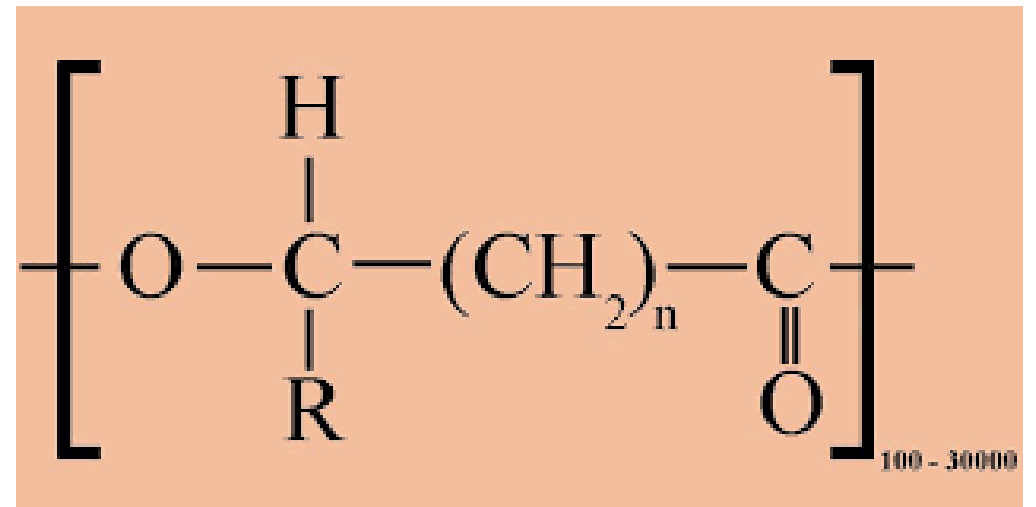
Өңделуі: ПОА басқа полимерлер үшін қолданылатын стандартты әдістер арқылы өңделуі мүмкін және ұнтақтар, ерітінділер, гельдер және балқымалар сияқты әртүрлі фазалық күйлерде де алынуы мүмкін.

Полигидроксикалканаттарды (ПОА) алу әдістері

- **Бактериялық биосинтез:** *Alcaligenes eutrophus* сияқты микроорганизмдер сақтау полимерлері ретінде ПОА синтездейді.
- **Шикізат:** қант, органикалық қышқылдар, спирттер және қант немесе пальма майы өндірісінің қалдықтары сияқты өндірістік қалдықтар биосинтез үшін шикізат ретінде пайдаланылуы мүмкін.
- **Процесс:** Бұл әдіс мономер синтезін және кейіннен полимерлеуді қажет етпей ПОА өндіруге мүмкіндік береді және қоректік ортаның құрамын өзгерту арқылы соңғы өнімнің қасиеттерін бақылауға мүмкіндік береді.
- **Химиялық синтез:** ПОА химиялық синтез арқылы да өндірілуі мүмкін, дегенмен бұл әдіс әдетте биосинтезге қарағанда көбірек процесс қадамдарын талап етеді.

Химиялық синтез:

- Химиялық синтез:
- ПОА химиялық синтез арқылы да өндірілуі мүмкін, дегенмен бұл әдіс әдетте биосинтезге қарағанда көбірек процесс қадамдарын талап етеді.



Биологиялық ыдырайтын және биоүйлесімді полимерлер, полиоксиалканаттар әртүрлі медициналық құрылғылар мен дәрілік формаларды өндіру үшін кеңінен қолданылады.



Медицина саласында, химиялық синтез арқылы алынған полигидроксиалканаттар қолданылады, бірақ биотехнология арқылы алынған табиғи полиоксиалканаттарға да қызығушылық артып келеді. Синтетикалық полиоксиалканаттар бактериялық поли(3-гидроксибутират) және басқа да табиғи полигидроксиалканаттардың биомиметикалық аналогтары болып табылады.

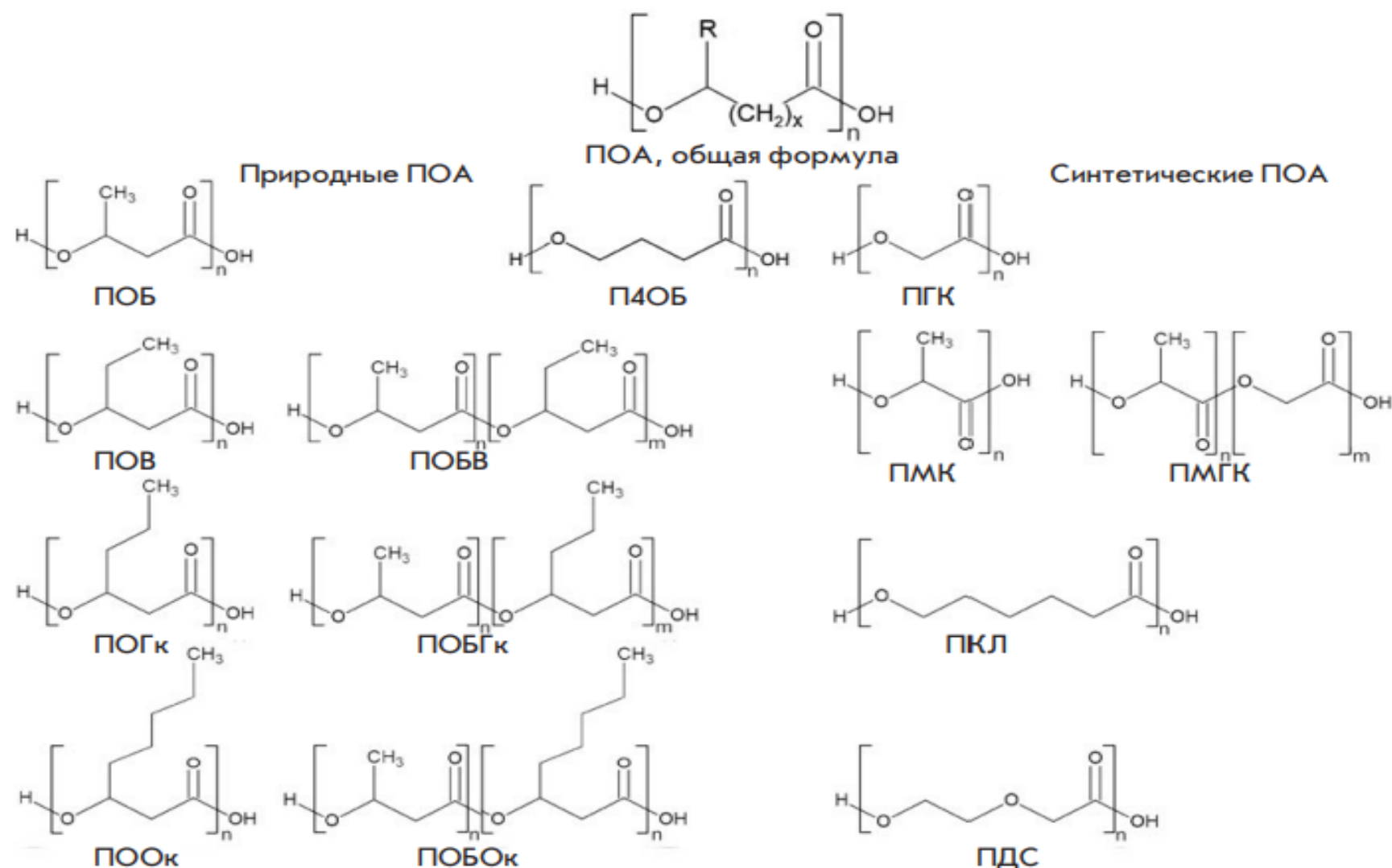


Рис. 1. Общая формула полиоксиалканоатов и структурные формулы ряда природных и синтетических полиоксиалканоатов биомедицинского применения. Сокращения: ПОБ – поли-3-оксибутират, ПОВ – поли-3-оксивалерат, ПОБВ – поли-3-оксибутират-со-3-оксивалерат, ПОГк – поли-3-оксигексаноат, ПОБГк – поли-3-оксибутират-со-3-оксигексаноат, ПООк – поли-3-оксиоктаноат, ПОБОк – поли-3-оксибутират-со-3-оксиоктаноат, П4ОБ – поли-4-оксимасляная кислота (поли-4-оксибутират), ПГК – поли-2-оксиуксусная кислота (полигликолевая кислота, полигликолид), ПМК – поли-2-оксипропановая кислота (полимолочная кислота, полилактид), ПМГК – полимолочно-со-гликолевая кислота (полилактид-со-гликолид), ПКЛ – поли-6-оксикапролактон, ПДС – поли-п-

-
- Химиялық құрылымы ұқсас болғандықтан, бұл полимерлер физикалық-химиялық және биомедициналық қасиеттерінің ұқсас үйлесіміне ие: улы өнімдер түзбей организмде биологиялық ыдырауға қабілеттілік, адам мүшелерімен және тіндерімен биоүйлесімділік, оңтайлы физика-химиялық қасиеттері (термопластикалық, салыстырмалы түрде жоғары гидрофобтылық, ерекше диффузиялық беріктік және салыстырмалы түрде жоғары тиімді пайдалану қабілеті), оларды өндірудегі технологиялық процестер. Қасиеттердің бұл бірегей үйлесімі оларды кеңінен қолдануды және медициналық тәжірибеде енгізуді жеңілдетеді.

- ПОА 1970 жылдардан бері медицинада белсенді түрде қолданыла бастады. Химиялық синтез арқылы алынған полимерлерден жасалған алғашқы биологиялық ыдырайтын тігістер, Vicryl бренді медициналық құрылғылар нарығына 1974 жылдың өзінде-ақ енгізілді. ПОА өнімдерінің алуан түрі қазірдің өзінде қолданыста немесе әзірленуде.
- ПОА сонымен қатар фармацевтикада жаңа дәрілік формалардың құрамдас бөлігі ретінде пайдаланылады, мақсатты жеткізу, ұзақ әсер ету, уыттылықты азайту және тұрақтылықты арттыру сияқты қасиеттерді береді.



биологиялық ыдырайтын қапсырмалар, бұрандалар, пластиналар, түйреуіштер мен жіптер, биологиялық ыдырайтын жіптер мен теріге арналған тігістер мен тігістер, периодты таңғыштар, мембраналар, хирургиялық торлы эндопротездер, ішек және перикардальды ақауларға арналған хирургиялық патчтар, проктология және герниопластикаға арналған протездік тығындар, тамыр протездері, жүрек-қан тамырлары стент-эндопротездері, жүйке регенерациясына арналған жақтау бағыттағыштары, жүректің жасанды клапандары және басқа бұйымдар

- Қасиеттердің бірегей комбинациясы ПОА класының барлық мүшелеріне тән болса да, көп жағдайда синтетикалық ПОА (sПОА) медицинада поли-2-гидроксипропан қышқылы (полилактикалық қышқыл немесе полилактид), поли-2-гидроксисірке қышқылы (полигликоль қышқылы немесе полигликолид), олардың сополимерлері-қышқылдары – полигликол полимерлері. (полилактид-со-гликолидтер) (PLGA), поли-6-гидроксикапролактон және поли-п-диоксанон қолданылады

Полигидроксиалканаттардың биоүйлесімділігі және олардың биологиялық белсенділігі

Әдетте, белоктар мен пептидтер, полисахаридтер, липидтер, нуклеин қышқылдары, полипренолдар және олардың сополимерлері сияқты табиғи биополимерлер олардың мамандандырылған функцияларына тікелей байланысты айқын биологиялық белсенділікті көрсетеді: ферментативті, реттеуші, сигналдық, қорғаныстық, тасымалдаушы және т.б.

ПОА-ны медицинада қолданудың негізгі себебі - олардың биодырағыштығы

- ПОА жасуша биологиясы мен инженериясы үшін перспективалық материал болып табылады. Әртүрлі сүтқоректілердің жасушалары ПОА пленкаларында немесе кеуекті матрицаларда *in vitro* өсіру кезінде жасушалық адгезияның, пролиферацияның және өміршеңдігінің жақсы деңгейлерін көрсетеді: адам мен тышқанның фибробласттары, егеуқұйрық, тышқан және адамның мезенхималық бағаналы жасушалары (MSC), қоянның сүйек остеобластары, адам саркомасының остеогенді жасушалары және тегіс бұлшықет жасушалары.

Полигидроксibuтират

- Полигидроксibuтират - белгілі бір өсу жағдайында прокариот жасушаларының әртүрлі түрлерімен синтезделген гомополимер. Ол эндогендік тыныс алудың субстраты болып табылады және қоршаған ортаның оңтайлы емес жағдайында жасушаның өміршеңдігін сақтайды. ПОВ организмдердің зат алмасу өнімі және адам қанының құрамдас бөлігі болып табылатын 2-гидроксимай қышқылының мономерлері арқылы түзіледі. Гидроксibuтират-гидроксивалераттық сополимерлердің физика-химиялық, механикалық және технологиялық қасиеттері оларды тігіс материалдарын, мембраналарды, гибриді органдарға арналған уақытша тіректерді және дәрі-дәрмекті ұзақ уақыт жеткізуге арналған жүйелерді әзірлеу үшін керек

- Алғашқы ашылған полиоксиалканоат полигидроксибутират болды. Қазіргі уақытта 100-ден астам әртүрлі полигидроксиалканаттар белгілі. Полигидроксиалканаттар бактерия жасушаларында түйіршіктер түрінде жиналады, олар боялған кезде микроскопиялық түрде анық көрінеді. Бактериялардағы бұл қосындыларды Бейжеринк 1888 жылы бақылаған, бірақ ПОБ бірінші зерттеуі әлдеқайда кейінірек жүргізілді. Автор *Bacillus megaterium* бактерияларынан екі компонентті бөліп алды, оның пікірінше, олар полигидроксибутират гидролизінің өнімі болды. Екі өнімнің де эмпирикалық формуласы ($C_2H_3O_3$), олардың бірі кристалданған және балқу температурасы $120^{\circ}C$, екіншісі аморфен және $157^{\circ}C$ балқыған. Кейінірек Лемонг екі компоненттің де полигидроксибутират екенін, бірақ молекулалық салмағы әртүрлі екенін дәлелдеді.

- Жоғары биоүйлесімділігіне байланысты ПОБ және басқа ПОА әртүрлі конструкцияларды (кеуекті матрицалар, микросфералар, тіректер) жасау үшін әртүрлі адам мен сүтқоректілердің жасушаларының: мезенхималық дің жасушаларының, фибробласттардың және әртүрлі ісік жасушаларының линияларының 3D in vitro өсуін тәжірибелік модельдеу үшін пайдаланылуы мүмкін. Бұл әртүрлі аурулардың, ең алдымен ісіктердің тәжірибелік үлгілерін жасауға мүмкіндік береді.

-
- 1976 жылы Ұлыбританиядағы ICI өсімдік биомассасынан алынған құрамында қант бар субстраттар арқылы полигидроксибутират алу үшін микробиологиялық процесте коммерциялық зерттеулерге ие болды. Бактериялық полигидроксибутираттың полипропиленге ұқсас термопластикалық екендігінің ашылуы үлкен қызығушылық тудырды. ПОВ басқа анықталған қасиеттері — биологиялық ыдырайтындығы және биоүйлесімділігі, пьезоэлектрлік қасиеттері және оны оптикалық белсенді молекулалардың көзі ретінде пайдалану мүмкіндігі) — мұнай дағдарысы төмендей бастаған кезде де ICI-дің полигидроксибутират алудың бактериялық процесіне деген қызығушылығын қолдап қана қоймай, күшейтті.

- ПОВ көптеген прокариот микроорганизмдермен (қазіргі уақытта олардың 300-ден астамы бар) әртүрлі субстраттар арқылы әртүрлі өнімділікте синтезделеді. Дегенмен, өнеркәсіптік қолдану үшін тек бірнеше жоғары өнімді және перспективалы микроорганизмдер ғана оқшауланған, олар бірқатар субстраттар:
- қанттар, метанол, көмірсутектер, сутегі және көмірқышқыл газының қоспалары (сутегі тотықтырғыш бактериялар *Alcaligenes eutrophus* (жақында қайта аталды *Alcaligenes eutrophus*), *Alcaligenes eutrophus* (жақында қайта аталды *Ralshalatliaus*), бірқатар субстраттар көмегімен полигидроксibuтиратты тиімді синтезеді. азотфиксациялаушы бактериялар *Azotobacter vinelandii*, псевдомонадалар *Pseudomonas oleovorans*, метилотрофтар *Methylomonas*, *Methylobacterium organophilum*

Полимерлерді құрайтын
оксиқышқылдардың
көміртегі тізбегінің
ұзындығына қарай
полигидроксиалканатта
р үш негізгі топқа
бөлінеді

көміртегі тізбегінің ұзындығы 3-тен 5-ке дейін
көміртегі атомдарына дейінгі қышқылдардан
тұратын қысқа тізбекті (SCL);

2) 6-дан 14-ке дейін көміртек атомынан
тұратын орташа тізбекті ұзындықтағы (MCL);

3) ұзын тізбекті (LCL), құрамында C17 және
C18 қышқылдары бар.

Полигидроксиалканаттарды синтездеу реакцияларының реттілігі суретте көрсетілген

Процесті үш кезеңге бөлуге болады:

біріншісі полимер синтезіне қажетті көміртегі көзін сыртқы ортадан жасушаға тасымалдауды қамтиды, ол цитоплазмалық мембранада локализацияланған немесе жасуша ішінде диффузиялық орналасқан арнайы ферменттік тасымалдау жүйелерімен катализденеді.

екінші фаза Анаболикалық және катаболикалық реакциялар кешенін қамтитын компоненттерді ПОА синтазасының субстраты болып табылатын тиоэфир А гидроксиацил коферментіне айналдырады.

Үшінші кезеңде ПОА синтаза (осы полимерлердің биосинтезінің негізгі ферменті) тиоэфирлерді субстрат ретінде пайдаланады және олардың арасында КоА қатысуымен эфирлік байланыстың түзілуін катализдейді. Бұл концепция ПОА синтазасының басқа ферменттерді де полимерлер түзу үшін пайдалану мүмкіндігіне жол бермейді.

Фаза 1
мембрано-
связанные
белки

Фаза 2
растворимые
белки

Фаза 3
связанные с гранулами
белки

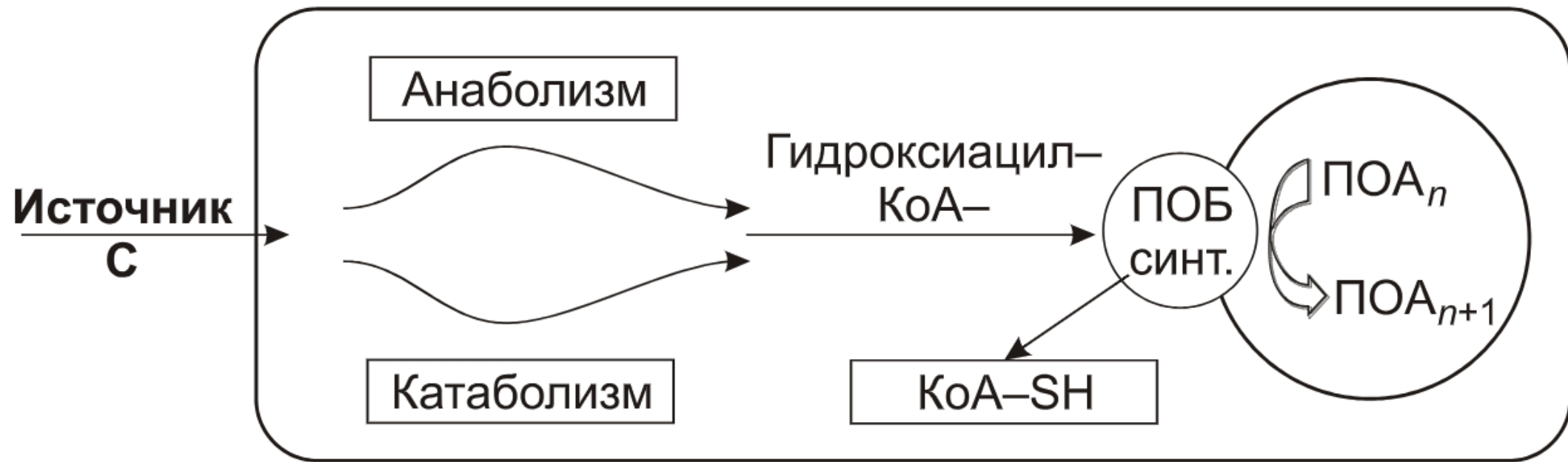


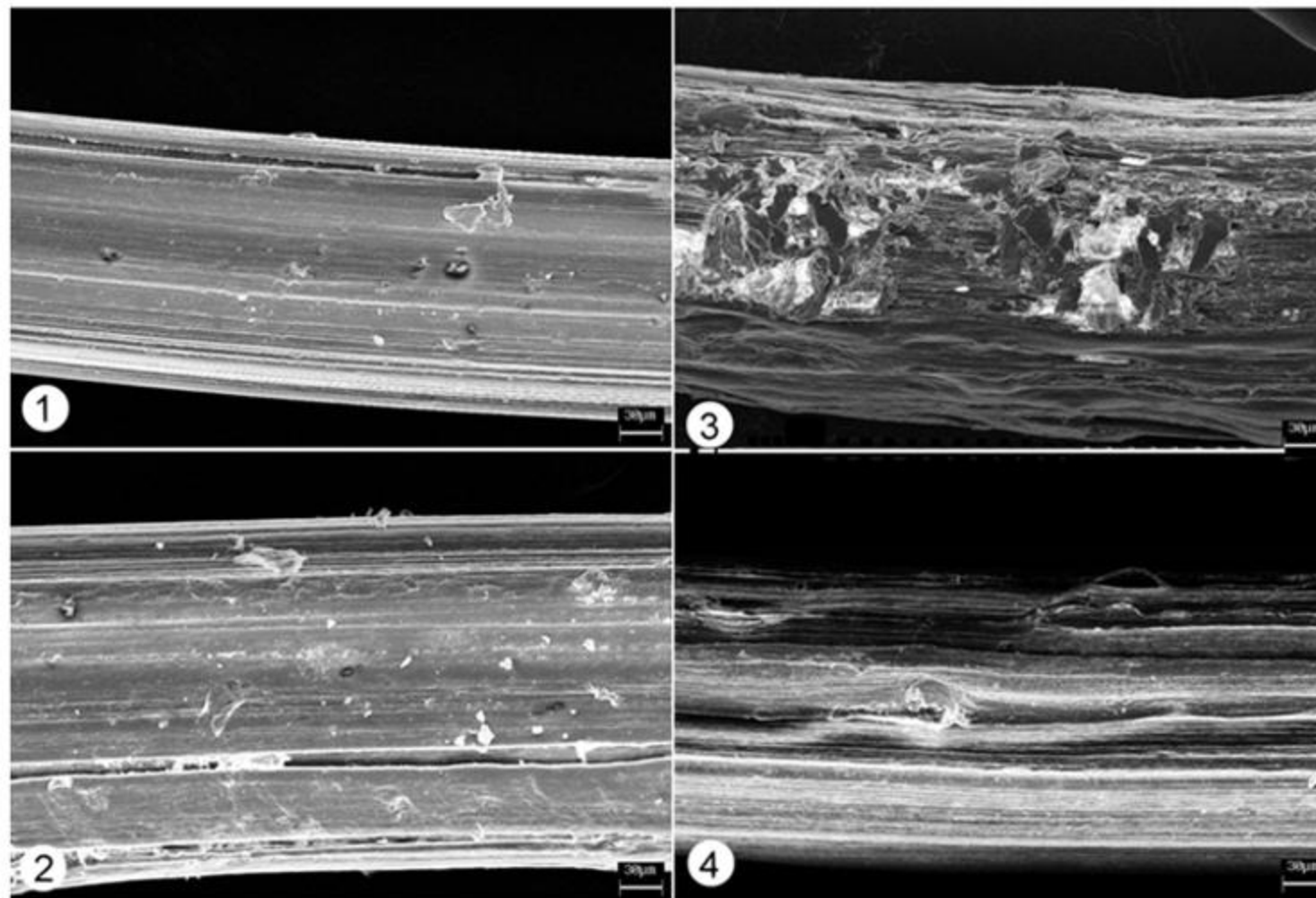
Таблица 2.0

**Образование полиоксиалканоатов различными микроорганизмами
(Lee et al., 1996b)**

Бактерии	ПО ПОА	Основной источник углерода	X, г/л	ПОА, г/л	ПОА, в % к АСБ	Продуктивность, г/л/час
<i>Alcaligenes eutrophus</i>	ПОБ	глюкоза	164.0	121.0	76.0	2.42
<i>Al.eutrophus</i>	ПОБ	CO ₂ +H ₂	91.3	61.9	67.8	1.55
<i>Al. eutrophus</i>	ПОБ	гидролизат тапиоки	106.0	61.9	57.5	1.03
<i>Al. eutrophus</i>	ПОБ-ПОВ	глюкоза + пропионат	158.0	117.0	74.0	2.55
<i>Alcaligenes latus</i>	ПОБ	сахароза	143.0	71.4	50.0	3.97
<i>Al. latus</i>	ПОБ	сахароза	–	16.2	50.0	2.6
<i>Azotobacter vinelandii</i>	ПОБ	глюкоза	40.1	32.0	79.8	0.68

<i>Methylobacterium organophilum</i>	ПОБ	метанол	250.0	130.0	52.0	1.86
<i>Chromobacterium violaceum</i>	ПОВ	валерат	39.5	24.5	62.0	—
<i>Protomonas extorquens</i>	ПОБ	метанол	233	149.0	64.0	0.88
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	ПОГ-ПОО	н-октан	11.6	2.9	25.0	0.58
<i>Ps. oleovorans</i>	ПОГ-ПОО	н-октан	37.11	12.1	33.0	0.32
рекомбинант <i>E. coli</i>	ПОБ	глюкоза	101.4	81.2	80.1	80.1
рекомбинант <i>Klebsiella aerogenes</i>	ПОБ	меласса	37.0	24.0	65.0	65.0

Жіптердің биодеградациясы



РЭМ снимки поверхности полимерных нитей из ПОБ-со-ПОВ в ходе деградации *in vivo*: 1 – исходная, 2 – 90, 3 – 120 и 4 – 180 суток.
Маркер 30 мкм (Шишацкая с соавт., 2002ж).